REVISTA DE ASMA

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

Hipersecreción bronquial en el asma

La disbiosis microbiana como origen precoz del asma

Factores de desarrollo de asma en la edad adulta

Rinitis y rinosinusitis, “rasgos tratables” del asma

Nota clínica: asma refractaria

Con la colaboración de

Pfizer

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

EditorialRespira

VOL. 3 / Nº 2 / AÑO 2018

REVISTA DE ASMA

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

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

Junta Directiva de SEPAR

Junta de Gobierno

Presidente
Dr. Carlos A. Jiménez-Ruiz
(Madrid)

Vicepresidente Cirujano Torácico
Dr. Ramón Moreno Balsalobre
(Madrid)

Vicepresidente Neumólogo
Dr. Germán Peces-Barba Romero
(Madrid)

Secretaria General
Dra. Marina Blanco Aparicio (A Coruña)

Vicesecretario-Tesorero
Dr. Segismundo Solano Reina
(Madrid)

Coordinadores de Área

Área de Asma
Dr. Francisco Javier Álvarez Gutiérrrez (Sevilla)
Área de Circulación Pulmonar
Dr. Luis Jara Palomares (Sevilla)
Área de Cirugía Torácica
Dr. Íñigo Royo Crespo
(Zaragoza)
Área de Enfermería Respiratoria
D.E. Paz Vaquero Lozano
(Madrid)
Área de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID)
Dr. José Antonio Rodríguez Portal (Sevilla)
Área de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas (EPOC)
Dr. José Luis López-Campos Bodineau (Sevilla)
Área de Enfermedades Respiratorias de Origen Ocupacional y Medioambiental (EROM)
Dra. Isabel Inés Urrutia Landa
(Vizcaya)
Área de Fisioterapia Respiratoria
D.F. Antonio Tomás Ríos Cortés
(Murcia)
Área de Neumología Pediátrica
Dr. Antonio Moreno Galdó
(Barcelona)
Área de Oncología Torácica
Dr. Juan Carlos Trujillo Reyes
(Barcelona)
Área de Tabaquismo
Dr. Jaime Signes-Costa Miñana
(Valencia)
Área de Técnicas y Trasplante (TyT)
Dr. Felipe Andreo García
(Barcelona)
Área deTuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)
Dr. David de la Rosa Carrillo
(Barcelona)
Área de Trastornos Respiratorios del Sueño – Ventilación Mecánica – Cuidados Respiratorios Críticos (TRS-VM-CRC)
Dra. Olga Mediano San Andrés
(Guadalajara)

Comité Editorial

Editor Jefe
Francisco Javier Álvarez Gutiérrez
(Sevilla)

Editores Asociados
Joan Serra Batlles
(Barcelona)
Astrid Crespo-Lessmann
(Barcelona)
Andrea Trisán Alonso
(Madrid)

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Con la colaboración de

Pfizer

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 previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Revista de Asma con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, *www.cedro.org*) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Editorial Respira ni la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente 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 realizadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud.

Editorial Respira no asume responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos 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 independiente, 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 2ª
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: 2604-563X
Deposito legal: B 21.455-2018

Sin perjuicio de la financiación que Pfizer ofrece para la redacción del presente documento, las opiniones, manifestaciones, conclusiones y, en general, cualquier contenido de dicho documento son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. Por consiguiente, Pfizer respeta la independencia del autor o autores y no asume responsabilidad alguna, presente o futura sobre el contenido de la Revista de Asma.

REVISTA DE ASMA
ÁREA DE ASMA DE SEPAR

SUMARIO

AÑO 2018 / VOLUMEN 3 - NÚMERO 2

31	HIPERSECRECIÓN BRONQUIAL EN EL ASMA
31	Resumen
31	Introducción
32	Asma con hipersecreción bronquial. Características clínicas
32	Mucinas y receptores *toll-like*
33	Genética en la hipersecreción bronquial
34	Bibliografía
36	LA DISBIOSIS MICROBIANA COMO ORIGEN PRECOZ DEL ASMA
36	Resumen
36	Conflicto de intereses
36	Introducción
38	Microbioma en niños sanos
39	Microbioma y sistema inmune
40	Microbioma y asma en modelo animal
40	Microbioma intestinal y asma
40	Microbioma de vía aérea respiratoria y asma
42	El eje intestino-pulmón
42	Evidencias de la asociación entre disbiosis microbiana y asma. Ventana crítica
42	Implicaciones clínicas y perspectivas futuras
43	Bibliografía
46	FACTORES DE DESARROLLO DE ASMA EN LA EDAD ADULTA
46	Resumen
46	Introducción
47	Epidemiología del asma de debut en el adulto
47	Perfil clínico y pronóstico del asma del adulto
47	Impacto en la inflamación de la vía aérea con la edad
49	Factores de desarrollo de asma en la edad adulta
52	Bibliografía

55 RINITIS Y RINOSINUSITIS, “RASGOS TRATABLES” DEL ASMA
55 Resumen
55 Introducción
56 Rinitis y asma
62 Rinosinusitis y asma
67 Bibliografía
70 NOTA CLÍNICA: ASMA REFRACTARIA
70 Resumen
70 Caso clínico
72 Discusión
73 Conclusión
73 Bibliografía

REVISTA DE ASMA
ÁREA DE ASMA DE SEPAR

AÑO 2018 / VOLUMEN 3 - NÚMERO 2

Hipersecreción bronquial en el asma

– Astrid Crespo-Lessmann
– Elena Curto

Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Institut d'Investigació Biomédica Sant Pau. Barcelona, España

La disbiosis microbiana como origen precoz del asma

– José Valverde-Molina[a,b]
– José Valverde-Fuentes[c]

[a] Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier (Murcia), España
[b] Profesor asociado. Departamento de Pediatría. Universidad de Murcia. Murcia, España
[c] Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia, España

Factores de desarrollo de asma en la edad adulta

– Isabel Urrutia
– Olaia Bronte
– Silvia Pascual
– Sandra Dorado

Unidad de Asma. Servicio de Neumología. OSI Barrualde-Galdakao

Rinitis y rinosinusitis, "rasgos tratables" del asma

– Alfonso del Cuvillo[a]
– José Gregorio Soto[b]

[a] Unidad de Rinología y Asma. UGC ORL, Hospital Universitario de Jerez. Jerez, España
[b] Sección de la Unidad de Neumo-Alergia, Hospital Universitario de Jerez. Jerez, España

Nota clínica: asma refractaria

– Andrea Trisán Alonso[a]
– Aitor Asensi Jurado[b]

[a] FEA Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid), España
[b] MIR Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid), España

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de esta presentación refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con la opinión de los laboratorios propietarios/comercializadores de las correspondientes moléculas/productos. Se ha solicitado que el contenido sea veraz, preciso, equilibrado y no engañoso, y que se apoye en datos científicos relevantes.

Toda la información presentada es acorde en su totalidad con la correspondiente Ficha Técnica aprobada por las autoridades sanitarias correspondientes.

REVISTA DE ASMA
VOL. 3 / Nº 2 / AÑO 2018
EditorialRespira

Hipersecreción bronquial en el asma

Autor

Astrid Crespo-Lessmann, Elena Curto

Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Institut d'Investigació Biomédica Sant Pau. Barcelona, España

Correspondencia

Dra. Astrid Crespo Lessmann
Servicio de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C. Mas Casanovas 90. 08041 Barcelona, España
Tel.: +34 93 556 59 72. Fax: +34 93 556 56 01
E-mail: *acrespo@santpau.cat*

Resumen

La hipersecreción mucosa bronquial de forma crónica, como una entidad clínica distinta, podría conducir a una mayor morbilidad y mortalidad del asma. Esta variable, insuficientemente caracterizada en los estudios de asma, se ha correlacionado con una mayor gravedad, un deterioro de la función pulmonar, un mayor número de exacerbaciones y una menor respuesta al tratamiento antiinflamatorio glucocorticoideo. Se han planteado diversos mecanismos fisiopatológicos como causa de la hipersecreción bronquial en los pacientes con asma. Entre estos se incluyen factores genéticos y diferencias en la expresión de mucinas y receptores *toll-like*, así como una asociación con variables como el tabaquismo, las infecciones respiratorias y el desarrollo de bronquiectasias. Sin embargo, lo cierto es que aún es necesaria una mayor investigación para dilucidar por qué algunos pacientes presentan hipersecreción bronquial y otros no y los mecanismos involucrados en el desarrollo de esta manifestación clínica.

Esta revisión aporta, de forma resumida y basada en las publicaciones más relevantes, una visión actualizada y objetiva de los diversos trabajos que han estudiado la hipersecreción bronquial y las características clínicas que presentan estos pacientes, así como sus posibles mecanismos fisiopatológicos.

Reconocer la hipersecreción bronquial como una entidad clínica distinta puede conducir a una terapia más efectiva e individualizada.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con características (historia natural, fisiopatología, comorbilidad, nivel de gravedad y respuestas a tratamientos) muy heterogéneas. Estudios de necropsias realizadas en pacientes asmáticos que fallecieron tras una exacerbación mostraron que en la vía aérea respiratoria de estos pacientes existía una oclusión completa de los bronquios por una cantidad excesiva de moco[1]. Si bien es sabido que la respuesta inmune de tipo 2 produce metaplasia de células caliciformes, hipersecreción de moco, infiltración de leucocitos (predominantemente eosinófilos) y depósitos de colágeno en las vías respiratorias, el fenotipo inflamatorio bronquial y los mecanismos fisiopatológicos implicados en este tipo de pacientes siguen siendo desconocidos.

La hipersecreción de moco es una característica patológica destacada en pacientes con asma grave que en ocasiones se asocia al hábito tabáquico. Los pacientes refieren un moco más viscoso, abundante, difícil de expectorar, con frecuentes infecciones respiratorias y una baja respuesta terapéutica a los glucocorticoides. Aunque la información es insuficiente, algunas observaciones orientan a pensar que poseen un fenotipo inflamatorio neutrofílico. El papel de las mucinas y de los receptores *toll-like* o el hecho de ser portador de variantes genéticas, como polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (*single-nucleotide polymorphism*), así como de mutaciones en el gen CFTR (*cystic fibrosis trans-*

membrane conductance regulator) son algunas de las hipótesis que se han planteado como posible explicación de esta característica clínica.

Asma con hipersecreción bronquial. Características clínicas

En la práctica clínica habitual no es infrecuente identificar pacientes con asma grave, con respuesta parcial al tratamiento esteroideo y un marcado componente de hipersecreción mucosa bronquial. Esta hipersecreción oscila desde formas leves, con tan solo criterios de bronquitis crónica, hasta otras más graves, con infecciones bronquiales de repetición y, en los casos extremos, con bronquiolectasias y bronquiolitis infecciosas. A pesar de no ser reconocida en la actualidad como una variante de la enfermedad asmática, lo cierto es que aquellos pacientes que presentan hipersecreción bronquial tienen características clínicas diferenciadoras. Pocos estudios con clústeres en asma acostumbran a incluir dentro de las características a valorar "la hipersecreción bronquial". Tan solo uno de ellos, el publicado por Wheaterall et al.[2], que evaluó pacientes respiratorios con obstrucción del flujo aéreo, sí que incluyó, junto a otras, dicha variable. Este estudio identificó cinco fenotipos y observó que los pacientes del fenotipo 5 compartían características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y del asma (hiperrespuesta bronquial, elevación del FENO, rinitis, dermatitis y eosinofilia en sangre), junto con hipersecreción mucosa bronquial y una menor respuesta al tratamiento antiinflamatorio glucocorticoideo (necesidad de mayor cantidad de tratamiento y frecuentes ingresos hospitalarios por exacerbación).

El estudio de Martínez-Rivera et al.[3], prospectivo, con doce meses de seguimiento y realizado con un total de 142 asmáticos (21,8% de hombres, edad media de 49,8 años), demostró que la hipersecreción de moco es frecuente en pacientes con asma y se asocia con una mayor obstrucción de las vías aéreas, un peor control del asma y más exacerbaciones. Asimismo, el porcentaje de pacientes con rinitis grave, sinusitis, pólipos nasales y anosmia también fue significativamente mayor en los pacientes con hipersecreción bronquial.

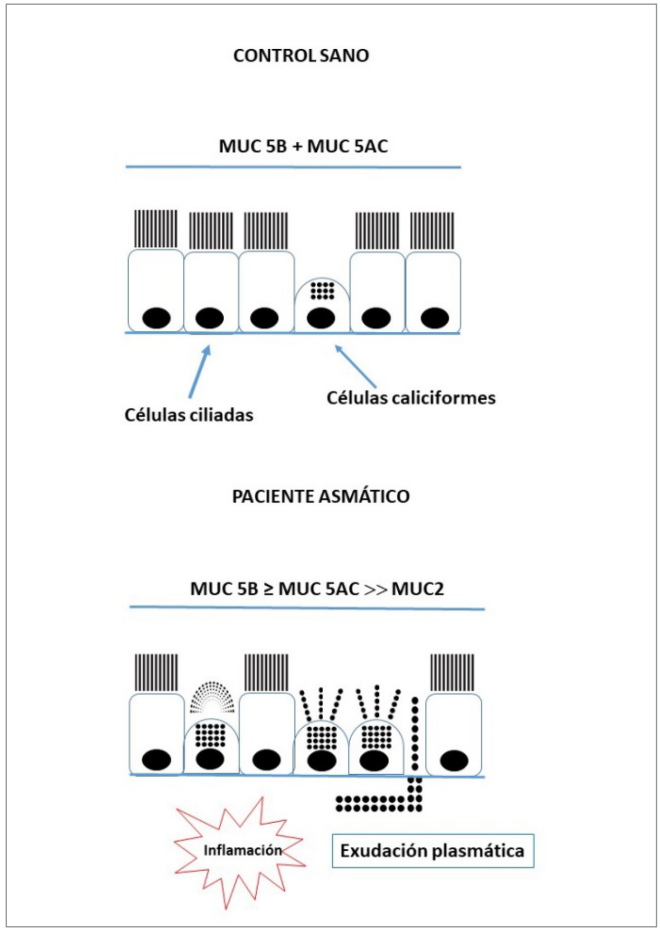
Otro estudio prospectivo, con nueve años de seguimiento, realizado sobre la salud respiratoria de la Comunidad Europea[4], demostró que uno de los determinantes de la gravedad del asma al final del seguimiento fue la presencia de hipersecreción bronquial. Igualmente, el estudio de Lange et al., prospectivo, con 15 años de seguimiento, observó que los asmáticos hipersecretores tenían una peor función pulmonar, independientemente de la presencia o no de tabaquismo, con un porcentaje de pacientes con hipersecreción bronquial del 63% en los varones y del 54% en las mujeres[5].

Otras relaciones han sido descritas con la hipersecreción bronquial, como por ejemplo la infección respiratoria por gérmenes atípicos como la *Chlamydophila pneumoniae*[4] y un elevado porcentaje de eosinofilia en muestras de lavado broncoalveolar[6], así como de eosinofilia sanguínea[7].

Mucinas y receptores *toll-like*

Diversos estudios han demostrado que el moco de los pacientes asmáticos es más viscoso que el de los pacientes con EPOC y fibrosis quística (FQ)[8-9]; se plantea que esta diferencia radica en que tienen un perfil de mucinas diferentes (MUC2, MUC5B > MUC5A, MUC5AC)[8,9,10] (Figura 1).

Figura 1. Distribución del perfil de mucinas en el moco bronquial de pacientes asmáticos y controles sanos



Las mucinas (MUC) son unas glicoproteínas que forman parte del moco de la vía aérea; son las que le dan las propiedades viscoelásticas y cumplen un importante papel antimicrobiano y antiinflamatorio al actuar como primera barrera inmunológica de defensa[11]. Las MUC están compuestas por subunidades alfa y beta y forman un heterodímero complejo. La subunidad alfa cumple funciones de adhesión celular y la beta, de señalización celular. Cada vez más se relaciona la subunidad beta con la activación de los denominados *receptores toll-like* (TLR). Los TLR son una familia de proteínas transmembrana responsables del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP: *pathogen-associated molecular patterns*), moléculas características de microorganismos como los lipopolisacáridos, las flagelinas, los mananos o los ácidos nucleicos de virus y bacterias. Este reconocimiento conlleva una rápida producción de citocinas, lo que proporciona una respuesta adaptativa y duradera contra el patógeno[12]. Existen TLR que se expresan en la superficie celular (TLR 1, 2, 4, 5, 6 y 10) y TLR que se expresan intracelularmente (TLR 3, 7, 8 y 9). En general, los que se ex-

presan en la superficie celular juegan un papel importante en la respuesta inmune contra bacterias y los que se expresan intracelularmente reconocen los ácidos nucleicos de virus. Diversos estudios realizados con mucinas y activación de los TLR muestran una relación directa de la inmunidad innata y las infecciones respiratorias con la hipersecreción bronquial.

Es sabido que la hipersecreción mucosa bronquial conduce a un deterioro del *clearance* mucociliar y a una implantación bacteriana anormal, y que favorece los tapones de moco en las vías respiratorias[13]. Morinaga et al. y Kraft et al. relacionaron las infecciones con la hipersecreción bronquial, al demostrar una mayor producción de mucina (MUC5AC) en cultivos de células epiteliales de pacientes asmáticos estimuladas por *Chlamydia* y *M. pneumoniae*[14,15]. Así mismo, demostraron que la producción de mucinas disminuía cuando se exponían las células epiteliales bronquiales a macrólidos[15] y que el efecto (en el caso de la infección por *M. pneumoniae*) desaparecía cuando se añadía un inhibidor del TLR2 y del NF-KB[16]. Este hecho implica a los TLR2 como responsables de la respuesta inflamatoria inicial para las exacerbaciones por asma producidas por *M. pneumoniae* y relaciona a los TLR con las mucinas[16,17]. En este mismo sentido, otro estudio demostró recientemente que específicamente la MUC1 juega un papel antiinflamatorio durante la infección bacteriana de la vía aérea, no solo debido a la supresión de la señal TLR5[18], sino porque implica a otros TLR, como 2, 3, 4, 7 y 9[18]. Se sospecha que la MUC1, además de suprimir la activación del NF-KB (a nivel del TRAF6-TAK1 complex), puede estimular la señal TLR[19].

Recientemente nuestro equipo[20] definió el fenotipo inflamatorio de los asmáticos hipersecretores, comparó el tipo de mucina presente en el esputo inducido (EI) de los pacientes con y sin hipersecreción bronquial de moco y determinó la expresión de los TLR 2 y 4 en el EI y en la sangre periférica de los asmáticos con y sin hipersecreción bronquial. Dentro de los resultados se observó que los asmáticos con hipersecreción bronquial crónica cursaban con una mayor gravedad y peores control y calidad de vida, así como con un fenotipo inflamatorio no alérgico. Dentro de los mecanismos que involucran estas diferencias no se observaron diferencias significativas entre las mucinas y la expresión de los TLR 2 y 4 entre los pacientes con y sin hipersecreción bronquial. Sin embargo, dentro de las limitaciones de este estudio hay que mencionar que solo se estudiaron dos tipos de TLR y que el método que se utilizó fue la citometría de flujo. Otros receptores no estudiados en este trabajo pueden estar involucrados en perpetuar una respuesta inflamatoria en estos pacientes.

Genética en la hipersecreción bronquial

No existe en la literatura una definición exacta de "asmático hipersecretor". Se ha relacionado el concepto con la definición clínica de *bronquitis crónica*: presencia de tos productiva de más de tres meses de duración durante más de dos años consecutivos. Diversos estudios usan cuestionarios basados en este concepto para definir la hipersecreción de moco crónica[21-24] o cuantifican el esputo por escalas (nada, ocasional o frecuente) o tipo de expectoración[25]. La mayoría de estos estudios asocian la hipersecreción crónica de moco con una mayor frecuencia de infecciones respiratorias, un declive de la función pulmonar y un aumento de las tasas de hospitalización y mortalidad en la población general. Esta variable se ha relacionado clásicamente con el tabaquismo o con la presencia de bronquiectasias. Sin embargo, en el caso del tabaco solo una minoría de fumadores desarrolla esta sintomatología. Una explicación plausible para este fenómeno es una constitución genética predisponente, por lo que este tema ha despertado el interés en buscar la interpretación de este aspecto desde un posible origen genético. El grupo de trabajo de Dijkstra et al.[26] realizó un estudio de asociación genómica amplia (GWA) de 2.704 sujetos con hipersecreción bronquial de moco y 7.624 sin ella, todos fumadores habituales o exfumadores (≥ 20 paquetes/año), y observó una fuerte asociación de esta hipersecreción bronquial con rs6577641 ($p = 4{,}25 \times 10\text{-}6$, OR = 1,17), localizada en el intrón 9 del locus de proteína 1 de unión a la secuencia rico en AT (SATB1) en el cromosoma 3 en todos los estudios de cohortes realizados. Asimismo, el alelo de riesgo se asoció con una mayor expresión de ARNm de SATB1 ($4{,}3 \times 10\text{-}9$) en el tejido pulmonar, y la presencia de hipersecreción bronquial de moco se asoció con una mayor expresión de ARNm de SATB1 en biopsias bronquiales de pacientes con EPOC.

Otro aspecto genético que fue planteado hacia los años noventa con la hipersecreción bronquial y el asma fue correlacionar el ser portador de mutaciones para la FQ con un aumento del riesgo de presentar asma y un mayor deterioro de la función pulmonar, en comparación con pacientes asmáticos no portadores de alguna mutación para la FQ[27,28]. Esta relación "asma / portador de fibrosis quística" no era una novedad[27]; durante varios años, los trabajos realizados entre 1998 y 2008 fueron debatidos, puesto que algunos estudios no encontraban una sobreexpresión de asma en los portadores de FQ con la mutación ΔF508, aunque sí un mayor deterioro en la función pulmonar en los asmáticos portadores de FQ[29,30]. Se describieron varias limitaciones posteriores para intentar justificar las discrepancias entre los resultados de estos estudios, entre las cuales destacaron el hecho de no realizar un diagnóstico correcto de asma en algunos de los estudios, utilizar bases de datos de registros en urgencias, realizar la detección de una única mutación en el gen CFTR y analizar poblaciones diferentes con una comparación no equitativa en cuanto al sexo y edad de los pacientes[29,30].

La FQ es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva grave más frecuente en la raza blanca, con una incidencia estimada de 1/5.352 niños nacidos a término en España. Es una patología causada por mutaciones en el gen CFTR. Este gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica para la proteína transmembrana CFTR, cuya función es actuar como canal del cloro en la superficie de las células epiteliales que se encuentran en una gran variedad de órganos. Esto conduce a que exista un amplio rango de manifestaciones clínicas de la FQ. Hasta la fecha se han descrito más de 1.900 variantes genéticas diferentes en el gen CFTR, siendo la mutación p.Phe508del (o ΔF508, siguiendo la nomenclatura clásica) la más frecuente en la pobla-

ción caucásica. Para padecer de la enfermedad es necesario tener mutación en los dos alelos del gen CFTR; para ser portador se requiere tener solo un alelo afectado. Se estima que el 4-5% de la población general es portador de esta enfermedad. Hasta el momento, de las mencionadas 1.900 variantes genéticas del gen CFTR tan solo un máximo de veinte mutaciones tiene lugar con una frecuencia superior al 0,1% en todo el mundo. Por otra parte, el estudio rutinario que se realiza actualmente en la mayoría de los hospitales para el diagnóstico de la enfermedad incluye habitualmente el análisis de un máximo de cincuenta mutaciones mediante kits específicos o bien la secuenciación tradicional (método Sanger), que permite detectar cambios en las zonas analizadas del gen CFTR, pero que al ser un gen relativamente grande resulta ser un estudio costoso y muy laborioso. Estos métodos, a diferencia de los que actualmente se están implementando, como la secuenciación masiva o *next generation sequencing* (NGS), tienen como limitación que solo detectan algunas mutaciones y no estudian "el gen al completo".

Un estudio realizado por nuestro equipo[31], y actualmente en fase de redacción, determinó la presencia de variantes genéticas (mutaciones y/o polimorfismos) del gen CFTR en cien asmáticos, con o sin hipersecreción mucosa bronquial, a través de secuenciación masiva utilizando un equipo MiSeq de la plataforma Illumina, y caracterizó desde un punto de vista clínico, inflamatorio, funcional y genético el fenotipo de asma con hipersecreción mucosa bronquial. Dentro de sus resultados se obtuvo que: 1) El asma con hipersecreción bronquial cursa con mayor edad, mayor gravedad y peor control clínico. Asimismo, se caracteriza por tener un fenotipo inflamatorio no alérgico; 2) El asma con hipersecreción bronquial está asociada a un polimorfismo en el gen de la CFTR, específicamente al c.1680-870T>A. Estos hallazgos coinciden con Goodwin et al.[32], que publicaron cuatro casos con asma e hipersecreción mucosa bronquial y que describían un fenotipo inflamatorio neutrofílico, con bronquiectasias, pansinusitis, infecciones respiratorias y la presencia de mutaciones y/o polimorfismos en el gen CFTR. Esta observación propone una interesante explicación: la superposición de asma y ser portador de alguna alteración genética en el gen de la FQ ocasionaría una combinación de asma y una forma atenuada de la FQ, que aportaría el componente de la hipersecreción mucosa bronquial. Sin embargo, lo cierto es que hasta la actualidad no quedan claros los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la hipersecreción bronquial, por lo que aún es motivo de investigación.

Existen otras condiciones asociadas para desarrollar hipersecreción bronquial, entre las cuales están la disquinesia ciliar primaria, la fibrosis quística (FQ), la fucosidosis (ausencia del gen para la alfa-L-fucosidasa en el cromosoma 1), la exposición a irritantes y al tabaco, bronquiectasias no debidas a FQ y la bronquitis plástica, entre otras. Estudios con tomografía computarizada han demostrado que la prevalencia de bronquiectasias en pacientes con asma estable, excluida la aspergilosis broncopulmonar alérgica, varía desde un 3% hasta un 34% en función de la gravedad del asma[33]. También se han postulado otros mecanismos que podrían influir en la presencia de BQ en el asma, como por ejemplo las microaspiraciones o el reflujo gastroesofágico.

En resumen, la hipersecreción bronquial comienza a ser motivo de estudio por las características clínicas y las consecuencias que presentan los pacientes que la padecen. Los mecanismos involucrados en desarrollar o no esta manifestación clínica siguen siendo tema de debate. Deben continuar realizándose estudios para conducir a una terapia más efectiva e individualizada.

Bibliografía

1. Carroll N, Carello S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. Eur Respir J. 1996;9:709–15.
2. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. Eur Respir J. 2009;34:812–8.
3. Martínez-Rivera C, Crespo A, Pinedo-Sierra C, García-Rivero JL, Pallarés-Sanmartín A, Marina-Malanda N, et al. Mucus hypersecretion in asthma is associated with rhinosinusitis, polyps and exacerbations. Respir Med. 2018;135:22–8.
4. De Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Almar E, Bugiani M, et al.; European Community Respiratory Health Survey Therapy Group. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1249–56.
5. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. N Engl J Med. 1998;339:1194–200.
6. Tanizaki Y, Kitani H, Okazaki M, Mifune T, Mitsunobu F, Soda R, et al. [Clinical features of bronchial asthma with mucus hypersecretion]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1993;31:575–9.
7. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. Eur Respir J. 2011;38:310–7.
8. Rogers FD. Airway mucus hypersecretion in asthma: an undervalued pathology? Curr Opin Pharmacol. 2004;4:241–50.
9. Jinnai M, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Takemura M, Yamaguchi M, et al. Induced Sputum Concentrations of Mucin in Patients with Asthma and Chronic Cough. Chest. 2010;137:1122–9.

10. Rogers FD. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion. Respir Care. 2007;52:1134–49.

11. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus and sputum. Chest. 2009;135:505–12.

12. Crespo-Lessmann A, Juárez-Rubio C, Plaza-Moral V. Papel de los receptores toll-like en las enfermedades respiratorias. Arch Bronconeumol. 2010;46:135–42.

13. Wang K, Wen FQ, Xu D. Mucus hypersecretion in the airway. Chin Med J (Engl). 2008;121:649–52.

14. Morinaga Y, Yanagihara K, Miyashita N, Seki M, Izumikawa K, Kakeya H, et al. Azithromycin, clarithromycin and telithromycin inhibit MUC5AC induction by Chlamydophila pneumoniae in airway epithelial cells. Pulm Pharmacol Ther. 2009;22:580–6.

15. Kraft M, Adler KB, Ingram JL, Crews AL, Atkinson TP, Cairns CB, et al. Mycoplasma pneumoniae induces airway epithelial cell expression of MUC5AC in asthma. Eur Respir J. 2008;31:43–6.

16. Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. Thorax. 2007;62:211–8.

17. Beckett EL, Phipps S, Starkey MR, Horvat JC, Beagley KW, Foster PS, et al. TLR2, but not TLR4, is required for effective host defence against Chlamydia respiratory tract infection in early life. PLos One. 2012;6:e39460.

18. Kato K, Lu W, Kai H, Kim KC. Phosphoinositide 3-kinase is activated by MUC1 but not responsible for MUC1-induced suppression of toll-like receptor 5 signaling. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007;293:L686–92.

19. Ueno K, Koga T, Kato K, Golenbock D, Gendler S, Kai H. MUC1 mucin is a negative regulator of toll-like receptor signaling. Am J Respir Cell Mol Biol. 2008;38;263–8.

20. Crespo-Lessmann A, Mateus E, Torrejón M, Belda A, Giner J, Vidal S, et al. Asthma with bronchial hypersecretion: expression of mucins and toll-like receptors in sputum and blood. J Asthma Allergy. 2017;10:269–76.

21. Hofman A, Van Duijn CM, Franco OH, Ikram MA, Janssen HL, Klaver CC, et al. The Rotterdam Study: 2012 objectives and design update. Eur J Epidemiol. 2011;26:657–86.

22. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al.; ECLIPSE investigators. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). Eur Respir J. 2008;31:869–73.

23. Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES, Siedlinski M, Hersh CP, Demeo DL, et al.; ICGN Investigators; ECLIPSE Investigators; COPDGene Investigators. A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. Hum Mol Genet. 2012;21:947–57.

24. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Pillai SG, Sharma S, Eide GE, et al. Quantitative computed tomography: Emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking. Eur Respir J. 2009;34:858–65.

25. Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, Calverley PM. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2000;55:643–9.

26. Dijkstra AE, Smolonska J, Van den Berge M, Wijmenga C, Zanen P, Luinge MA, et al.; LifeLines Cohort study. Susceptibility to Chronic Mucus Hypersecretion, a Genome Wide Association Study. PLoS One. 2014;9:e91621.

27. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Nordestgaard BG. DF508 heterozygosity in cystic fibrosis and susceptibility to asthma. Lancet. 1998;351:1911–3.

28. Dahl M, Nordestgaard BG, Lange P, Tybjaerg-Hansen A. Fifteen-year follow-up of pulmonary function in individuals heterozygous for the cystic fibrosis phenylalanine-508 deletion. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:818–23.

29. De Cid R, Chomel JC, Lázaro C, Sunyer J, Baudis M, Casals T, et al.; French EGEA study. CFTR and asthma in the French EGEA study. Eur J Hum Genet. 2001;9:67–9.

30. Douros K, Loukou I, Doudounakis S, Tzetis M, Priftis KN, Kanavakis E. Asthma and Pulmonary Function Abnormalities in Heterozygotes for Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Gene Mutations. Int J Clin Exp Med. 2008;1:345–9.

31. Crespo A, Bernal S, Del Río E, Baiget M, Martínez C, Marina Malanda N, et al. Asma e hipersecreción mucosa bronquial asociada al gen de la fibrosis quística. Caracterización clínica, inflamatoria y genética. Póster. Congreso SEPAR. Madrid, 2-7 de junio del 2017.

32. Goodwin J, Spitale N, Yaghi A, Dolovich M, Nair P. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene abnormalities in patients with asthma and recurrent neutrophilic bronchitis. Can Respir J. 2012;19:46–8.

33. 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.

REVISTA DE ASMA
VOL. 3 / Nº 2 / AÑO 2018
EditorialRespira

La disbiosis microbiana como origen precoz del asma

Autores

José Valverde-Molina[a,b], José Valverde-Fuentes[c]

[a] Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. San Javier (Murcia), España
[b] Profesor asociado. Departamento de Pediatría. Universidad de Murcia. Murcia, España
[c] Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia, España

Correspondencia

José Valverde Molina
Neumología Pediátrica. Jefe de Sección de Pediatría
Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor
Paraje Torre Octavio s/n. Pozo Aledo 30739 San Javier (Murcia)
Tel.: 96 856 50 00 Ext.: 972362
E-mail: *jose.valverde@neumoped.org*; *jose.valverde1@um.es*; *jose.valverde@carm.es*

Resumen

Existe creciente evidencia de la importancia del microbioma intestinal y del eje intestino-pulmón en el origen del asma. El proceso de colonización microbiana en los primeros tres años de vida es fundamental para la salud, describiéndose como ventana crítica las alteraciones que se producen y generan disbiosis microbiana en los primeros cien días de vida. Distintos factores producen esta disbiosis microbiana precoz, como el parto por cesárea, la lactancia artificial o de fórmula y el uso de antibioterapia, entre otros. Estudios realizados en modelos de ratones libres de gérmenes han demostrado la repercusión de la disbiosis microbiana precoz en el desarrollo y la homeostasis del sistema inmune, generando un *disbalance* a respuesta proinflamatoria y Th2. Estudios de cohortes longitudinales en niños sobre microbiota intestinal y vías respiratorias han encontrado asociación entre disbiosis microbiana y asma en edades posteriores de la vida. Una reducida diversidad en la microbiota intestinal en la infancia temprana se asocia a un riesgo aumentado de diagnóstico de atopia y asma, mientras que una elevada diversidad ha mostrado ser beneficiosa para la salud. El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos sobre el proceso de colonización intestinal normal durante los primeros tres años de vida y los factores que pueden modificarlo, así como la posible relación entre la disbiosis microbiana precoz y el asma en edades posteriores de la vida.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Introducción

Aunque existe heterogeneidad en los orígenes del asma[1], hay evidencias de que el desarrollo y el aumento de su prevalencia en las últimas décadas está influenciado en parte por la exposición medioambiental, sobre todo microbiana, durante la infancia[2,3].

A finales de los años ochenta, Strackan postuló la "hipótesis de la higiene"[4]. Desde entonces, diversos estudios han encontrado asociación entre la exposición precoz a situaciones medioambientales con elevada carga bacteriana (guarderías, perros en domicilio, granjas) y la disminución del desarrollo de asma y alergias[5,6], existiendo evidencia de factores medioambientales que promueven asma, o bien protegen de ella, a personas genéticamente predispuestas[7,8].

Una menor prevalencia de atopia en niños en áreas rurales se asocia a mayores niveles de *Bifidobacteriaceae* y *Clostridia*, en muestras de polvo de colchón[9]. Por el contrario, la exposición

reducida a *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se asocia con atopia y sibilancias[10].

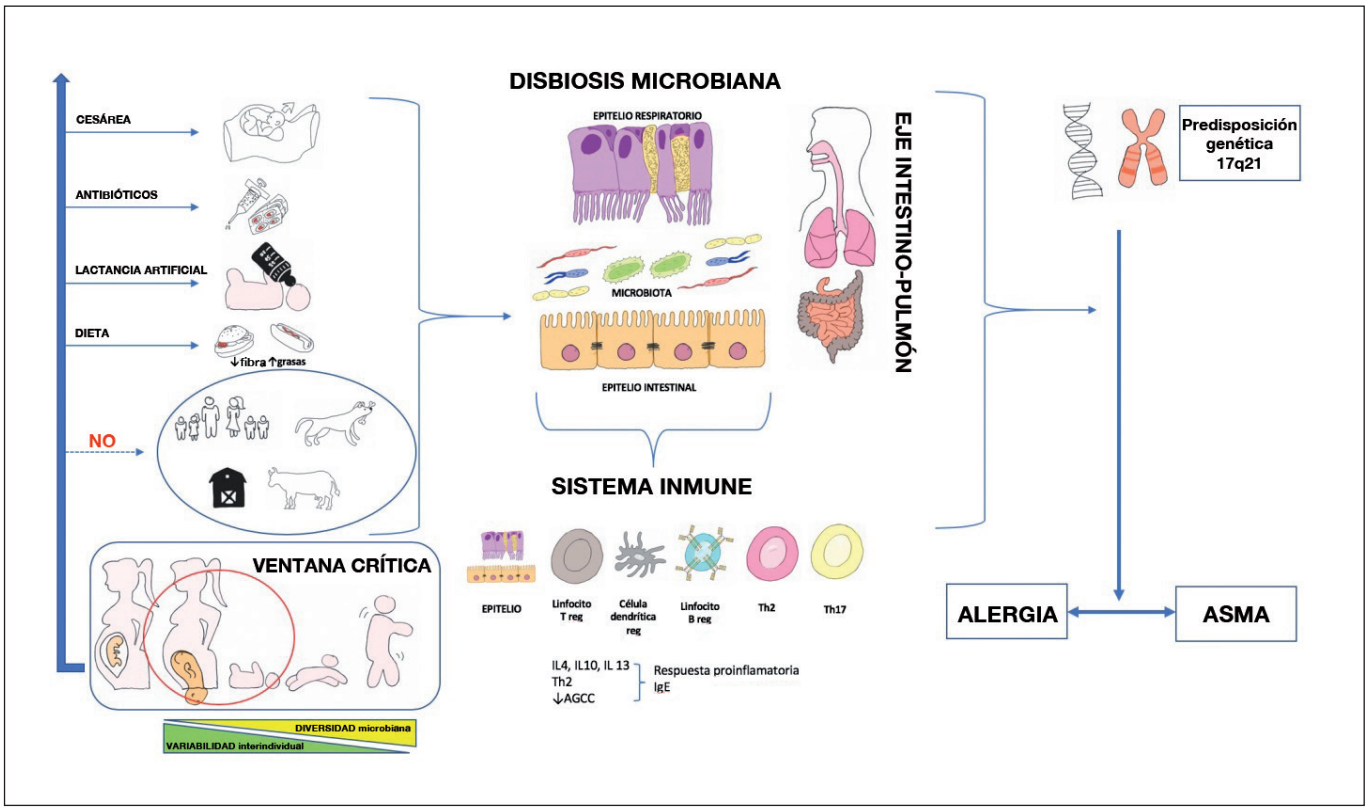
Entendemos como *microbiota* los microbios que colonizan la piel y las mucosas de las distintas superficies corporales, y como *microbioma* la suma de estos microbios, sus elementos genómicos y sus interacciones con un determinado nicho ecológico[11]. La identificación de estas comunidades mediante nuevas técnicas moleculares ha permitido ampliar nuestros conocimientos sobre el microbioma humano.

La colonización con microorganismos comienza con el nacimiento, representando un período de ajuste del desarrollo metabólico e inmunológico del niño a su entorno[12], donde los cambios epigenéticos son muy importantes para la salud a largo plazo. Estos cambios ocurren debido a factores medioambientales que influyen en los genes durante el desarrollo[13], existiendo una ventana crítica en edades precoces de la vida, en donde la alteración de esta microbiota puede favorecer el desarrollo de enfermedades en edades posteriores[14].

El proceso de colonización bacteriana normal del intestino se denomina *simbiosis*, entendiendo por *disbiosis* la disrupción de esta colonización en útero y durante la infancia, que participaría en la expresión de enfermedades mediadas por procesos metabólicos y/o inmunes. La disbiosis puede ser debida a pérdida de microorganismos beneficiosos, expansión de patobiontes o pérdida de diversidad microbiana[15].

El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos sobre el proceso de colonización intestinal normal durante los primeros tres años de vida y los factores que pueden modificarlo, así como la posible relación entre la disbiosis microbiana precoz y el asma en edades posteriores de la vida (Figura 1).

Figura 1. Esquema sobre la "teoría microbiana" como origen precoz del asma



Existen distintos factores que pueden afectar a la colonización bacteriana durante el período de ventana crítica, sobre todo en los primeros cien días de vida, y provocar disbiosis microbiana. Esta disbiosis microbiana intestinal-respiratoria altera la homeostasis microbiana-inmune con *disbalance* a respuestas proinflamatorias Th2/IgE, que en individuos susceptibles genéticamente predisponen a alergia y asma.

AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

Microbioma en niños sanos

Tabla 1. Fases de la colonización intestinal, causas de disbiosis y estrategias preventivas[13,50]

Fases o periodos	Efecto sobre la microbiota intestinal de…	Causas de disbiosis	Estrategias preventivas
Fase 1: intrauterina	Exposición fetal a microbiota materna	Obesidad materna Dieta Uso de antibióticos	Dieta adecuada Hábitos saludables Uso responsable de la antibioterapia
Fase 2: 1.ª semana de vida	Ingestión de microbiota materna vaginal/colónica a través del canal del parto	Prematuridad Parto por cesárea Uso de antibióticos	Prevención de la prematuridad Reducción de las cesáreas electivas Uso responsable de la antibioterapia
Fase 3: 2-4 meses	Alimentación líquida	Lactancia artificial	Fomento de la lactancia materna
Fase 4: 4 meses - 1 año	Introducción de alimentación complementaria	Modificación del proceso de colonización	Introducción adecuada de alimentación complementaria
Fase 5: 1-3 años	Introducción progresiva de alimentación de tipo adulto	Retraso de la colonización	Dieta de tipo mediterráneo

La colonización intestinal pasa por distintas fases (Tabla 1). En la fase 1, o precolonización, la intercomunicación con las bacterias intestinales comenzaría en el útero[16]. En la fase 2 se produce la exposición e ingesta de microbios al atravesar el canal del parto. La introducción de alimentación oral tras el nacimiento (fase 3) estimula la microbiota intestinal (MI), aumentando durante las sucesivas fases hasta alcanzar la diversidad de bacterias que representa el microbioma distintivo del niño para su vida futura[17].

La composición bacteriana del recién nacido incluye *Enterococcus*, *Escherichia*, *Streptococcus* y *Rhotia*, lo que sugiere un medioambiente intestinal relativamente aeróbico. A partir de los 2-4 meses casi todos los niños están colonizados con *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae* y *Clostridiaceae*, indicando concentración reducida de oxígeno y utilización de ácido láctico, con descenso continuo hasta los dieciocho meses siguiendo un modelo denominado "maduración de la microbiota saludable"[16].

El microbioma intestinal es muy inestable durante los tres primeros años de vida, con un menor índice de diversidad y una mayor variabilidad interindividual[14]. La diversidad se incrementa gradualmente en el tiempo, y el desarrollo a una composición de microbiota de tipo adulto, con elevados niveles de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* y menores de *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, aún está en proceso a la edad de tres años[16].

Los factores que influyen en la colonización y composición microbiana en épocas precoces de la vida pueden ser prenatales, perinatales y posnatales[2,14,18] (Tabla 2).

Tabla 2. Factores que influyen en la colonización y la composición microbianas

Factores maternos durante el embarazo: dieta, obesidad, antibioterapia.
Tipo de parto: vaginal vs cesárea.
Prematuridad.
Tipo de lactancia: materna vs fórmula.
Contacto precoz con mayor número de personas.
Uso de antibióticos.
Introducción de alimentos sólidos y dieta.
Geografía.

FACTORES MATERNOS DURANTE EL EMBARAZO

La genética, el ambiente y la dieta afectan a la microbiota intestinal y vaginal de la embarazada[19]. Una dieta rica en grasas se ha relacionado con meconio rico en *Enterococcus* y bajo en *Bacteroides*, que dura hasta las seis semanas de vida[20], con posibles consecuencias para la extracción eficiente de energía por degradación de polisacáridos a ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que promueven una adecuada inmunidad de la mucosa intestinal a través de la estimulación de linfocitos CD4[16].

La microbiota de la placenta está fuertemente relacionada con la oral materna, con presencia de *Prevotella* y *Neisseria*, y *E. coli* como la especie más abundante, que puede ser afectada por el estado nutricional y el uso de antibióticos[16,21], que podrían provocar "uterodisbiosis".

TIPO DE PARTO

La mayor introducción de microbios en el feto se produce durante el parto, tras la rotura de membranas y el ascenso de microbios por el canal del parto, siendo importante el concepto de "verticalidad"[22].

Los modelos de colonización temprana difieren según el tipo de parto. Durante el parto vaginal el neonato entra en contacto con microbiota vaginal/colónica materna y la ingiere, pero durante el parto por cesárea el primer contacto es con la microbiota de la piel materna, lo que implica una menor diversidad en el desarrollo de la colonización[23,24].

Una revisión sistemática reveló una mayor abundancia de ciertas bacterias intestinales tras parto vaginal con respecto al parto por cesárea, sobre todo de los géneros *Actinobacteria*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*[25].

PREMATURIDAD

El rápido paso a través del canal del parto disminuye la posibilidad de ingestión de microbiota vaginal/colónica materna, siendo menor la diversidad y significativamente mayores las proteobacterias[13,16].

TIPO DE LACTANCIA

Una óptima colonización requiere lactancia o leche materna (LM) exclusiva durante los primeros 4-6 meses de vida[23]. La LM confiere protección contra patógenos a través de la transmisión de anticuerpos de tipo IgA y otros factores antimicrobianos. También alberga microbios propios "pioneros", cuya composición es independiente de factores genéticos o medioambientales, que son transmitidos junto con complejos de oligosacáridos no digeribles (HMO), un tipo de prebióticos que promueven la proliferación de microbios intestinales beneficiosos y previenen la colonización por patógenos, además de estimular el desarrollo de factores inmunes para alcanzar una adecuada "homeostasis inmune". Además, también se transfieren microbios de la piel de la madre durante la succión, e intestinales, que pueden alcanzar las glándulas mamarias vía células dendríticas y macrófagos[14], algo denominado "hipótesis de la vía enteromamaria", calculándose que cada centímetro cúbico de leche materna contiene hasta 10^3 microorganismos, lo que supone un "inóculo natural"[26,27].

Con LM dominan *Bifidobacteria* y *Lactobacillus*, que estimulan la producción endógena de sIgA, activación de células T reguladoras y antiinflamación[13], lo que inicialmente influye en un cambio de una respuesta intrauterina Th2-alta a una respuesta equilibrada más Th1/Th2 y previene la expresión de asma alérgica[23]. Niños con predisposición genética (17q21) podrían beneficiarse del efecto protector de la LM en la infección respiratoria temprana y la prevención secundaria del asma[28]. La composición del microbioma de la LM difiere entre nacidos a término y prematuros[29]. En niños alimentados con leche de fórmula hay falta de estas "bacterias pioneras", existiendo mayores proporciones de *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Enterobacteria* y *Veillonella spp*.[14,30].

CONTACTO PRECOZ CON MAYOR NÚMERO DE PERSONAS

Diferentes estudios encuentran un aumento de diversidad y riqueza bacteriana en la MI, y más probabilidad de tener una microbiota nasal dominante por *Moraxella* y fecal por *Bifidobacterium* en contacto con hermanos mayores[2].

USO DE ANTIBIÓTICOS

La exposición temprana a antibióticos puede alterar la ecología de la MI y alterar su abundancia y diversidad, lo que podría suponer un sobrecrecimiento de otras *phyla* de bacterias[14]. Recibir antibióticos durante los primeros cuatro días de vida provoca una disminución de la diversidad, una atenuación en la colonización por *Bifidobacterium* y un incremento en la colonización por *Enteroccocus*[31], que se recupera al año de vida, aunque una exposición repetida durante el primer año podría ocasionar una comunidad microbiana menos estable y un descenso de su diversidad que perdura hasta los tres años de vida[16].

INTRODUCCIÓN DE ALIMENTOS SÓLIDOS Y DIETA

Juega un papel importante en el desarrollo de la MI en edades tempranas. Los AGCC (butirato, acetato y propionato) son productos de la fermentación microbiana y son esenciales recursos de energía para las células intestinales[32]. En niños de una población rural de África donde la dieta era baja en grasas y proteínas animales pero rica en fibra y polisacáridos vegetales predominaban actinobacterias y *Bacteroidetes*, y tenían más ácido butírico[33], situación reversible tras la occidentalización de la dieta, elevada en proteína animal, azúcares y grasa, y baja en fibra[34].

GEOGRAFÍA

La hipótesis del balance *Bacteroides*/*Firmicutes* reflejaría el clima, con dominancia de *Firmicutes* asociada a climas fríos, en que se necesita mayor porcentaje de grasa corporal[35].

Microbioma y sistema inmune

Una adecuada colonización bacteriana inicial es fundamental para la maduración y el desarrollo del sistema inmune, y el equi-

librio entre su respuesta innata y adaptativa para unas adecuadas tolerancia inmune y respuesta inflamatoria[11,19]. Las condiciones ideales resultan en una relación simbiótica entre las bacterias colonizadoras y los tejidos epiteliales y linfoides intestinales, y la homeostasis inmune y metabólica para los niños[13].

Las cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Clostridium* incrementan la proporción de células T reguladoras (Treg). Los *Clostridium* estimulan las células linfoides innatas ILC3s para producir IL22, que ayuda a reforzar la barrera epitelial y reducir su permeabilidad. *Bifidobacteria* y *Lactobacilli* pueden estimular procesos metabólicos en las células dendríticas y promover la inducción de células Treg. El polisacárido A capsular de *Bacteroides fragilis* ha mostrado su capacidad de interactuar directamente con células plasmocitoides dendríticas de ratón y promover la secreción de IL10 por las células T CD4+. Además, un exopolisacárido de *Bifidobacterium longum* demostró recientemente que suprime las respuestas Th17 dentro del intestino y el pulmón[11].

No solo la colonización bacteriana influye en el desarrollo inmune; también sus metabolitos y productos secretados tras la interacción con el intestino pueden ayudar a modular la función adaptativa. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), producto de la fermentación de fibra dietética por las bacterias "pioneras", son ligandos para GPR43 expresados por las células Treg y estimulan su expansión y sus propiedades inmunosupresoras, como la producción de IL10, controlando así las respuestas proinflamatorias en el intestino[36]. También influyen en la integridad de las células epiteliales[32] y promueven cambios epigenéticos a través de su inhibición de las histona deacetilasas[32,37], protegiendo contra la inflamación de la vía aérea inducida por alérgenos[38]. Esto ocurre con el incremento de la producción de acetato, butirato y ácido propiónico[39].

Microbioma y asma en modelo animal

Diferentes estudios realizados en ratones libres de gérmenes apoyan el papel del microbioma en el desarrollo de inflamación alérgica de la vía aérea y asma.

Herbst et al. observan la existencia de inflamación de tipo Th2 e hiperrespuesta de la vía aérea tras la estimulación con ovoalbúmina (OVA) en ratones libres de gérmenes (GF), pero no en ratones colonizados con microbios comensales. Tras tres semanas de convivencia entre ambos tipos de ratones se redujo el nivel de inflamación alérgica, lo que indica que la colonización intestinal y de la vía aérea con microbios comensales tenía un efecto protector[40].

Gollwitzer et al. analizan la susceptibilidad para inducir inflamación alérgica de los ácaros del polvo doméstico (APD) en ratones a los 3, 15 y 60 días de vida, estimulando las condiciones de colonización progresiva de la vía aérea. Los ratones neonatos desarrollaron eosinofilia de la vía aérea, liberación de citoquinas de tipo Th2 e hiperrespuesta bronquial tras la exposición a los APD comparados con los mayores. El efecto protector en estos ratones mayores era debido a la colonización microbiana progresiva de la vía aérea y el cambio de *Gammaproteobacteria* y *Firmicutes* a *Bacteroidetes*. La maduración de la microbiota pulmonar se asoció con la aparición de células reguladoras T Helios$^-$ dependiente de PD-L1[41].

Stein et al. encuentran que la instilación intranasal de polvo de casas amish, pero no de huteritas, reduce la inflamación alérgica de la vía aérea inducida por OVA en ratones vía Myd88 y mecanismos Trif-dependientes. El polvo de las casas amish tiene diferentes poblaciones bacterianas, especialmente *Bartonellaceae*, y mayores niveles de endotoxinas comparado con el polvo de las casas huteritas[42].

Microbioma intestinal y asma

Varios estudios longitudinales de cohortes han relacionado la existencia de disbiosis a edades tempranas de la vida con aumento del riesgo de asma a edades posteriores (Figura 2).

Van Nimwegen et al., en una cohorte prospectiva en Holanda (KOALA Study), encuentran que la colonización por *Clostridium difficile* al mes de vida se asocia con asma a los 6-7 años de vida[43].

Abrahamsson et al., en una cohorte en Suecia, constatan que los niños que desarrollaron asma en la edad escolar tenían una menor diversidad de microbioma intestinal a la semana y al mes de vida, pero no al año[44].

Arrieta et al., en una cohorte en Canadá (CHILD Study), encuentran que los niños con riesgo de asma tenían a edades tempranas menos cantidad relativa de bacterias del género *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* y *Rothia*. Además, esta disbiosis se acompañaba de niveles bajos de acetato fecal y disregulación de metabolitos enterohepáticos[45]. Stiemsma et al., en esta misma cohorte, constatan que los niños con diagnóstico de asma a los cuatro años tenían un microbioma intestinal a los tres meses de vida, con descenso de abundancia relativa del género *Lachnospira* y aumento de *Clostridium neonatale*, y concluyen que la relación L/C puede servir como un potencial biomarcador temprano para predecir el desarrollo del asma[46].

Fujimura et al., en una cohorte en Detroit, encuentran que los neonatos que presentaban menor abundancia relativa de *Bifidobacteria*, *Akkermansia* y *Faecalibacterium* y abundancia relativa de hongos de los tipos *Candida* y *Rhodotorula* tenían mayor riesgo de desarrollar atopia y asma[47].

Microbioma de vía aérea respiratoria y asma

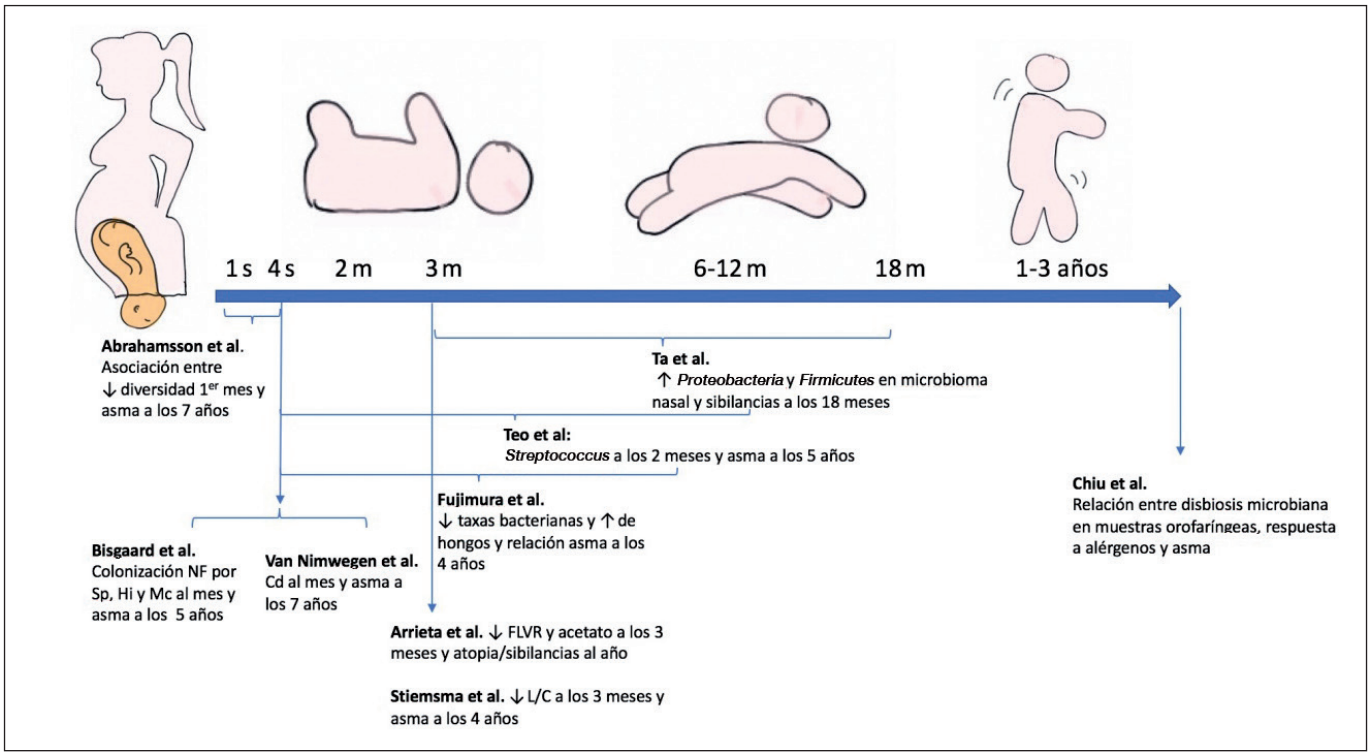
El proyecto Microbioma Humano, iniciado en 2007, no incorporó muestras de la vía aérea, asumiendo su esterilidad[48]. Sin embargo, la aplicación de técnicas moleculares en el estudio de la composición microbiana de la vía aérea en personas sanas ha cambiado el paradigma sobre su esterilidad. Actualmente sabe-

mos que está colonizada por comunidades bacterianas nicho-específicas, siendo mayor su densidad en la vía aérea superior y alcanzando hasta 10^2 en BAL. En pulmón se detectan predominantemente seis *phyla*: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Eusobacteria*, *Acidobacteria* y *Actinobacteria*, incrementándose en asma la diversidad con aumento de la *phyla Proteobacteria*[11,49,50].

El microbioma pulmonar estaría determinado por el balance entre la migración microbiana por microaspiraciones, la inhalación y dispersión por la mucosa y la eliminación a través de la tos, el aclaramiento mucociliar y las defensas del huésped innatas y adaptativas[51,52], siendo la migración desde la cavidad oral la mayor fuente en individuos sanos[53].

Diversos estudios longitudinales han evaluado el tiempo de colonización de la vía aérea superior y su relación con el desarrollo de asma.

Figura 2. Esquema donde se resumen los resultados y la cronología de los principales estudios sobre microbiota intestinal o respiratoria y asma en niños[59]



NF: nasofaríngea; Sp: *Streptococcus pneumoniae*; Hi: *Haemophilus influenzae*; Mc: *Moraxella catarrhalis*; Cd: *Clostridium difficile*; FLVR: *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* y *Rothia*; L/C: ratio *Lachnospiral Clostridium*.

Bisgaard et al. estudian una cohorte danesa, encontrando que la colonización del tracto respiratorio superior a las cuatro semanas de vida por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y/o *M. catarrhalis* se asocia con riesgo aumentado de asma a la edad de cinco años y mayores niveles de eosinófilos e IgE en sangre[54].

Teo et al. analizan el microbioma de la nasofaringe en una cohorte prospectiva de 234 niños en Australia, varias veces en el tiempo durante los primeros dos años de vida. La colonización temprana por *Streptococcus*, relacionada con la exposición temprana a guardería y administración de antibióticos, incrementa el riesgo de asma a los cinco años[55].

Chiu et al. encuentran una asociación inversa entre la diversidad microbiana de la vía aérea y la existencia de sensibilización a APD en edades precoces. La disbiosis puede influir en reacciones alérgicas en respuesta a la exposición a alérgenos, que pueden causar susceptibilidad al asma en la primera infancia[56].

Ta et al. estudian una cohorte longitudinal de niños en Singapur, analizando el establecimiento de la microbiota nasal durante los primeros 18 meses de vida. En niños sanos encuentran un incremento progresivo de la diversidad, con colonización temprana por bacterias de la familia *Staphilococcaceae* (*Firmicutes phylum*) e incremento de *Corynebacteriaceae* (*Actinobacteria phylum*). En niños con rinitis o sibilancias constatan menor diversidad y mayor abundancia de bacterias de la familia *Oxalobacteraceae* (*Proteobacteria phylum*) y *Aerococcaceae* (*Firmicutes phylum*). Encuentran como factores determinantes del establecimiento de la microbiota nasal y causa de disbiosis el sexo masculino, el parto mediante cesárea, la presencia de hermanos y la asistencia a guardería[57].

El eje intestino-pulmón

Hay evidencia de posibles interacciones entre los tejidos de las mucosas intestinal y pulmonar, lo que constituiría un eje intestino-pulmón. Es probable que este eje sea importante para mantener la microbiota normal e influir en la respuesta inmune en ambos compartimentos[58].

Los microbios intestinales pueden influir en la función inmune del pulmón a través de diferentes mecanismos. Uno sería la conexión mediante patrones moleculares asociados a patógenos, como lipopolisacáridos, que pueden estimular los receptores *toll-like* y activar genes que regulan la inflamación y las respuestas del sistema inmune innato. Además, provocarían cambios fenotípicos en las células dendríticas y migración a los nódulos linfoides mesentéricos para promover el cebado de linfocitos T. En estos nódulos linfáticos las células T adquieren moléculas de localización que inician la migración a la mucosa respiratoria, donde provocan cambios en la respuesta antiinflamatoria. Otro mecanismo serían los metabolitos como AGCC, producidos por la fermentación de carbohidratos por las bacterias, que modifican la expresión génica mediante la inhibición de las histonas deacetilasas, metilación, la producción de citoquinas y quemoquinas, y la diferenciación celular, la proliferación y la apoptosis. Por último, es posible un efecto a través de cambios epigenéticos[32,59,60].

Evidencias de la asociación entre disbiosis microbiana y asma. Ventana crítica

El desarrollo del asma en la infancia está estrechamente relacionado con la microbiota alterada en la infancia, que conduce a la pérdida del efecto protector de una microbiota "normal"[58] y su actividad metabólica. Los cambios en la microbiota son más prominentes durante los primeros cien días de vida, período donde existe mayor plasticidad del sistema inmune, considerándose una importante ventana crítica[59,61], así como una ventana de oportunidad para una educación apropiada del sistema inmune[62]. Los distintos estudios longitudinales de cohortes han demostrado la asociación entre la disbiosis durante este período y el desarrollo de atopia y asma en edades posteriores[43-47,54-57].

La disbiosis puede ocurrir frecuentemente durante la colonización inicial del intestino del recién nacido, como consecuencia de disbiosis materna durante el embarazo, parto mediante cesárea, prematuridad o uso excesivo de antibioterapia en el periodo perinatal, afectando a la fase 2 de la colonización. Esto, asociado a lactancia artificial y al estímulo inadecuado por alimentos sólidos, provoca un retraso del periodo de colonización hasta los 4-6 años de vida, siendo el niño más susceptible a infecciones y a enfermedades medidas por el sistema inmune[18,63].

Un metaanálisis mostró un incremento del 20% de riesgo de tener un diagnóstico de asma tras un parto por cesárea comparado con un parto vaginal[64]. Las menores diversidad y baja colonización por *Bacteroides* y *Bifidobacterium* observadas en nacidos por cesárea puede resultar en una inapropiada estimulación del sistema inmune y en predisposición a enfermedad alérgica mediada por Th2[16].

Estudios epidemiológicos han mostrado asociación entre el consumo de antibióticos durante el primer año de vida y asma en edad escolar y en la adolescencia[65,66]. El uso de antibióticos provoca un retraso en la maduración de la microbiota y depleción de *Lachnospiraceae*, productores de AGCC, importantes en la maduración de la inmunidad por células epiteliales de señalización, células reguladoras T colónicas y macrófagos[18].

La LM es muy rica en nutrientes y sustancias con función prebiótica, como los HMO, que favorecen el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que además son bacterias que contiene la LM, entre otras. Estas bacterias metabolizan los HMO para producir acetato y lactato. La reducción fecal de acetato a los tres meses se ha asociado con enfermedades alérgicas en edades posteriores. Además, el lactato ayuda a mantener la función de la barrera intestinal estimulando la proliferación de enterocitos[45]. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis revela evidencia del efecto protector de la LM contra asma en la franja de edad de 5 a 18 años[67], sobre todo en niños amamantados al menos durante cuatro meses[68].

Implicaciones clínicas y perspectivas futuras

En el momento actual la mayor implicación clínica para evitar la disbiosis microbiana sería potenciar las diferentes estrategias de prevención en cada una de las fases de la colonización microbiana (Tabla 1), desde optimizar las indicaciones de parto mediante cesárea hasta fomentar la LM e indicar la antibioterapia de manera responsable[69] y unas adecuadas intervenciones dietéticas a madre e hijo, entre otras.

Es necesario profundizar en la relación entre la disbiosis microbiana y el origen precoz del asma para determinar si es causa o solo un hallazgo asociado a su desarrollo. Describir los mecanismos específicos a través de los cuales esta disbiosis microbiana en el eje intestino-pulmón impacta en la salud y ocasiona el asma, y además qué microbios son los realmente relevantes y cuál sería el papel de la antibioterapia específica.

Otro aspecto por investigar es el papel de la infección viral[70] y/o la disbiosis fúngica en el efecto de la disbiosis microbiana en la homeostasis inmune. También el papel relevante de la intervención dietética en la disbiosis microbiana y secundariamente en el desarrollo del asma.

Un último aspecto es aclarar el papel de los probióticos. Existen estudios en niños con asma alérgica que analizan el efecto de la administración de distintos probióticos durante periodos cortos de tiempo que han demostrado resultados positivos[71,72], pero hay que profundizar en la investigación, no solo en pacientes con asma sino en pacientes con riesgo de asma y disbiosis microbiana, para aclarar su efecto preventivo[5] y su capacidad para modular la función de la barrera epitelial y su modo de interactuar con el sistema inmune[73].

Bibliografía

1. Scherzer R, Grayson MH. Heterogeneity and the origins of asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121:400–5.
2. Jatzlauk G, Bartel S, Heine H, Schloter M, Krauss-Etschmann S. Influences of environmental bacteria and their metabolites on allergies, asthma, and host microbiota. Allergy. 2017;72:1859–67.
3. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. Cell Host Microbe. 2015;17:592–602.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 1989;299:1259–60.
5. Martínez FD, Guerra S. Early Origins of Asthma: Role of Microbial Dysbiosis and Metabolic Dysfunction. Am J Respir Crit Care Med. 2018;1:573–9.
6. Durack J, Boushey HA, Lynch SV. Airway Microbiota and the Implications of Dysbiosis in Asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16:52.
7. Noval Rivas M, Crother TR, Arditi M. The Microbiome in Asthma. Curr Opin Pediatr. 2016;28:764–71.
8. Loss GJ, Depner M, Hose AJ, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, et al.; PASTURE (Protection against Allergy Study in Rural Environments) Study Group. The Early Development of Wheeze. Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:889–97.
9. Valkonen M, Wouters IM, Täubel M, Rintala H, Lenters V, Vasara R, et al. Bacterial exposures and associations with atopy and asthma in children. PLoS One. 2015;10:e0131594.
10. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:593–601.
11. Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, Akdis CA, O'Mahony L. Microbiome and Asthma. Asthma Res Pract. 2018;4:1.
12. Renz H, Brandtzaeg P, Hornef M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. Nat Rev Immunol. 2012;12:9–23.
13. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child and adult health. Pediatr Res. 2017;82:387–95.
14. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. Front Immunol. 2014;5:427.
15. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. Cell Microbiol. 2014;16:1024–33.
16. Ximénez C, Torres J. Development of Microbiota in infants and its Role in Maturation of Gut Mucosa and Immune system. Arch Med Res. 2017;48:666–80.
17. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. J Dev Orig Health Dis. 2013;4:203–14.
18. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Sci Transl Med. 2016;8:343ra82.
19. Johnson CC, Ownby DR. Allergies and Asthma: Do Atopic Disorders Result from Inadequate Immune Homeostasis arising from Infant Gut Dysbiosis? Expert Rev Clin Immunol. 2016;12:379–88.
20. Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. Genome Med. 2016;8:77.
21. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med. 2014;6:237ra65.
22. Domínguez-Bello MG, Blaser MJ. Asthma: Undoing millions of years of coevolution in early life? Sci Transl Med. 2015;7:307fs39.
23. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. Pediatr Res. 2015;77:220–8.
24. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell Host Microbe. 2015;17:690–703.
25. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infant's life: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2016;16:86.
26. Martín R, Heilig GH, Zoetendal EG, Smidt H, Rodríguez JM. Diversity of the Lactobacillus group in the breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. J Appl Microbiol. 2007;103:2638–44.
27. Pérez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? Pediatrics. 2007;119:e724–32.
28. Gorlanova O, Illi S, Toncheva AA, Usemann J, Latzin P, Kabesch M, et al.; BILD and PASTURE study groups. Protective effects of breastfeeding on respiratory symptoms in infants with 17q21 asthma risk variants. Allergy. 2018 Jul 21. doi:10.1111/all.13568. [Epub ahead of print]

29. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. Am J Clin Nutr. 2012;96:544–51.

30. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:61–7.

31. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. FEMS Immunol Med Microbiol. 2009;56:80–7.

32. McKenzie C, Tan J, Macia L, Mackay CR. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. Immunol Rev. 2017;278:277–95.

33. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:14691–6.

34. De Filippo C, Di Paola M, Ramazzotti M, Albanese D, Pieraccini G, Banci E, et al. Diet, Environments, and Gut Microbiota. A Preliminary Investigation in Children Living in Rural and Urban Burkina Faso and Italy. Front Microbiol. 2017;8:1979.

35. Suzuki TA, Worobey M. Geographical variation of human gut microbial composition. Biol Lett. 2014;10:20131037.

36. Torow N, Hornef MW. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. J Immunol. 2017;198:557–63.

37. Smolinska S, Groeger D, O'Mahony L. Biology of the microbiome 1: interactions with the host immune response. Gastroenterol Clin North Am. 2017;46:19–35.

38. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med. 2014;20:159–66.

39. Bollrath J, Powrie F. Feed Your Tregs More Fiber. Science. 2013;341:463–4.

40. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:198–205.

41. Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, Yadava K, Sherburn R, McCoy KD, et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. Nat Med. 2014;20:642–7.

42. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. NEJM. 2016;375:411–21.

43. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerlhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. J Allergy Clin Immunol. 2011;128:948–55.

44. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. Clin Exp Allergy. 2014;44:842–50.

45. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci Transl Med. 2015;7:307ra152.

46. Stiemsma LT, Arrieta MC, Dimitriu PA, Cheng J, Thorson L, Lefebvre DL, et al. Shifts in Lachnospira and Clostridium sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma. Clin Sci (Lond). 2016;130:2199–207.

47. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosh D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy and T-cell differentiation. Nat Med. 2016;22:1187–91.

48. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012;486:207–14.

49. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cárdenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One. 2010;5:e8578.

50. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DY, Muraro A, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunolgy. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1099–110.

51. Di Cicco M, Pistello M, Jacinto T, Ragazzo V, Piras M, Freer G, et al. Does lung microbiome play a causal or casual role in asthma? Pediatr Pulmonol. 2018;53:340–5.

52. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Homeostasis and its disruption in the lung microbioma. Am J Physiol Lung Cell Moll Physiol. 2015;309:L1047–55.

53. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in the healthy individuals. MBio. 2015;6:e00037.

54. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. NEJM. 2007;357:1487–95.

55. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. Cell Host Microbe. 2015;17:704–15.

56. Chiu CY, Chan YL, Tsai YS, Chen SA, Wang CJ, Chen KF, et al. Airway Microbial Diversity is Inversely Associated with Mite-Sensitized Rhinitis and Asthma in Early Childhood. Sci Rep. 2017;7:1820.

57. Ta LDH, Yap GC, Tay CJX, Lim ASM, Huang CH, Chu CW, et al. Establishment of the nasal microbiota in the first 18 months life: Correlation with early-onset rhinitis and wheezing. J Allergy Clin Immunol. 2018;142:86–95.

58. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1071–81.

59. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. Allergy Asthma Clin Immunol. 2017;13:3.

60. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. Front Microbiol. 2015;6:1085.

61. Simonyte Sjödin K, Vidman L, Rydén P, West CE. Emerging evidence of the role of gut microbiota in the development of allergic diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016;16:390–5.

62. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. Science. 2016;352:539–44.

63. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed bacteroides colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. Gut. 2014;63:559–66.

64. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. Clin Exp Allergy. 2008;38:629–33.

65. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, Von Mutius E. Antibiotic use in infancy and symtoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:982–9.

66. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. Pediatrics. 2009;123:1003–10.

67. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015;104:38–53.

68. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, Van Hage M, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1013–9.

69. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. Curr Opin Microbiol. 2015;27:51–6.

70. Kloepfer KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1301–7.

71. Chen YS, Jan RL, Lin YL, Chen HH, Wang JY. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. Pediatr Pulmonol. 2010;45:1111–20.

72. Gutkowski P, Madaliński K, Grek M, Dmeńska H, Syzewska M, Michałkiewicz J. Clinical immunology: effect of orally administered probiotic strains Lactobacillus and Bifidobacterium in children with atopic asthma. Centr Eur J Immunol. 2010;35:233–8.

73. Martens K, Pugin B, De Boeck I, Spacova I, Steelant B, Seys SF, et al. Probiotics for the airways: Potential to improve epithelial and immune homeostasis. Allergy. 2018;73:1954–63.

REVISTA DE ASMA
VOL. 3 / Nº 2 / AÑO 2018
EditorialRespira

Factores de desarrollo de asma en la edad adulta

Autoras

Isabel Urrutia, Olaia Bronte, Silvia Pascual, Sandra Dorado

Unidad de Asma. Servicio de Neumología. OSI Barrualde-Galdakao

Correspondencia

Isabel Urrutia
Unidad de Asma. Hospital Galdakao-Usansolo
Barrio Labeaga s/n. 48960 Galdakao (Vizcaya), España
Tel.: 94 400 70 02. E-mail: *isabel.urrutialanda@osakidetza.eus*

Resumen

El asma es una enfermedad heterogénea en que la edad a la que se manifiestan los primeros síntomas juega un papel importante, reconociéndose desde hace tiempo que el debut de la enfermedad en la edad adulta es un subtipo característico, con una incidencia de 4,6/1.000 personas/año en las mujeres y de 3,6/1.000 personas/año en los hombres. En todos los estudios sobre fenotipos de asma la edad de debut es un elemento diferenciador, y la mayoría objetiva que este subtipo de asma tiene un peor pronóstico, con bajas proporciones de remisión y un descenso mayor de la función pulmonar. Los estudios en modelos animales sugieren que con el incremento de la edad coinciden cambios en las respuestas inmunes innata y adaptativa, un fenómeno denominado *inmunosenescencia*, que juega un papel importante en el aumento de la susceptibilidad a las infecciones y en el aumento de las enfermedades autoinmunes y tumorales. También existe una fisiopatología diferente entre el asma de debut en el adulto y el asma de larga duración, aquella que comienza en la juventud y persiste en la madurez. Aunque la causa del asma a cualquier edad es desconocida, en el desarrollo de la enfermedad en el adulto se han reconocido una serie de factores de riesgo, como son las infecciones del tracto respiratorio, las hormonas femeninas, la obesidad, factores psicológicos, la exposición al aire contaminado y la exposición laboral.

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea en que la edad a la que se manifiestan los primeros síntomas juega un papel importante, reconociéndose desde hace tiempo que el debut de la enfermedad en la edad adulta es un subtipo característico. En 1940, Rackemann[1] distinguió el asma "extrínseca", o asma alérgica, del asma "intrínseca", o asma no alérgica, y destacó que los pacientes con asma intrínseca tenían un comienzo más tardío y un curso de la enfermedad más grave que los pacientes con asma alérgica. Los términos *extrínseca* e *intrínseca* fueron reemplazados en 2001 por *alérgica* y *no alérgica*[2], y en 2004 se sugirió diferenciar el asma basándose en la edad de debut (temprana versus tardía) y la presencia o no de eosinofilia[3,4].

Los primeros estudios ya sugieren que el asma de debut en el adulto es más grave que el asma de debut en la infancia, tiene peor respuesta al tratamiento y se asocia con un descenso acelerado de la función pulmonar[5]. Además, existen diferencias en cuanto a la remisión de la enfermedad; así, el asma que debuta en la infancia remite en más de dos tercios de los pacientes[6,7], mientras que la que debuta en la edad adulta lo hace en cifras mucho más bajas[8].

El conocimiento acerca del curso clínico y pronóstico del asma que se inicia en el adulto y sus determinantes son importantes por varias razones. Para el paciente, es importante conocer la probabilidad de remisión o persistencia, ya que así podrá ajustar sus planes de vida. Para los médicos, conocer los factores de riesgo puede servir para identificar factores tratables con un be-

Urrutia I, Bronte O, Pascual S, Dorado S. Rev Asma. 2018;3(2):46-54

neficio para el curso de la enfermedad[9]. Para los investigadores, la identificación de los determinantes del curso del asma puede ayudar a comprender la etiología de la enfermedad. Finalmente, a los responsables de salud les permitirá elaborar planes más precisos del gasto de la enfermedad.

Epidemiología del asma de debut en el adulto

Se considera asma de debut en el adulto cuando los síntomas se presentan por primera vez en la edad adulta. Existen varias definiciones en la literatura, y la edad en la que se establece el inicio de la enfermedad va desde los 12 años[3] hasta después de los 65[10]. Durante los últimos veinte años la prevalencia de asma ha incrementado un 38%, en paralelo con un similar incremento de síntomas *asma-like* y de rinitis alérgica[11]. Aunque se ha estudiado más extensamente la prevalencia de la enfermedad en niños, la mayoría de los estudios confirman un incremento real también en los adultos.

En la revisión llevada a cabo por Eagan et al.[12], los autores sintetizan los hallazgos de los principales estudios de poblaciones sobre la incidencia del asma del adulto, encontrándose una incidencia de 4,6/1.000 personas/año en las mujeres y de 3,6/1.000 personas/año en los hombres. Cuando solo se incluyó la estimación de los estudios de cohortes en la población general, la incidencia fue más alta, de 5,9 y 4,4/1.000 personas/año, respectivamente.

En los pocos estudios que permitieron una estimación de la incidencia de asma en personas mayores de 50 años, se observó una tendencia de aumento de la enfermedad con la edad. Se piensa que esto puede explicarse, en parte, por un error de clasificación con la EPOC o por una subestimación previa de la incidencia de asma del adulto.

En mayores de 65 años se estima una incidencia de 103/100.000 personas/año. Asimismo, dos terceras partes de las muertes por asma ocurren en esta franja de edad[13], por lo que, debido a la baja remisión de la enfermedad, la prevalencia de asma en esta franja de edad es del 10%[14].

Perfil clínico y pronóstico del asma del adulto

En todos los estudios sobre fenotipos de asma, la edad de comienzo de la enfermedad se objetiva como elemento pronóstico y clínico diferenciador[15]. La mayoría de los estudios de asma con debut en la infancia muestran que los niños con atopia y una historia de sibilancias después de los tres años tienen un factor de riesgo para presentar una función pulmonar disminuida[16], y si esto se combina además con exposición a contaminación ambiental, el riesgo de persistencia aumenta[17,18].

Numerosas publicaciones coinciden en que el curso clínico del asma con debut en el adulto ha sido menos estudiado. Sin embargo, la limitada literatura disponible indica un peor pronóstico, con bajas proporciones de remisión y un descenso mayor de la función pulmonar[7]. Además, estudios transversales demuestran que los pacientes tienen menor proporción de atopia[19,20] y mayor obstrucción del flujo aéreo[21,22].

Hay que tener en cuenta que el asma que debuta en el adulto es por sí misma una enfermedad heterogénea que se halla en diferentes fenotipos, como el asma con inflamación eosinofílica persistente[23], el asma en mujeres obesas[4] y el asma ocupacional (AO)[24]. En todas ellas, un determinante importante en el pronóstico de la enfermedad es la función pulmonar, y se sabe que estos pacientes tienen una mayor disminución de la misma en comparación con adultos sanos[25], siendo mayor aún cuando el comienzo del asma es en la edad adulta[26,27].

A pesar de la importancia de los factores pronósticos en el asma de debut en el adulto, el número de estudios longitudinales es limitado[28]. En un estudio finlandés de diagnóstico de la enfermedad en la edad adulta[29], el 76% de los pacientes tenían mal control después de diez años de seguimiento. Asimismo, un estudio de revisión[30] indicaba que en el seguimiento de cinco años de este tipo de asma el pronóstico no es favorable, encontrándose en la mitad de los casos una clasificación moderada o grave de la enfermedad y tan solo una proporción del 5% de remisión.

Impacto en la inflamación de la vía aérea con la edad

Estudios en modelos animales sugieren que con el incremento de la edad aparecen importantes cambios en la respuesta inmune innata y adaptativa, un fenómeno denominado *inmunosenescencia*[31]. La inmunosenescencia juega un papel importante en el aumento de la susceptibilidad a las infecciones y en el aumento de las enfermedades autoinmunes y tumorales.

Muchos aspectos de la función inmune disminuyen con la edad, mientras que otros se vuelven más activos. La explicación principal se basa en los desequilibrios entre las subpoblaciones de linfocitos (descenso de los linfocitos *naive* y aumento de los linfocitos con memoria con acumulación de telómeros acortados); involución del timo, con descenso de nuevas generaciones de células T; disfunciones de las células hematopoyéticas y defectos en la apoptosis de las células y en la función mitocondrial[32]. Como consecuencia de este sistema inmunosenescente, se produce un deterioro en las interacciones entre la respuesta inmune innata y la adaptativa[33] (Tabla 1).

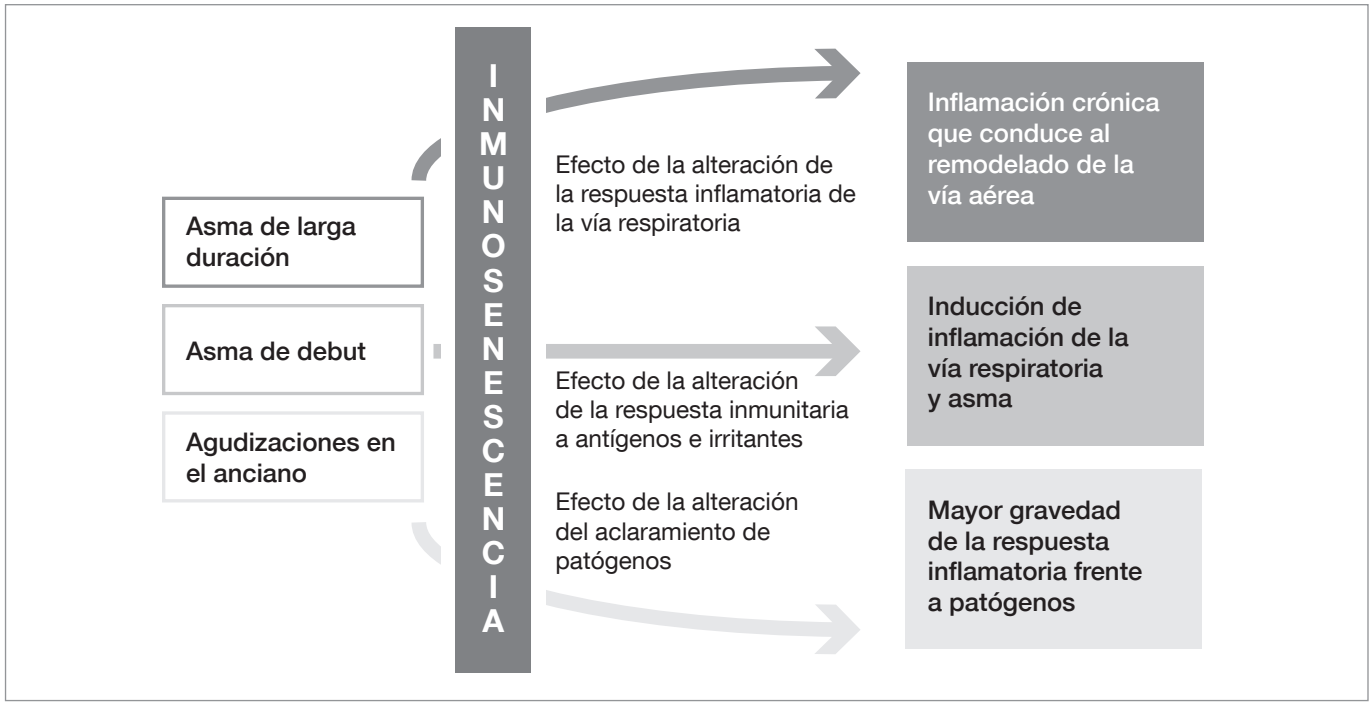
Tabla 1. Resumen de las características principales de la inmunosenescencia

Neutrófilos	↓ fagocitosis ↑ síntesis de ERO
NK	↑ número ↓ citotoxicidad
NKT	↓número ↓proliferación
Monocitos/Macrófagos	↓ fagocitosis ↓ secreción de citocinas y quimiocinas ↓ síntesis de NO y superóxidos
Eosinófilos	↓ degranulación ↓ producción de superóxidos
Células dendríticas	↓ fagocitosis y pinocitosis ↑ producción de IL-6 y TNF-α ↓ expresión y función de TLR
Linfocitos T	↓ respuesta y proliferación ↓ expresión de CD28 Acumulación de células T CD8+CD28+ ↓ diversidad de TCR ↓ transducción de señales
Linfocitos B	Síntesis de anticuerpos de baja afinidad ↑ expansión oligoclonal ↓ expresión de CMH II en la superficie

ERO: especies reactivas de oxígeno (ingl. ROS); NK: *natural killer*; NO: óxido nítrico.

Algunas de estas alteraciones pueden tener implicaciones en los síntomas de asma de larga evolución y asma del adulto, así como en las agudizaciones de la enfermedad (Figura 1).

Figura 1. Efecto de la inmunosenescencia en el asma



Los defectos específicos en la enfermedad pueden ser los siguientes[34]:

- Defectos en el aclaramiento mucociliar.
- Cambios en los neutrófilos de la vía aérea.
- Alteración en el número y función de los eosinófilos y mastocitos.
- Alteraciones en la presentación del antígeno y descenso en la respuesta de anticuerpos específicos, con aumento del riesgo de infecciones.
- Cambio en el perfil de citoquinas hacia TH2.

Además de estos cambios en el sistema inmune, hay que tener en cuenta el descenso progresivo de la función pulmonar, un incremento del atrapamiento aéreo y la reducción de la *compliance*, lo que causa un aumento del trabajo respiratorio[35].

Factores de desarrollo de asma en la edad adulta

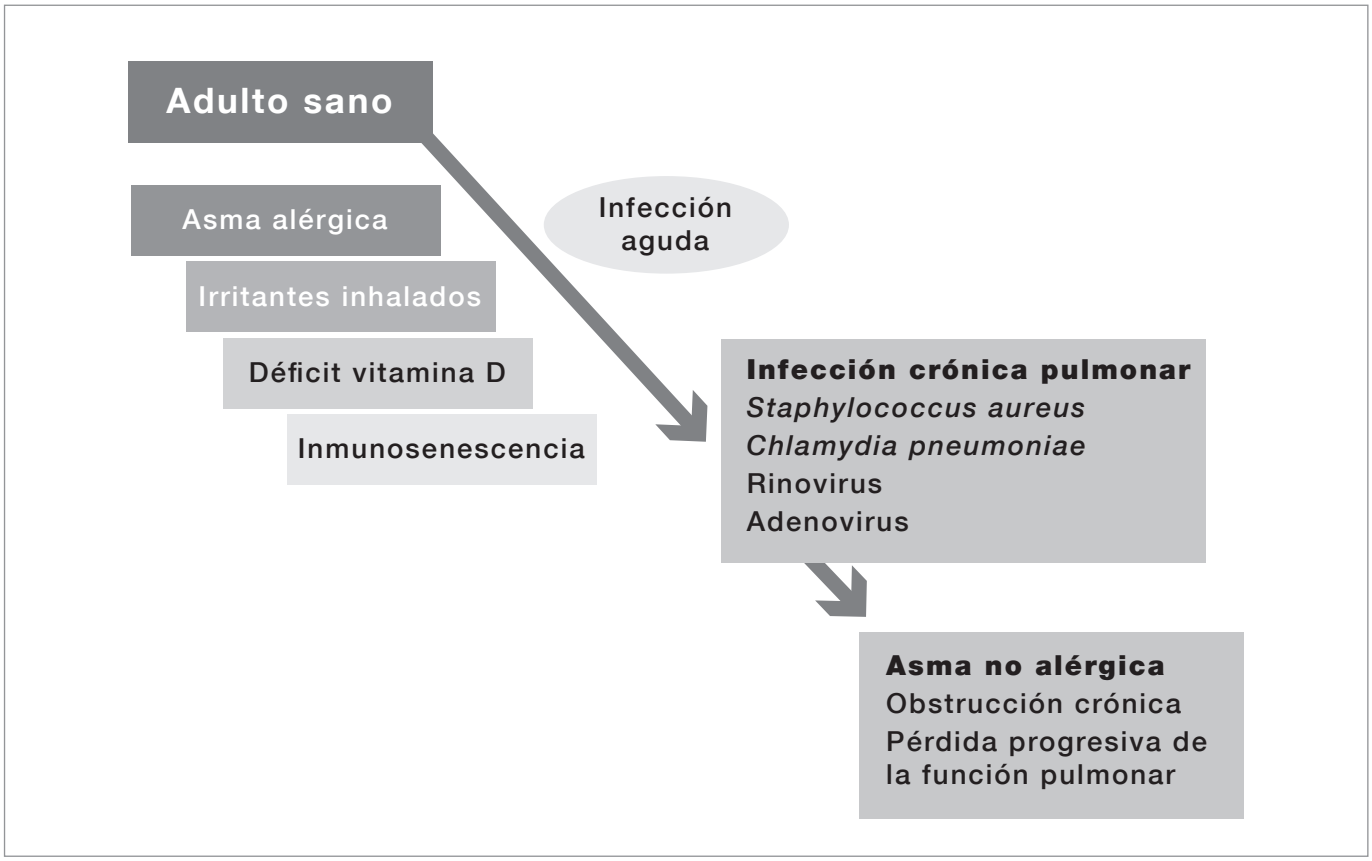
Hay una fisiopatología diferente entre el asma que comienza en el adulto y el asma de larga duración que comienza en la juventud y persiste en la madurez. En el primer caso, la genética, las alergias y la inflamación TH2 están presentes, mientras que en el segundo caso otras condiciones, como la epigenética, el estrés oxidativo o el acortamiento de telómeros, así como la inflamación TH1 y neutrofílica, pueden ser más determinantes. Aunque la causa de la enfermedad a cualquier edad es desconocida, en el desarrollo del asma de debut en la edad adulta se han reconocido una serie de factores de riesgo que expondremos a continuación.

INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO

La descripción original de Rackemann[1] sobre el asma intrínseca especulaba que esta ocurre en "inocentes espectadores no atópicos", que pueden tener sutiles diferencias inmunes que permiten que una infección inocua provoque daño en la vía aérea, estableciendo así un círculo vicioso de comienzo de inflamación que desencadena la enfermedad.

Las infecciones respiratorias pueden tener una influencia significativa en muchos aspectos del asma, con consecuencias histopatológicas y clínicas, como la obstrucción reversible al flujo aéreo y la sensibilización alérgica. La interacción entre infecciones respiratorias virales y la sensibilización alérgica no está claramente establecida, y se sabe que aunque pacientes no atópicos no producen inmunoglobulina E (IgE) específica, pueden tener niveles de IgE total elevados[36] (Figura 2).

Figura 2. Efecto de las infecciones en el asma



Existen, además, mecanismos plausibles por los cuales las infecciones respiratorias contribuyen a la inducción del asma, pudiendo causar daño epitelial e inflamación en la vía aérea e iniciar la respuesta inmune que realzará dicha inflamación.

Continuando con la premisa de Rackemann, hay un número de observaciones con interés. La colonización por estafilococo *aureus* ocurre en algunos pacientes con sensibilización a la aspirina, presentando producción local de IgE específica a enterotoxina del estafilococo y marcadores de inflamación local eosinofílica en los pólipos nasales[37]. Además, estos niveles de IgE específica se asocian significativamente con la gravedad del asma, sugiriendo indirectamente un papel en la etiopatogenia de la enfermedad[38].

Se ha escrito mucho sobre si la infección respiratoria por *Chlamydia pneumoniae* puede iniciar la inflamación alérgica o contribuir a ella. Por un lado, se ha observado que con títulos altos de este germen la sensibilización es menos probable, sugiriendo que infecciones leves provocan el desarrollo de inflamación TH2. Además, en estudios con ratones sensibilizados al germen se ha observado mayor inflamación eosinofílica ante la provocación con este antígeno si además estaban previamente inoculados con rinovirus[39]. Estos hallazgos sugieren que infecciones respiratorias pueden destacar la respuesta inflamatoria subyacente.

En el caso del *Mycoplasma pneumoniae*, no solo está presente en las exacerbaciones de asma, sino que también puede llevar a infección crónica. Y existe evidencia de debut de la enfermedad un mes después de la infección[40].

En cuanto a los virus, el rinovirus se detecta en pacientes con asma y su presencia se asocia a enfermedad más grave[41]. Se ha involucrado al adenovirus con una peor respuesta a los corticoides inhalados, debido a que se ha objetivado en modelos animales que la respuesta de los eosinófilos a los corticoides está reducida en sujetos con infección latente.

Los resultados de un gran estudio de incidencia, que incluía un seguimiento de 581.000 personas/año, muestran que infecciones respiratorias del tracto respiratorio inferior y superior fueron determinantes para el debut de asma a los 12 meses de las mismas. En este estudio, se observó además una asociación con la presencia previa de bronquitis aguda y neumonía, así como de resfriado común, sinusitis y otitis[42].

HORMONAS FEMENINAS

El ambiente hormonal femenino tiene que ver en la incidencia de asma desde la infancia. En la edad adulta, las influencias hormonales endógenas y exógenas juegan un papel en la génesis del debut del asma. Considerados en conjunto, los efectos inmunológicos de los estrógenos producen un aumento de la respuesta inflamatoria de la vía aérea, particularmente en presencia de alérgenos. Este hallazgo está en contraste con los efectos relajantes de los estrógenos sobre la respuesta de la vía aérea y sugieren un efecto dicotómico de los estrógenos en el asma.

Algunos estudios sugieren la interferencia de la pubertad en la prevalencia, gravedad, remisión e incidencia del asma[43]. Durante la infancia, los niños (a diferencia de las niñas) tienen mayor prevalencia del asma, atribuida en parte al menor tamaño de la vía aérea respecto al volumen pulmonar. Sin embargo, en la pubertad y en el adulto joven la prevalencia del asma es mayor en las mujeres, objetivándose que estas diferencias son atribuibles a un aumento en la incidencia de esta enfermedad en el sexo femenino más que a un descenso en la incidencia en los hombres[44].

Se ha observado que la edad de la menarquia influye sobre el riesgo de asma y algunos estudios indican que la menarquia temprana predice un aumento de la incidencia de la enfermedad en adultas jóvenes[45].

El mayor riesgo de asma en las mujeres conlleva necesariamente el estudio de los diferentes tiempos hormonales de la mujer. Así, en una revisión[46] en la que se incluyeron 64 estudios con 554.293 participantes, se objetivó que, comparada con la edad típica de la menarquia (11-13 años), la menarquia precoz (<11 años) se asociaba con un aumento de debut de asma (OR1,49, 95%IC:1,14-1,94), mientras que la menarquia tardía se asocia con el riesgo de aumento de enfermedad pero no de debut de la misma[47]. Se ha sugerido que el debut tardío de asma podría estar desencadenado por un cambio en la inflamación sistémica, como sucede, por ejemplo, en la menopausia[48]. La inflamación en la vía aérea en las mujeres después de la menopausia parece ser diferente de la de los pacientes con asma de debut en edad temprana, estando caracterizada sobre todo por peor respuesta a los corticoides y agudizaciones más graves y frecuentes[49]. Sin embargo, existen estudios contradictorios en mujeres antes y después de la menopausia. Así, en un estudio llevado a cabo en enfermeras (NHS) se encontró un riesgo bajo de asma en mujeres después de la menopausia que no habían recibido terapia hormonal[50]. En contraste, en otro estudio de seguimiento se encontró que las mujeres con menopausia tenían más asma y síntomas respiratorios, además de función pulmonar más baja que las mujeres con menstruación[51]. En correlación con este último estudio, con el objetivo de averiguar si la incidencia de asma y síntomas respiratorios se presentaba en mayor número en la menopausia, se analizaron los datos de un estudio poblacional de seguimiento del norte de Europa[52], encontrándose un aumento de debut de asma en la premenopausia y en la menopausia temprana y tardía respecto a las mujeres sin menopausia.

Por último, en relación con la terapia hormonal sustitutiva, en un gran estudio de seguimiento en Francia, que incluía 569 casos incidentes de asma sobre 495.448 personas/año, el uso de estrógenos al final del tratamiento se asoció significativamente con un aumento de riesgo de debut de asma en las mujeres, siendo mayor este aumento del riesgo en mujeres con enfermedad alérgica previa y nunca fumadoras[53].

OBESIDAD

La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar asma, tanto en hombres como en mujeres. Existen diferentes formas en las que la obesidad afecta al asma. El debut temprano de asma no se desarrolla generalmente después de la obesidad, pero el curso clínico de la enfermedad se complica por la misma. En cambio, el debut tardío de asma se desarrolla a menudo después de la

obesidad. Algunos estudios apuntan que en el primer caso, a mayor ganancia de peso mayor gravedad del asma, y en el segundo caso la asociación entre obesidad y aumento de gravedad es más probable que sea de causa (obesidad) y efecto (gravedad)[54]. Ambas formas se caracterizan por incremento de la gravedad con el aumento de peso y alto uso de recursos sanitarios a pesar de tomar altas dosis de corticoidesinhalados (CI), lo que sugiere insensibilidad a los mismos[55]. En general, los pacientes obesos con debut tardío son menos atópicos, tienen menos hiperrespuesta bronquial (HRB), menos obstrucción de la vía aérea, menos agudizaciones y niveles de óxido nítrico (NO) exhalados más bajos[56].

Numerosos estudios epidemiológicos transversales han mostrado un riesgo relativo de desarrollar asma en obesos (OR: desde 1,0 (no efecto) a 3,0), y algunos de ellos muestran mayor riesgo en mujeres. Se trata de estudios con gran número de sujetos; sin embargo, el diseño de los trabajos no permite establecer causalidad. Los estudios prospectivos, aunque presentan heterogeneidad en la magnitud y significado, aportan mayor claridad. Beuther y Sutherland[57], en un metaanálisis en el que tratan de evaluar la relación entre categorías de índice de masa corporal (IMC) e incidencia de asma en adultos, así como el impacto del género sobre esta relación, encuentran que el riesgo en conjunto aumenta un 50%. Los hallazgos demuestran una clara relación dosis-respuesta entre IMC y asma, y parece que no hay diferencias en cuanto al género. En otro estudio se constata que esta asociación es mayor en sujetos no alérgicos[58].

Los mecanismos patogénicos que subyacen son complejos: efectos en el parénquima pulmonar, inflamación sistémica, efectos de la adipokina, comorbilidades asociadas, papel de las hormonas femeninas…Sin embargo, su correcta comprensión podría conducir al desarrollo de estrategias terapéuticas en este grupo de pacientes (Tabla 2).

Tabla 2. Posibles mecanismos relacionados con la obesidad y el asma

Efectos de la obesidad sobre la mecánica pulmonar	↓CRF ↓VT Cierre de la vía aérea
Inflamación sistémica	Citocinas (IL-6, TNF-α) Quimiocinas ERO RFA Otros (VEGF)
Hormonas reguladoras de energía	Leptina Adiponectina Visfatina
Comorbilidades	Dislipemia ERGE TRS DM-2 HTA
Etiologías comunes	Condiciones intrauterinas Genética Exposición Factores dietéticos

CRF: capacidad residual funcional; VT: volumen tidal; ERO: especies reactivas de oxígeno; RFA: reactantes de fase aguda; VEGF: *vascular-endothelial growth factor*; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; TRS: trastornos respiratorios del sueño; DM-2: diabetes mellitus de tipo 2; HTA: hipertensión arterial.

FACTORES PSICOLÓGICOS

El estrés puede modular y activar procesos inflamatorios, a través de la liberación de hormonas y neuropéptidos que interaccionan con células inmunes, y cambiar la respuesta antibacteriana TH1 hacia una respuesta TH2. La asociación entre eventos que provocan estrés en la vida y un aumento de riesgo de asma ha sido estudiada en varios trabajos retrospectivos y algunos prospectivos. En un gran estudio prospectivo de 16.881 sujetos de 20-54 años que desarrollaron asma durante el seguimiento se encontró una asociación significativa entre debut de asma y problemas matrimoniales, divorcio, enfermedad de un familiar y conflictos con un jefe en el trabajo[59].

En otro estudio entre civiles de 50-69 años en la guerra de Kuwait, durante un seguimiento de trece años y ajustado por estatus socioeconómico, tabaquismo, IMC y exposición a contaminación por los incendios de petróleo, se observó que el riesgo de debut de asma fue el doble en aquellos sujetos que habían presentado estrés (definido como "miedo a morir")[60].

En cuanto a la asociación de debut de asma en el adulto y enfermedades mentales (DSM-IV), se ha comprobado que existe una relación clara, siendo más frecuente si la enfermedad mental debuta precozmente[61] (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación entre el debut de asma en el adulto y las enfermedades mentales

	OR	(95% C.I.)
Trastorno bipolar	1,8	1,3-2,5
Trastorno de pánico	1,4	1,0-2,0
Trastorno de estrés postraumático	1,5	1,1-1,9
Trastornos de la conducta alimentaria	1,8	1,2-2,9
Abuso de alcohol	1,5	1,1-2,0

EXPOSICIÓN A AIRE CONTAMINADO

La exposición a la mezcla de contaminantes emitidos por el tráfico es la más relevante sobre la salud, pero es difícil de medir. La exposición se estima por la distancia entre la vivienda y las carreteras (150-300m) y la medida del material particulado de 10 micras (PM10).

La evidencia científica sobre el efecto del aire contaminado en el debut del asma se encuentra sobre todo en estudios en la infancia, donde está demostrado que la exposición al humo del tráfico se asocia con un aumento en la incidencia y prevalencia de la enfermedad[62,63]. Existe un menor número de estudios sobre este efecto en la edad adulta, con datos incongruentes en algunos casos, debido a variables modificadoras en los mismos. En un estudio en Taiwán, en el que participaron 23.551 sujetos de 26-50 años, se observó que en el adulto la exposición a material particulado PM10, procedente sobre todo del tráfico, tenía un mayor efecto sobre el debut tardío del asma que sobre el debut temprano[64].

En el interesante editorial de Cruz et al.[65], los autores plantean los mecanismos por los cuales la contaminación ambiental puede causar y agravar el asma, como son los mecanismos irritativos, la inflamación neutrofílica y la producción de linfocitos TH17, además de cambios epigenéticos.

EXPOSICIÓN LABORAL

La importancia de la exposición ocupacional como factor de riesgo para el debut del asma en el adulto está bien establecida. Se estima que el riesgo poblacional atribuible a la exposición laboral va del 10% al 25%, con una incidencia anual de 250-300 casos por cada millón de habitantes[24]. El nivel de exposición a un agente ocupacional causante de AO es el principal determinante del riesgo de desarrollar dicha enfermedad.

Torén et al.[66], en un estudio de incidencia de asma entre adultos de 16-75 años del oeste de Suecia, determinaron que la exposición ocupacional y el género femenino se asociaron con un mayor riesgo de asma.

CONCLUSIONES

El asma de debut en el adulto tiene unas implicaciones en el curso clínico y pronóstico de la enfermedad. Dada la importancia que puede tener la prevención de estos factores de riesgo, se necesitan más estudios para el conocimiento de los mismos.

Bibliografía

1. Rackemann FM. Intrinsic asthma. Bull N Y Acad Med. 1947;23:302–6.
2. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al.; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001;56:813–24.
3. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:101–8.
4. Amelink M, De Nijs SB, De Groot JC, Van Tilburg PMB, Van Spiegel PI, Krouwels FH, et al. Threephenotypes of adult-onset asthma. Allergy. 2013;68:674–80.
5. De Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? Eur Respir Rev. 2013;22:44–52.
6. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med. 2003;349:1414–22.
7. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G. Incidence and remission ofasthma: A retrospective study on the natural history of asthma in Italy. J Allergy Clin Immunol. 2002;110:228–35.
8. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson AM, Vidmar S, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1572–8.
9. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. Eur Respir J. 2016;47:410–9.
10. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. Lancet. 2010;376:803–13.
11. De Marco R, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O, et al.; GEIRD Study Group. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. Eur Respir J. 2012;39:883–92.
12. Eagan TM, Brøgger JC, Eide GE, Bakke PS. The incidence of adult asthma: a review. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9:603–12.
13. Bauer BA, Reed CE, Yunginger JW, Wollan PC, Silverstein MD. Incidence and outcomes of asthma in the elderly. A population-based study in Rochester, Minnesota. Chest. 1997;111:303–10.
14. Rönmark E, Lindberg A, Watson L, Lundbäck B. Outcome and severity of adult onset asthma-report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). Respir Med. 2007;101:2370–7.

15. Jenkins HA, Cherniack R, Szefler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. Chest. 2003;124:1318–24.

16. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early inlife and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet. 2006;368:763–70.

17. Panettieri RA Jr, Covar R, Grant E, Hillyer EV, Bacharier L. Natural history of asthma: persistence versus progression-does the beginning predict the end? J Allergy Clin Immunol. 2008;121:607–13.

18. Reed CE. The natural history of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;118:543–8.

19. Jamrozik E, Knuiman MW, James A, Divitini M, Musk AW. Risk factors for adult-onset asthma: a 14-year longitudinal study. Respirology. 2009;14:814–21.

20. Zeki AA, Kenyon NJ, Yoneda K, Louie S. The adult asthmatic. Clin Rev Allergy Immunol. 2012;43:138–55.

21. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent air flow limitation in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:744–8.

22. Amelink M, De Nijs SB, Berger M, Weersink EJ, Ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Non-atopic males with adult on set asthma are at risk of persistent airflow limitation. Clin Exp Allergy. 2012;42:769–74.

23. Amelink M, De Groot JC, De Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:336–41.

24. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the work place and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). Lancet. 2007;370:336–41.

25. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. Eur J Respir Dis. 1987;70:171–9.

26. Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:629–34.

27. Porsbjerg C, Lange P, Ulrik CS. Lung function impairment increases with age of diagnosis in adult on set asthma. Respir Med. 2015;109:821–7.

28. Sözener ZÇ, Aydın Ö, Mungan D, Mısırlıgil Z. Prognosis of adult asthma: a 7-year follow-up study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;114:370–3.

29. Kauppinen RS, Vilkka V, Hedman J, Sintonen H. Ten-year follow-up of early intensive self-management guidance in newly diagnosed patients with asthma. J Asthma. 2011;48:945–51.

30. Tuomisto LE, Ilmarien P, KankaanrantaH. Prognosis of new-onset asthma diagnosed at adult age. Respir Med. 2015;109:944–54.

31. Busse PJ, Mathur SK. Age-related Changes in Immune Function: Impact on Airway Inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:690–701.

32. Denkinger MD, Leins H, Schirmbeck R, Florian MC, Geiger H. HSC aging and senescent immune remodeling. Trends Immunol. 2015;36:815–24.

33. Jenny NS. Inflammation in aging: cause effect or both? Discov Med. 2012;13:451–60.

34. Di Lorenzo G, Di Bona D, Belluzzo F, Macchia L. Immunological and non-immunological mechanisms of allergic diseases in the elderly: biological and clinical characteristics. Immun Ageing. 2017;14:23.

35. Bellia V, Scichilone N, Battaglia S. Asthma in the elderly. Eur Respir Mon. 2009;43:56–76.

36. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. Eur Respir J. 2000;16:609–14.

37. Pérez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. Int Arch Allergy Immunol.2004;133:255–60.

38. Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to Staphylococcus aureus enterotoxins in serum is related to severity of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2003;11:1131–2.

39. Bartlett NW, Walton RP, Edwards MR, Aniscenko J, Caramori G, Zhu J, et al. Mouse models of rhinovirus-induced disease and exacerbation of allergic airway inflammation. Nat Med. 2008;14:199–204.

40. Yano T, Ichikawa Y, Komatu S, Arai S, Oizumi K. Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:1348–53.

41. Wos M, Sanak M, Soja J, Olechnowicz H, Busse WW, Szczeklik A. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1082–9.

42. Rantala A, Jaakkola JJK, Jaakkola MS. Respiratory infections Precede Adult-Onset Asthma. PLoS One. 2011;6:e27912.

43. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martínez FD, et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:78–85.

44. Almqvist C, Worm M, Leynaert B; GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. Allergy. 2008;63:47–57.

45. Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in Young women. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1001–7.

46. Nwaru BI, Nurmatov U, Sheikh A. Endogenous and exogenous sex steroid hormones in asthma and allergy in females: protocol for a systematic review and meta-analysis. NPJ Prim Care Respir Med. 2016;26:15078.

47. McCleary N, Nwaru BI, Nurmatov UB, Critchley H, Sheikh A. Endogenous and exogenous sex steroid hormones in asthma and allergy in females: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:1510–3.

48. Atwood CS, Bowen RL. A multi-hit endocrine model of intrinsic adult-onset asthma. Ageing Res Rev. 2008;7:114–25.

49. Balzano G, Fuschillo S, De Angelis E, Gaudiosi C, Mancini A, Caputi M. Persistent airway inflammation and high exacerbation rate in asthma that starts at menopause. Monaldi Arch Chest Dis. 2007;67:135–41.

50. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1183–8.

51. Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Antò JM, Plana E, Jarvis D, et al. Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:72–80.

52. Triebner K, Johannessen A, Puggini L, Benediktsdóttir B, Bertelsen RJ, Bifulco E, et al. Menopause as a predictor of new onset asthma: A longitudinal Northern European population study. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:50–7.

53. Romieu I, Fabre A, Fournier A, Kauffmann F, Varraso R, Mesrine S, et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. Thorax. 2009;65:292–7.

54. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. J Allergy Clin Immunol. 2011;6:1486–93.

55. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:315–23.

56. Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP, et al.; Asthma Clinical Research Network. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. PLoS One. 2012;7:36631.

57. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma. A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:661–6.

58. ChenY, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. Chest. 2006;130:890–5.

59. Lietzén R, Virtanen P, Kivimäki M, Sillanmäki L,, Vahtera J, Koskenvuo M. Stressful life events and the onset of asthma. Eur Respir J. 2011;37:1360–5.

60. Wright RJ, Fay ME, Suglia SF, Clark CJ, Evans JS, Dockery DW, et al. War-related stressors are associated with asthma risk among older Kuwaitis following the 1990 Iraqi invasion and occupation. J Epidemiol Community Health. 2010;64:630–5.

61. Alonso J, De Jonge P, Lim CC, Aguilar-Gaxiola S, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, et al. Association between mental disorders and subsequent adult onset asthma. J Psychiatr Res. 2014;59:179–88.

62. McConnell R, Islam T, Shankardass K, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. Environ Health Perspect. 2010;118:1021–6.

63. Pénard-Morand C, Raherison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. Eur Respir J. 2010;36:33–40.

64. Wu TJ, Wu CF, Bing-Yu C, Chen BY, Lee YL, Guo YL. Age of asthma onset and vulnerability to ambient air pollution: an observational population-based study of adults from Southern Taiwan. BMC Pulm Med. 2016;16:54.

65. Cruz MJ, Romero-Mesones C, Muñoz X. ¿Puede la contaminación ambiental causar asma? Arch Bronconeumol. 2018;54:121–2.

66. Torén K, EkerljungL, Kim JL, Hillström J, Wennergren G, Rönmark E, et al. Adult-onset asthma in west Sweden-incidence, sex differences and impact of occupational exposures. Respir Med. 2011;105:1622–8.

REVISTA DE ASMA
VOL. 3 / Nº 2 / AÑO 2018
Editorial Respira

Rinitis y rinosinusitis, "rasgos tratables" del asma

Autores

Alfonso del Cuvillo[a], José Gregorio Soto[b]

[a] Unidad de Rinología y Asma. UGC ORL, Hospital Universitario de Jerez. Jerez, España
[b] Sección de la Unidad de Neumo-Alergia, Hospital Universitario de Jerez. Jerez, España

Correspondencia

Alfonso del Cuvillo Bernal
UGC ORL, Hospital Universitario de Jerez, 1.ª planta
Ronda de Circunvalación, s/n, 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz), España
E-mail: *dr.cuvillo@comcadiz.es*

Resumen

Las rinitis y rinosinusitis crónicas son comorbilidades muy frecuentes del asma, que se han asociado con su gravedad y mal control. Son enfermedades muy prevalentes y a menudo poco atendidas, ya que no ponen en peligro la vida de los pacientes. Sin embargo, causan un gran impacto sobre los pacientes que la sufren y sobre las administraciones sanitarias desde un punto de vista socioeconómico, debido a sus elevados costes directos e indirectos.

Un porcentaje muy elevado de los pacientes con asma grave no controlada sufren rinitis o rinosinusitis crónicas, en muchas ocasiones infradiagnosticadas e infratratadas, lo que lleva a debatir con frecuencia si estas comorbilidades pueden estar determinando el mal control.

Se ha demostrado una correlación entre la gravedad de las rinitis y las rinosinusitis y la gravedad y el control del asma, y hay muchos indicios de que el tratamiento de estas comorbilidades podría mejorar parámetros clínicos, de calidad de vida y de control de los pacientes con asma. El advenimiento de nuevos medicamentos biológicos, mucho más precisos y dirigidos contra mediadores muy relevantes del proceso inflamatorio común para la vía aérea superior e inferior, abre un nuevo abanico de posibilidades de tratamiento conjunto con un mayor grado de eficacia y seguridad.

Introducción

El asma es una de las enfermedades crónicas no contagiosas más prevalentes, solo superada por la rinitis y la rinosinusitis crónicas. A pesar de los grandes avances que se han producido en sus opciones de manejo y tratamiento, un porcentaje de pacientes pequeño (aunque importante, ya que supone la mayor parte del impacto socioeconómico de la enfermedad) presenta una enfermedad grave y no controlada[1]. En España se estima que un 3,9% de los pacientes con asma pueden presentar asma grave no controlada, aunque si se siguieran los criterios de la Global Initiative For Asthma (GINA) casi la mitad de los pacientes con asma moderada o grave controlada podrían considerarse no controlados[2].

Los pacientes con asma grave no controlada constituyen un grupo muy heterogéneo, en el que múltiples aspectos pueden determinar la ausencia de control a pesar de un tratamiento correcto, entre ellos aspectos intrínsecos (biológicos), que pueden determinar resistencia al tratamiento, o extrínsecos, como la baja adherencia a este, los factores agravantes, los desencadenantes y, sobre todo, las comorbilidades[3].

Se ha demostrado que entre las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con asma grave no controlada destacan la rinitis,

con un 84% de prevalencia, y la rinosinusitis, con casi un 50%[4]. Actualmente se considera que las comorbilidades pueden determinar un peor control del asma causando o agravando síntomas, afectando a la calidad de vida, aumentando la frecuencia de las exacerbaciones e incluso caracterizando fenotipos específicos[5]. Una reciente revisión sistemática con metaanálisis concluyó que el manejo utilizando una estrategia de evaluación multidimensional de rasgos específicos (*multidimensional assessment* —MDA—) es efectivo para mejorar variables de resultado del asma. En este estudio se resaltó que la atopia, la rinosinusitis y las infecciones respiratorias fueron las comorbilidades más prevalentes[6].

Las rinitis y las rinosinusitis se manifiestan con síntomas muchas veces indistinguibles de los propios del asma (ruidos respiratorios, disnea, tos…). Esta situación puede llevar a considerar que el paciente tiene un asma grave de difícil control, cuando realmente podría tratarse de una de estas comorbilidades no controlada la que determina los síntomas y no el asma propiamente[7].

El objetivo de este artículo es realizar una revisión, desde un enfoque práctico, de cómo evaluar y manejar las comorbilidades rinitis y rinosinusitis, las más frecuentes en el paciente asmático, con el objetivo de mejorar el control conjunto del asma y dichas comorbilidades.

Rinitis y asma

DEFINICIÓN DE RINITIS

Con el término *rinitis* se engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación de la mucosa de las fosas nasales y se definen clínicamente por dos o más de los siguientes síntomas: bloqueo u obstrucción nasal, rinorrea anterior o posterior, estornudos y/o picor o prurito nasal, durante dos o más días consecutivos y más de una hora la mayoría de los días. Se trata de un síndrome tremendamente prevalente, que afecta al 100% de la población al menos dos veces al año en su forma de rinitis infecciosa aguda; hasta al 30% si se trata de rinitis alérgica, o a un 15% como rinitis no alérgica[8]. El impacto socioeconómico de la rinitis es enorme, teniendo en cuenta no solo su elevada prevalencia sino la relevancia de sus costes indirectos, habiéndose estimado en 2.300 € el coste total medio de la rinitis alérgica por paciente y año[9].

RELACIÓN ENTRE RINITIS Y ASMA

La relación entre la rinitis y el asma se considera hoy científicamente establecida sobre la base de múltiples pruebas, como son que la rinitis es un importante factor de riesgo independiente para desarrollar asma[10], que la prevalencia de síntomas de rinitis en asmáticos es cercana al 80% (mayor en el caso de los pacientes con asma grave) o que la prevalencia de asma en riníticos está en el 10-40%[11], en ambos casos muy por encima de las prevalencias en la población general. Además, los patrones inflamatorios de la vía respiratoria superior e inferior son concordantes, sugiriendo un mecanismo inflamatorio similar incluso en ausencia de enfermedad diagnosticada en alguna de las localizaciones[12]. De la misma manera, se ha demostrado una interconexión basada en reflejos neuromediados entre la vía respiratoria superior y la inferior, que puede justificar muchos síntomas en la comorbilidad entre rinitis y asma[13].

Existen indicios de que el tratamiento de la rinitis con corticoides intranasales puede mejorar los síntomas del asma, incluidos los parámetros funcionales[14], en tanto que el tratamiento con inmunoterapia de la rinitis y el asma alérgica es eficaz reduciendo síntomas y consumo de medicación de forma coste-efectiva[15].

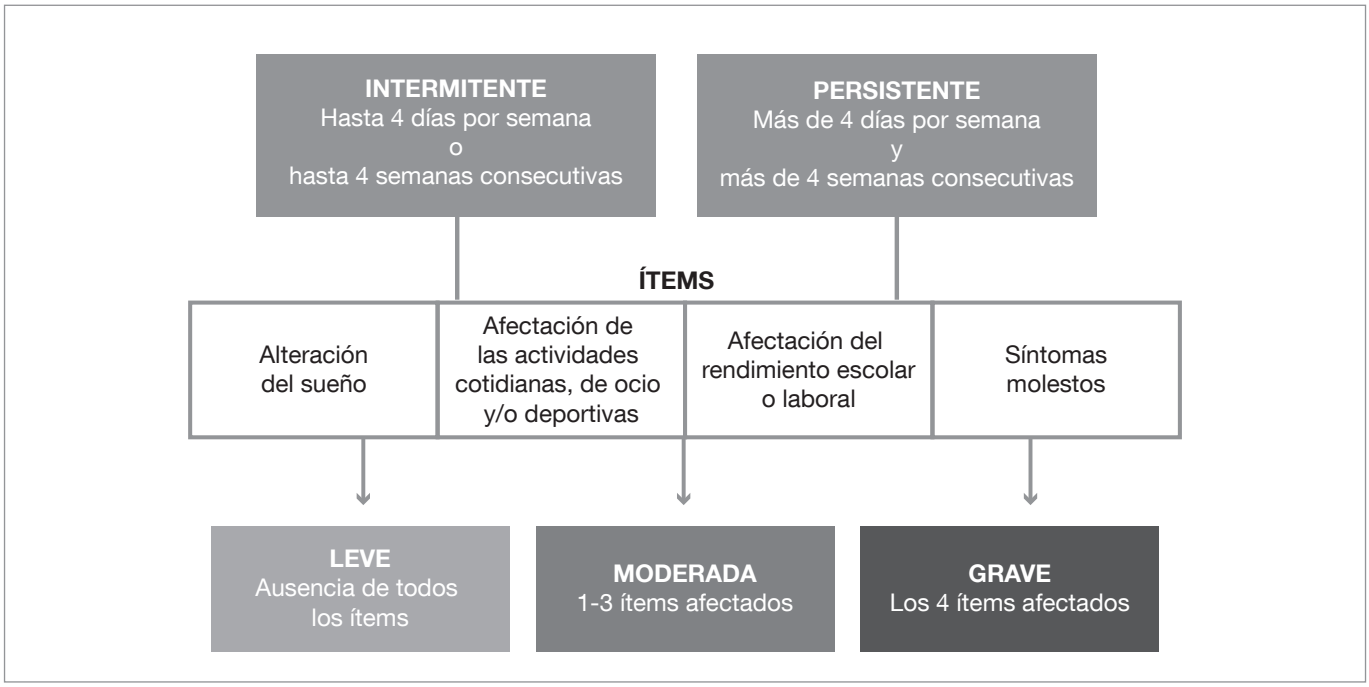
DIAGNÓSTICO DE LA RINITIS

El diagnóstico de la rinitis es clínico, a partir de los síntomas antes mencionados, pero para orientar su manejo es importante diferenciar entre si es aguda o crónica (> 12 semanas consecutivas) e intentar esclarecer su etiología[16]:

- Rinitis infecciosa: caracterizada clínicamente por congestión nasal, estornudos, rinorrea acuosa y tos en los casos víricos, y por costras y rinorrea mucopurulenta en los sobreinfectados por bacterias.
- Rinitis alérgica: definida por el mecanismo inflamatorio IgE mediado, que se diagnostica mediante la determinación de IgE específica positiva a alérgenos clínicamente relevantes. En este grupo se incluye la rinitis alérgica local, una rinitis en la que las pruebas alérgicas a nivel sistémico son negativas pero cuya prueba de provocación con alérgenos es positiva.
- Rinitis no infecciosa / no alérgica: caracterizada fenotípicamente por ausencia de signos de infección y de sensibilización alérgica relevante clínicamente. En función de la historia clínica del paciente se pueden distinguir en este grupo la rinitis senil, la gustativa, la ocupacional, la inducida por alteraciones hormonales, la inducida por medicamentos y, como diagnóstico de exclusión, la idiopática. En algunos casos no se puede demostrar un mecanismo inflamatorio subyacente a la sintomatología y entonces se prefiere el término *rinopatía*.

La valoración de la gravedad de la rinitis se puede realizar clínicamente pidiendo al paciente que evalúe mediante una escala visual analógica su grado de afectación (de 0 a 3, leve; mayor de 3 hasta 7, moderado; y mayor de 7, grave)[17] o considerando el impacto en aspectos relacionados con la calidad de vida según la propuesta de la guía para el tratamiento de la rinitis alérgica y su impacto en el asma de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (Guía ARIA)[18] (Figura 1). En función de la gravedad de la rinitis puede escogerse entre iniciar un tratamiento empírico en los pacientes con menor afectación, dado el magnífico índice eficacia/seguridad de la mayoría de los tratamientos para la rinitis, o bien realizar pruebas complementarias en aquellos pacientes con mayor afectación para determinar la etiología y proponer un tratamiento dirigido por los resultados de las pruebas complementarias que precisan la etiología[19].

Figura 1. Clasificación de la gravedad de la rinitis según la propuesta de la Guía de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica[29]



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN LA RINITIS

Mediante las pruebas alérgicas (pruebas cutáneas intraepidérmicas, determinación de IgE específica a nivel de sangre periférica o secreciones nasales, o pruebas de provocación alérgeno-específicas) pueden diferenciarse dos grandes grupos de fenotipos, las rinitis alérgicas y las no alérgicas, lo que permite orientar el tratamiento, ya sea sintomático, antiinflamatorio y/o etiológico.

En el caso de las rinitis no alérgicas la diferenciación de los diferentes fenotipos se debe realizar partiendo de una historia clínica detallada, pero para poder orientar el manejo de forma eficiente puede ser muy útil la realización de una prueba histológica sencilla, rápida y asequible como es la citología nasal, que permite diferenciar entre fenotipos con inflamación (rinitis) frente a fenotipos con poca inflamación (rinopatías) y, dentro de los inflamatorios, orientar el tipo de inflamación (eosinofílica o neutrofílica) e incluso la etiología (infecciosa, al observar microorganismos patógenos)[20].

Existe un fenotipo muy frecuente denominado *rinitis mixta*, según los estudios epidemiológicos[21]: una rinitis que mezcla las etiologías alérgica, infecciosa y no alérgica (inflamatoria no IgE mediada o con síntomas neuromediados conocidos como *hiperreactividad nasal*). Un ejemplo es el paciente alérgico a gramíneas que en época de polinización tiene manifestaciones por la etiología alérgica, pero cuyos síntomas fuera de la época de polinización se deben a otro mecanismo fisiopatogénico.

Una prueba complementaria esencial en el diagnóstico de la patología nasosinusal es la visualización de las fosas nasales mediante la rinoscopia anterior o posterior, pero sobre todo mediante la endoscopia nasal (rígida o flexible), ya que permite el diagnóstico diferencial con otras patologías, como cuerpos extraños, tumores de fosas o senos o rinosinusitis, así como analizar factores anatómicos que pudieran contribuir o ser responsables de la producción de síntomas[22].

Otras pruebas complementarias que pueden contribuir a evaluar la etiología o medir el impacto de la rinitis son las pruebas de función nasal (la más rentable en la práctica clínica es el pico de flujo inspiratorio nasal, y las más engorrosas, la rinomanometría y la rinometría acústica), las pruebas de olfato (se ha validado una escala visual analógica para la valoración subjetiva del paciente, aunque son mucho más específicos los test como el BAST-24 o el UPSIT) o, para el diagnóstico diferencial de las rinitis crónicas y las rinosinusitis, la tomografía computarizada y la resonancia magnética (esta última en el diagnóstico diferencial de los raros tumores de fosas y senos paranasales)[23].

En la actualidad, el manejo terapéutico de los diferentes tipos de rinitis se realiza orientado por los fenotipos, pero con el advenimiento de los fármacos biológicos, mucho más específicos en su mecanismo de acción, se están realizando grandes esfuerzos en investigación para comprender mejor los mecanismos fisiopatogénicos que determinan la enfermedad y la producción de síntomas, de forma que puedan definirse biomarcadores que permitan predecir qué fenotipos responderán mejor a cada tratamiento específico en función del endotipo. La Tabla 1 muestra los potenciales biomarcadores diagnósticos para los diferentes endotipos asociados a los diferentes fenotipos de rinitis[24].

Tabla 1. Biomarcadores potencialmente diagnósticos en patología nasosinusal[24]

Endotipos	Rinitis alérgica	Rinitis no alérgica	Rinitis infecciosa
Inflamación de tipo 2			
Suero	Eosinófilos IgE total IgE específica ECP		
Secreciones nasales	IgE total/específica IL-5 IL-4, IL-13		
Inflamación no de tipo 2			
Secreciones / lavado nasal			IL-1β, IL-6, IL-8, MPO* IFNγ TNFα*
Biopsia nasal			Neutrófilos
Endotipo neurogénico			
Secreciones nasales		SP	
Biopsia nasal		TRPV1	
Disfunción de la barrera mucoepitelial			
Biopsia nasal	↓TER ↓ TJ		↓TER ↓ TJ

ECP: proteína catiónica del eosinófilo; SP: sustancia P; TER: resistencia transepitelial; TJ: uniones herméticas; TRPV1: receptor de potencial transitorio V1 de la subfamilia de los canales iónicos. *También detectable en las biopsias nasales.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS RINITIS Y EL ASMA CONCOMITANTE

El arsenal terapéutico actual frente a las rinitis incluye numerosos fármacos sintomáticos y un limitado número de tratamientos de primera línea (antihistamínicos y corticoides y la combinación de ambos), ninguno de los cuales parece aliviar de forma global todo el espectro sintomático de la enfermedad y patogenia (Tabla 2). Según estudios realizados mediante encuestas a pacientes, un grupo importante de ellos buscan constantemente un nuevo tratamiento para su rinitis que permita mejorar el control de la enfermedad y un porcentaje elevado no consiguen controlar todos sus síntomas con la medicación disponible[25].

El objetivo del tratamiento, dado que la curación es muy difícil, es alcanzar el control de la enfermedad, como ocurre en otras enfermedades crónicas como el asma. Se ha definido el concepto de *control de la rinitis* como el grado en el que los objetivos del tratamiento se alcanzan y se minimizan las manifestaciones de la actividad de la enfermedad[26]. La evaluación del control en la rinitis no ha alcanzado aún un desarrollo tan importante como ocurre en el asma, pero se ha propuesto que puede evaluarse mediante cuestionarios como el Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) o el Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT), ambos bien validados y traducidos a varios idiomas[27]. Recientemente se ha validado también el uso de una escala visual analógica para evaluar el control de la rinitis mediante una aplicación para dispositivos móviles que recoge información sobre el impacto y el tratamiento de la enfermedad[28].

Varias guías clínicas en Europa y América han evaluado, basándose en las mejores pruebas científicas disponibles, las recomendaciones de tratamiento para la rinitis:

– La Guía de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica "Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma" (Guía ARIA) propone un enfoque de tratamiento escalonado basado en la duración y gravedad de los síntomas (Figura 2)[29-31].

– La Guía de la Academia Americana de Otorrinolaringología propone un esquema de tratamiento basado en fenotipos, que en el documento denominan *escenarios clínicos comunes*, en función de la sintomatología predominante (congestión nasal, síntomas alérgicos, síntomas leves, síntomas moderados o preferencia del paciente de medicina alternativa —acupuntura—) (Figura 3)[19].

Tabla 2. Fármacos con eficacia probada en el tratamiento de la rinitis y su efecto sobre los síntomas principales de la enfermedad, su eficacia en el asma o su eficiencia.

					Tratamiento 1.ª línea			
Síntoma / Otros aspectos	Anticolinérgico nasal	Vasoconstrictor	Estabilizador mastocitos	Antagonista leucotrienos	Antihistamínico (Anti-H1) oral	Anti-H1 intranasal	Corticoide intranasal (CSI)	Combinación Anti-H1+CSI
Congestión nasal	-	++	+/-	+/-	+/-	+	++	++
Prurito nasal	-	-	+	+/-	+	+	+	++
Rinorrea	+	-	+	+	+	+	++	++
Estornudos	-	-	+	+	+	++	++	++
Picor ocular	-	-	-	+/-	+	++	+	++
Lagrimeo	-	-	-	+/-	+	++	+	++
Enrojecimiento ocular	-	-	-	+/-	+	++	+	++
Eficacia asma	-	-	-	+	-	-	+	¿?
Coste/efectividad	+	-	+	+	++	++	++	++

Figura 2. Algoritmo de tratamiento escalonado de la rinitis alérgica según la propuesta de la Guía de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica[29]

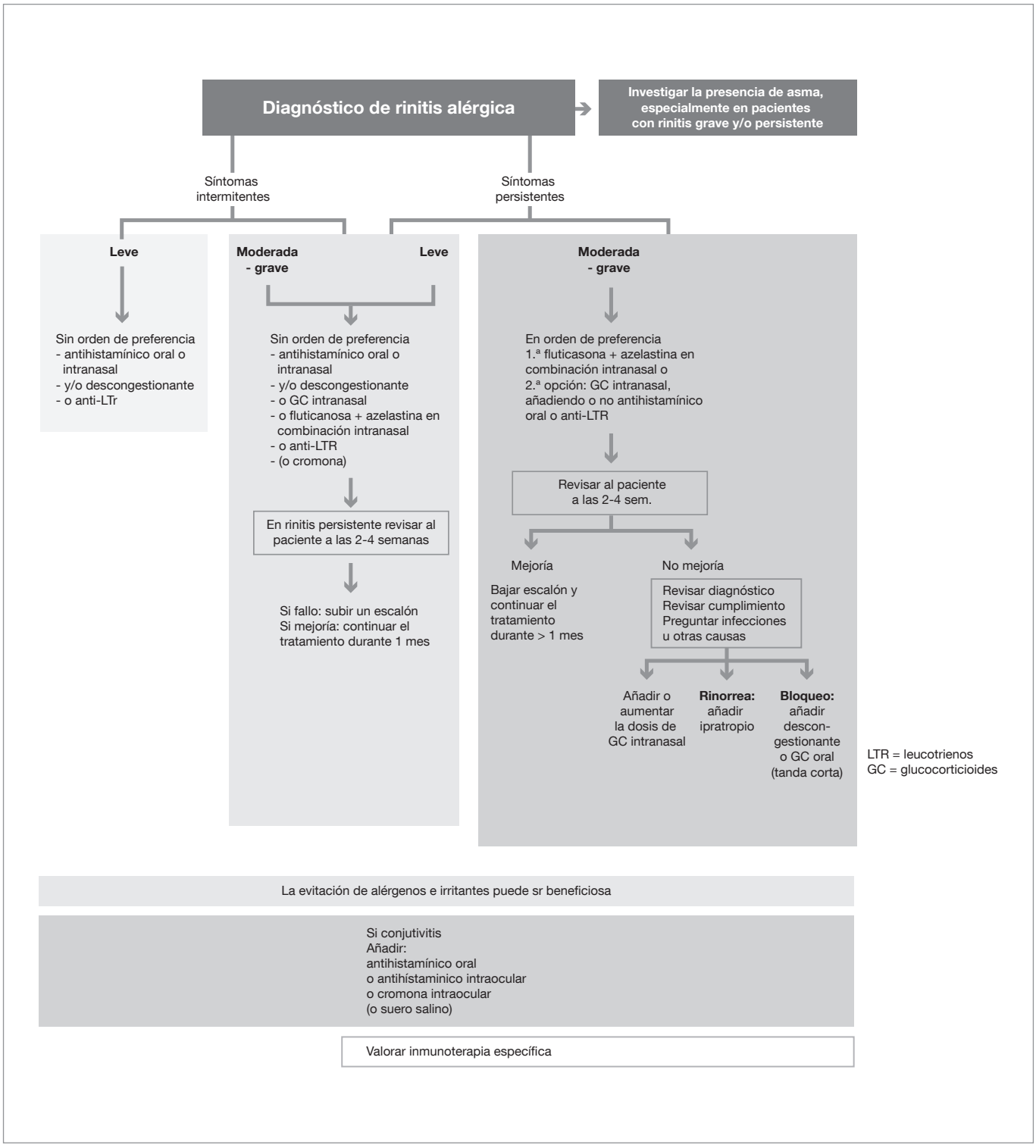
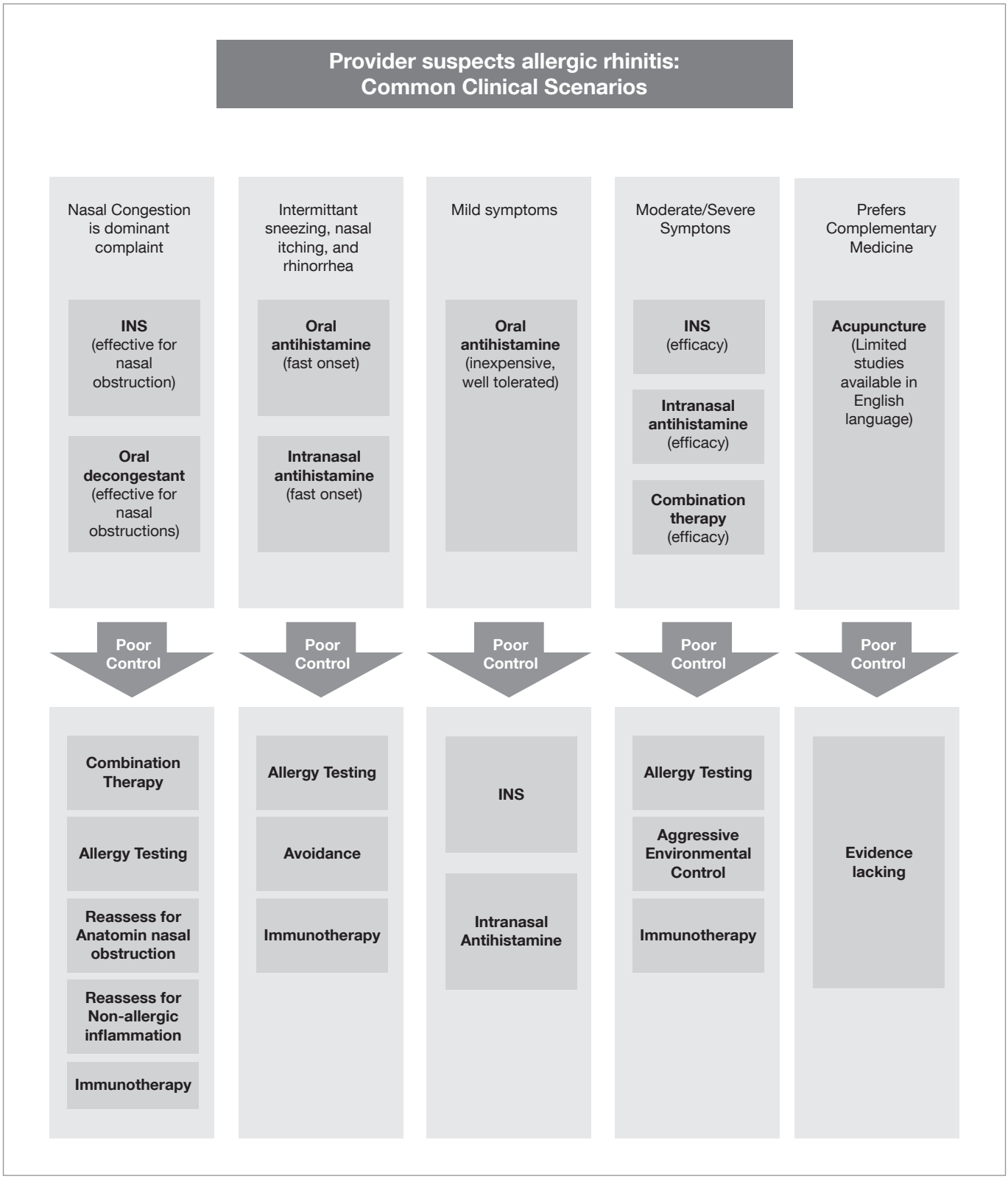


Figura 3. Algoritmo de tratamiento basado en escenarios clínicos habituales según propuesta de la guía de práctica clínica "Rinitis alérgica", de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello[19].

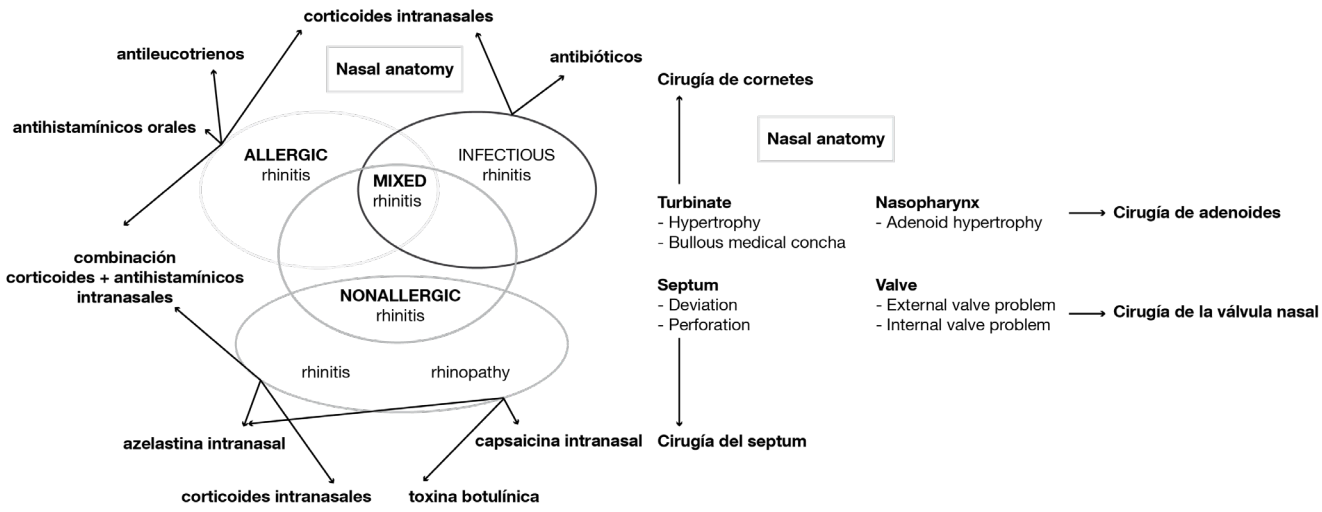


En el manejo conjunto de la rinitis y el asma comórbidas es importante evaluar el tratamiento farmacológico de forma individualizada en términos de eficacia y seguridad, ya que en ambas enfermedades unos de los fármacos más eficaces son los corticoides, cuyos efectos adversos son dosis-dependientes. Es muy importante, por lo tanto, escoger fármacos que hayan demostrado un efecto simultáneo sobre ambas enfermedades. Los corticoides intranasales son los medicamentos más eficaces para la rinitis alérgica y no alérgica, y su perfil de seguridad es bueno aun en dosis doble de la recomendada en la ficha técnica[32]. Han demostrado tener cierto efecto sobre los síntomas del asma y la función pulmonar, por lo que son de primera elección incluso en pautas de tratamiento a demanda.

Los antihistamínicos orales no tienen ningún efecto sobre el asma y no se ha demostrado que mejoren la eficacia en el tratamiento de la rinitis cuando se administran junto con corticoides intranasales, mientras que la terapia tópica conjunta con antihistamínicos y corticoides intranasales sí ha demostrado superar los beneficios de cada uno por separado, aunque el efecto sobre los síntomas del asma de esta combinación es aún desconocido[33]. Un medicamento de especial interés en el tratamiento conjunto del asma y la rinitis comórbidas es el montelukast, ya que tiene un efecto simultáneo, aunque modesto, sobre los síntomas de ambas enfermedades, especialmente en los fenotipos asociados a obesidad, fumadores, síntomas inducidos por el ejercicio o hipersensibilidad a la aspirina[34]. Finalmente, analizando el tratamiento conjunto de la rinitis y el asma comórbidas no puede obviarse la inmunoterapia con alérgenos, una opción terapéutica que ha demostrado no solo eficacia en la enfermedad alérgica respiratoria, sino que hay pruebas científicas suficientes que demuestran su utilidad como tratamiento sintomático y sobre todo etiológico[35], siendo la única opción que puede tratar la alergia en su base patogénica y prevenir el desarrollo o empeoramiento del asma. Asimismo, hay pruebas científicas que demuestran su favorable relación coste-efectividad[36]. Otra opción a tener en cuenta es el tratamiento con medicamentos biológicos: omalizumab ha demostrado extensamente su eficacia en el tratamiento del asma y de la rinitis alérgica no controlada, por lo que su uso cuando ambas patologías son comórbidas parece muy interesante[37].

En el tratamiento de la rinitis no solo hay que tener en cuenta la enfermedad de la mucosa nasal, sino también las posibles alteraciones anatómicas que contribuyan a empeorar la sintomatología y que puedan justificar la indicación quirúrgica. La Figura 4 muestra las diferentes opciones de tratamiento médico quirúrgico teniendo en cuenta los diferentes fenotipos y las alteraciones anatómicas posibles.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento médico quirúrgico de la rinitis en función de los fenotipos[16]



Rinosinusitis y asma

DEFINICIÓN DE RINOSINUSITIS

El término *rinosinusitis* define un trastorno sindrómico caracterizado por la inflamación de la mucosa que recubre las fosas y los senos paranasales. Por consenso se considera aguda cuando no sobrepasa las 4 semanas de evolución y crónica cuando los síntomas se prolongan sin interrupción durante más de 12 semanas. Es recurrente si los síntomas desaparecen completamente pero se producen cuatro o más reagudizaciones al año[38]. Para el diagnóstico de rinosinusitis es necesaria la presencia de dos o más de los siguientes síntomas, uno de los cuales debe ser obstrucción/bloqueo/congestión nasal o bien rinorrea anterior o posterior, más dolor o cefalea frontofacial y/o disminución o pérdida del olfato. En el caso de los niños la rinosinusitis se define clínicamente por los tres primeros síntomas más tos, muy característica

en estas edades y motivada por la patología nasosinusal, dado que es mucho más difícil de valorar la alteración del olfato[38].

La rinosinusitis crónica es también un síndrome muy heterogéneo, con una prevalencia muy elevada, que se ha estimado en torno al 10%[39,40]. Se ha demostrado que supone un impacto socioeconómico muy importante, estimado entre 1.540 y 2.700 dólares del año 2014 en los Estados Unidos, con costes indirectos muy relevantes[41].

RINOSINUSITIS Y ASMA

La relación entre rinosinusitis y asma también ha sido extensamente demostrada en términos de:

- Prevalencia: Los pacientes asmáticos tienen un riesgo de padecer rinosinusitis crónica 3,48 veces mayor que los pacientes sin asma[42], y se ha estimado que un 22-42% de todos los asmáticos y un 45% de los asmáticos graves tienen rinosinusitis crónica[43]. En un estudio epidemiológico reciente, casi un 50% de los asmáticos con enfermedad grave o difícil de tratar tenían rinosinusitis[4].
- Gravedad de la enfermedad: La presencia de rinosinusitis crónica en el paciente asmático se asocia con peor función pulmonar, más síntomas y más intensos, más exacerbaciones y peor calidad de vida[44]. De la misma manera, la presencia de asma en el paciente con rinosinusitis crónica se ha asociado con mayor gravedad, tanto endoscópica como radiológica, de forma independiente a la presencia de atopia[44]. La gravedad de la rinosinusitis crónica y del asma se correlacionan positivamente.
- Efectos del tratamiento de la rinosinusitis sobre el asma: Aunque en la mayoría de los estudios existe una mejoría con el tratamiento médico o quirúrgico de los síntomas nasales y bronquiales, reducción de la medicación, menos exacerbaciones y mejor calidad de vida, no hay pruebas de que la función pulmonar mejore y, dado el alto riesgo de sesgo de los estudios disponibles hasta ahora, los efectos del tratamiento de la rinosinusitis crónica sobre el asma son aún una incógnita[45,46].
- Impacto de la rinosinusitis crónica en el control del asma: Se ha demostrado una fuerte correlación entre la calidad de vida de los pacientes con rinosinusitis crónica, medida con el cuestionario para la rinosinusitis SNOT-22, y el control del asma, medido con el ACT[47]. Las reagudizaciones de la RSC (infecciones, toma de antibióticos o de corticoides orales) se asocian inversamente al nivel de control del asma medido mediante el ACT[48].
- Existencia de importantes similitudes entre los fenotipos inflamatorios en la vía respiratoria superior y en la inferior[12].

DIAGNÓSTICO DE LA RINOSINUSITIS CRÓNICA

El diagnóstico de la rinosinusitis crónica se basa en la presencia de dos o más de los síntomas definitorios, uno de los cuales debe ser obstrucción/ bloqueo/ congestión nasal o bien rinorrea anterior o posterior, más dolor o cefalea frontofacial y/o disminución o pérdida del olfato. Dada la baja especificidad de la sintomatología para el diagnóstico (solo el síntoma de disminución o pérdida del olfato se ha relacionado significativamente con la enfermedad), se recomienda confirmar el diagnóstico mediante una prueba complementaria más específica. Las pruebas complementarias más rentables son la visualización mediante endoscopia nasal de pólipos, bloqueo del meato medio o rinorrea mucopurulenta en las fosas nasales o bien la imagen de tomografía computarizada que confirme el engrosamiento de la mucosa de las fosas y/o senos paranasales[49].

La gravedad de la rinosinusitis crónica se ha propuesto que se evalúe mediante una escala visual analógica (de 0 a 3, leve; mayor de 3 hasta 7, moderada; y mayor de 7, grave)[49], aunque otros aspectos, como el grado de ocupación de las fosas nasales por los pólipos, el grado de afectación del olfato[50] o el impacto en la calidad de vida medido mediante el cuestionario SNOT-22[51], se consideran importantes para valorar la gravedad de la enfermedad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RINOSINUSITIS CRÓNICA

Dentro del diagnóstico de rinosinusitis crónica se engloba a un grupo muy heterogéneo de enfermedades muy diferentes desde el punto de vista clínico, diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Los diferentes fenotipos de rinosinusitis crónica se han establecido en función de la presencia o ausencia de pólipos nasales en la rinoscopia o endoscopia nasal, atopia, afectación radiológica en la tomografía computarizada, sensibilidad a la aspirina o alergia a componentes de los hongos que colonizan el tracto respiratorio (rinosinusitis fúngica alérgica). Sin embargo, estudios recientes demuestran que estas características no agrupan correctamente a los pacientes para establecer su pronóstico y manejo terapéutico[52].

Clásicamente, en las guías clínicas internacionales y documentos de consenso que tratan el diagnóstico y manejo de la rinosinusitis crónica se establecía una diferenciación fenotípica en función de la presencia o ausencia de pólipos nasales[49,53], asociando este hallazgo a una inflamación eosinofílica que determina especiales características de manejo y pronóstico. Sin embargo, se ha demostrado que el grado de eosinofilia de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales es muy variable y que hay rinosinusitis crónicas sin pólipos que presentan también eosinofilia, por lo que se recomienda actualmente mejorar la precisión del diagnóstico añadiendo la caracterización del tipo de inflamación mediante otra prueba (eosinofilia en sangre periférica, citología nasal o biopsia)[54]. La Tabla 3 muestra una clasificación de los fenotipos de la rinosinusitis crónica en función del fenotipo inflamatorio. Otros biomarcadores interesantes para fenotipificar la rinosinusitis crónica se resumen en la Tabla 4[24].

Tabla 3. Fenotipos inflamatorios de la rinosinusitis[54]

Fenotipo inflamatorio	Tipos de rinosinusitis
No eosinofílico	Rinosinusitis crónica infecciosa (por ejemplo, la odontógena)
	Rinosinusitis crónica no eosinofílica idiopática
	Rinosinusitis crónica de las enfermedades sistémicas (por ejemplo, las autoinmunes)
Eosinofílico	Rinosinusitis crónica eosinofílica idiopática sin pólipos
	Rinosinusitis crónica eosinofílica con pólipos bilaterales
	Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
	Rinosinusitis fúngica alérgica
	Rinosinusitis crónica de la granulomatosis eosinofílica con poliarteritis (enfermedad de Churg-Strauss)
Mixto/variable	Rinosinusitis crónica de la fibrosis quística

Tabla 4. Biomarcadores en la rinosinusitis crónica[24]

Endotipos	Rinosinusitis crónica con pólipos	Rinosinusitis crónica sin pólipos
Inflamación de tipo 2		
Suero	Eosinófilos* IgE total* IgE específica/superantígenos* ECP*	
Secreciones nasales	IgE total/específica* IL-5* IL-4, IL-13 ECP/MPO ratio* ECP*	
Inflamación no de tipo 2		
Secreciones / lavado nasal		IL-1β, IL-6, IL-8, MPO* IFNγ* IL-17, IL-22, TNFα*
Biopsia nasal		Neutrófilos*
Disfunción de la barrera mucoepitelial		
Biopsia nasal	↓ TER ↓ TJ	↓ TJ

ECP: proteína catiónica del eosinófilo; MPO: mieloperoxidasa; TER: resistencia transepitelial; TJ: uniones herméticas; TRPV1: receptor de potencial transitorio V1 de la subfamilia de los canales iónicos.

*También detectable en las biopsias nasales.

Otras pruebas complementarias pueden ayudar a evaluar el impacto de la enfermedad, pero orientan poco desde el punto de vista del tratamiento etiológico, como son las pruebas de función nasal (pico de flujo inspiratorio nasal, rinomanometría y rinometría acústica) y las pruebas de olfato.

MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON RINOSINUSITIS Y ASMA CONCOMITANTES

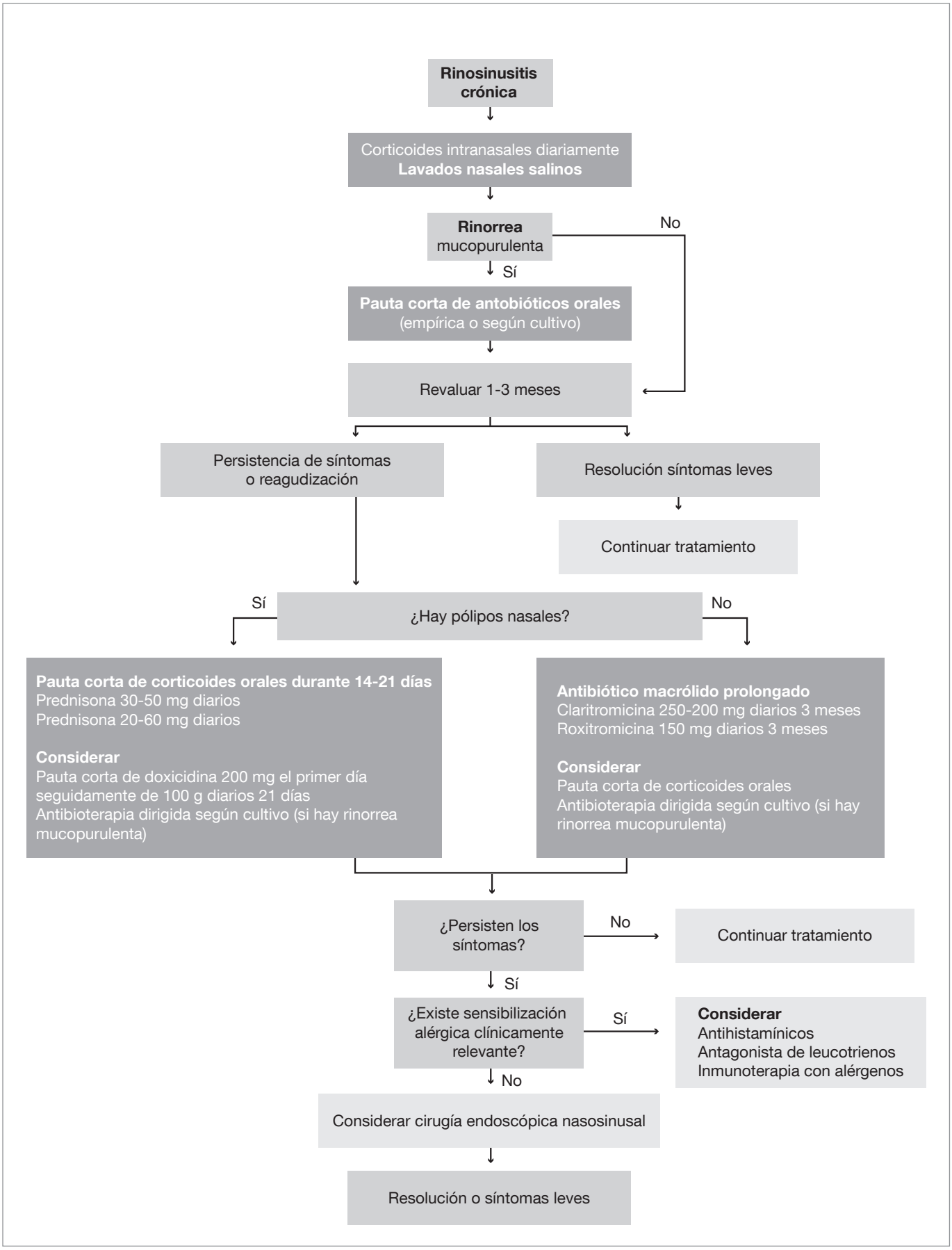
Dado que se trata de enfermedades crónicas de difícil curación, el objetivo del tratamiento es alcanzar el control de la rinosinusitis crónica y mejorar el control del asma concomitante. La evaluación del control en los pacientes con rinosinusitis crónica no ha sido bien establecida aún. La Guía de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (Guía EPOS) ha propuesto un esquema de control (Tabla 5) que ha demostrado poco acuerdo con pacientes y especialistas, por lo que no se ha aceptado aún de forma general[55]. En un reciente documento de consenso se propone que los aspectos más relevantes a tener en cuenta al evaluar el control de la rinosinusitis sean la necesidad de medicación sistémica (corticoides o antibióticos), la necesidad de cirugía y los hallazgos de mayor afectación en la endoscopia nasal[51].

El tratamiento de la rinosinusitis crónica se basa en corticoides tópicos intranasales, antibióticos sistémicos o tópicos, tratamiento de la alergia concomitante y cirugía. Un esquema de manejo basado en pruebas científicas queda reflejado en la Figura 5.

Tabla 5. Criterios de control para la rinosinusitis crónica[49]

	Controlada	**Parcialmente controlada**	**No controlada**
Valoración durante el último mes	Todos los siguientes	Al menos uno de los siguientes debe estar presente	3 o más de los criterios de RSC parcialmente controlada
Obstrucción nasal	No presente o no molesta	Presente la mayoría de los días de la semana	
Rinorrea anterior o posterior	Escasa y mucosa	Mucopurulenta la mayoría de los días de la semana	
Dolor facial o de cabeza	No presente o no molesto	Presente	
Olfato	Normal o levemente afectado	Afectado	
Alteración del sueño o cansancio	No afectado	Afectado	
Endoscopia nasal	Mucosa sana o casi sana	Mucosa enferma (pólipos, secreción mucopurulenta, inflamación)	
Necesidad de medicación sistémica	No administrada durante los últimos 3 meses	Curso de antibióticos o corticoides sistémicos en los 3 últimos meses	Tratamiento prolongado con antibióticos o corticoides sistémicos en el último mes

Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la rinosinusitis crónica basado en pruebas científicas[56]



El manejo conjunto de la rinosinusitis y el asma concomitantes debería realizarse teniendo en cuenta aspectos de eficacia y seguridad y considerando el tratamiento global que recibe el paciente. Desde esta perspectiva se preferirán medicamentos con acción demostrada para ambas patologías, como los corticoides intranasales[57], antagonistas de los receptores de los leucotrienos[58] o los medicamentos biológicos[59-61], que, aunque aún no tienen indicación para el tratamiento de la rinosinusitis crónica, han demostrado un importante efecto terapéutico conjunto sobre los síntomas del asma y la rinosinusitis crónica comórbida en pacientes con determinados fenotipos.

El tratamiento quirúrgico de la rinosinusitis crónica en el caso de los pacientes con patología recalcitrante ha demostrado mejorar parámetros clínicos[62] y de calidad de vida[63], aunque no la función pulmonar, en los pacientes con asma concomitante, pero no hay pruebas científicas de calidad suficiente para recomendar la cirugía frente al tratamiento médico con el objetivo de mejorar el asma[46].

Bibliografía

1. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, et al. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:120–9.
2. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:466–71.
3. Comité Ejecutivo de la GEMA. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. Luzán 5 SA, 2015.
4. Chipps BE, Haselkorn T, Paknis B, Ortiz B, Bleecker ER, Kianifard F, et al.; Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens Study Group. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:1590–7.
5. Tay TR, Hew M. Comorbid "treatable traits" in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation. Allergy. 2018;73:1369–82.
6. Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. Respirology. 2017;22:1262–75.
7. Brussino L, Solidoro P, Rolla G. Is it severe asthma or asthma with severe comorbidities? J Asthma Allergy. 2017;10:303–5.
8. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8:108–352.
9. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, et al.; Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. Allergy. 2017;72:959–66.
10. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet. 2008;372:1049–57.
11. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. J Asthma Allergy. 2016;9:93–100.
12. De Farias CF, Amorim MM, Dracoulakis M, Caetano LB, Santoro IL, Fernandes AL. Nasal lavage, blood or sputum: Which is best for phenotyping asthma? Respirology. 2017;22:671–7.
13. Cingi C, Muluk NB, Cobanoglu B, Çatli T, Dikici O. Nasobronchial interaction. World J Clin Cases. 2015;3:499–503.
14. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy. 2013;68:569–79.
15. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72:1825–48.
16. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2017;72:1657–65.
17. Del Cuvillo A, Santos V, Montoro J, Bartra J, Dávila I, Ferrer M, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe. Rhinology. 2016;55:34–8.
18. Valero A, Ferrer M, Baró E, Sastre J, Navarro AM, Martí-Guadaño E, et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used in patients with either treated or untreated allergic rhinitis. Allergy. 2010;65:1609–13.
19. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al.; Guideline Otolaryngology Development Group. AAO-HNSF. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152:S1–43.

20. Gelardi M, Landi M, Ciprandi G. Nasal cytology: a Precision Medicine tool in clinical practice. Clin Exp Allergy. 2018;48:96–7.

21. Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. Allergy Asthma Proc. 2010;31:365–9.

22. Shargorodsky J, Bhattacharyya N. What is the role of nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis? Laryngoscope. 2013;123:4–6.

23. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, Van Wijk RG, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. Clin Transl Allergy. 2011;1:2.

24. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. Clin Transl Allergy. 2017;7:22.

25. Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8:1–9.

26. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? Allergy. 2013;68:1–7.

27. Demoly P, Calderón MA, Casale T, Scadding G, Annesi-Maesano I, Braun JJ, et al. Assessment of disease control in allergic rhinitis. Clin Transl Allergy. 2013;3:7.

28. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, Demoly P, Arnavielhe S, Murray R, et al.; MASK Study Group. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. Clin Exp Allergy. 2017;47:1526–33.

29. Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008;18:327–34.

30. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:466–76.

31. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:950–8.

32. Khattiyawittayakun L, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Snidvongs K. Effects of double-dose intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;Sep 4. doi: 10.1002/alr.22204. [Epub ahead of print]

33. Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Khattiyawittayakun L, Snidvongs K. Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8:1083–92.

34. Pacheco Y, Freymond N, Devouassoux G. Impact of montelukast on asthma associated with rhinitis, and other triggers and co-morbidities. J Asthma. 2014;51:1–17.

35. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. Allergy. 2018;Sep 5. doi: 10.1111/all.13598. [Epub ahead of print]

36. Asaria M, Dhami S, Van Ree R, Gerth van Wijk R, Muraro A, Roberts G, et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview. Allergy. 2018;73:269–83.

37. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:332–40.

38. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6 Suppl 1:S22-209.

39. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. Allergy. 2017;72:274–81.

40. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA^{2}LEN study. Allergy. 2011;66:1216–23.

41. Smith KA, Orlandi RR, Rudmik L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. Laryngoscope. 2015;125:1547–56.

42. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe. Allergy. 2012;67:91–8.

43. Ek A, Middelveld RJM, Bertilsson H, Bjerg A, Ekerljung L, Malinovschi A, et al. Chronic rhinosinusitis in asthma is a negative predictor of quality of life: results from the Swedish GA(2)LEN survey. Allergy. 2013;68:1314–21.

44. Rosati MG, Peters AT. Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2016;30:44–7.

45. Rix I, Håkansson K, Larsen CG, Frendø M, Von Buchwald C. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

and coexisting asthma: A systematic review. Am J Rhinol Allergy. 2015;29:193–201.

46. De Bruin RJ, Hage R, Van der Zaag-Loonen H, Van Benthem PP. Rapid review: sinonasal surgery vs. medical therapy for asthma in patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:2295–304.

47. Campbell AP, Phillips KM, Hoehle LP, Gaudin RA, Caradonna DS, Gray ST, et al. Association between Asthma and Chronic Rhinosinusitis Severity in the Context of Asthma Control. Otolaryngol Neck Surg. 2018;158:386–90.

48. Banoub RG, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Relationship between chronic rhinosinusitis exacerbation frequency and asthma control. Laryngoscope. 2018;128:1033–8.

49. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinology. 2012;50:1–12.

50. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, Del Cuvillo A, et al.; Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology; Rhinology and Allergy Commission: Spanish Society of Otorhinolaryngology. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 1:1–58.

51. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, Lakhani R, Carrie S, Cervin A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2018;56:22–32.

52. Soler ZM, Hyer JM, Ramakrishnan V, Smith TL, Mace J, Rudmik L, et al. Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;5:399–407.

53. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. Otolaryngol Neck Surg. 2015;152:S1–39.

54. Steinke JW, Borish L. Chronic rhinosinusitis phenotypes. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;117:234–40.

55. Snidvongs K, Heller GZ, Sacks R, Harvey RJ. Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;150:479–86.

56. Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. JAMA. 2015;314:926–39.

57. Yatera K, Yamasaki K, Noguchi S, Nishida C, Oda K, Akata K, et al. Prevalence of sinusitis and efficacy of intranasal corticosteroid treatment on asthmatic symptoms in asthmatic patients with rhinosinusitis: a pilot study. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6:398–406.

58. Nonaka M, Sakanushi A, Kusama K, Ogihara N, Yagi T. One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma. J Nippon Med Sch. 2010;77:21–8.

59. Bidder T, Sahota J, Rennie C, Lund VJ, Robinson DS, Kariyawasam HH. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together-a real life study. Rhinology. 2018;56:42–5.

60. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315:469–79.

61. Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2017;126:739–47.

62. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3:788–94.

63. Zhang Z, Adappa ND, Doghramji LJ, Chiu AG, Lautenbach E, Cohen NA, et al. Quality of life improvement from sinus surgery in chronic rhinosinusitis patients with asthma and nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4:885–92.

REVISTA DE ASMA
VOL. 3 / Nº 2 / AÑO 2018
EditorialRespira

Nota clínica: asma refractaria

Autores

Andrea Trisán Alonso[a], Aitor Asensi Jurado[b]

[a] FEA Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid), España
[b] MIR Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid), España

Correspondencia

Andrea Trisán Alonso
FEA Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro
C/ Manuel de Falla s/n. 28222 Majadahonda (Madrid), España
Tel.: 609 55 89 94. E-mail: *andrea_trisan@yahoo.es*

Resumen

Se describe el caso de una paciente que había sido diagnosticada de asma grave mal controlada, pero en la que se confirmó el diagnóstico de disfunción de las cuerdas vocales (DCV). A continuación, se expone una revisión de la literatura sobre las características de esta entidad.

La DCV, recientemente denominada obstrucción laríngea inducible (OLI), se caracteriza por un movimiento anormal de la laringe, habitualmente durante la inspiración. De causa desconocida, puede desencadenarse por goteo postnasal, reflujo esófago-laríngeo, ejercicio, olores fuertes o humos, emociones fuertes o estrés. Su presentación suele ser brusca, con una sensación de ahogo intenso, tos y estridor, por lo que frecuentemente se confunde con el asma. El diagnóstico puede resultar difícil, sobre todo fuera del episodio agudo, siendo la prueba de oro la confirmación del movimiento paradójico de las cuerdas vocales mediante fibrolaringoscopia.

Caso clínico

Mujer de 17 años de edad que, dos meses atrás, tras un incendio en su instituto, comenzó con opresión torácica retroesternal, dificultad respiratoria, tos seca y pitos, por lo que acudió a su centro de salud con diagnóstico de crisis de asma y se le administraron broncodilatadores y glucocorticoides sistémicos, con el resultado de una leve mejoría.

Esa misma noche, ya en su domicilio, presentó un nuevo empeoramiento, con gran disnea, precisando ingreso en la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria, sin llegar a necesitar ventilación mecánica ni intubación orotraqueal. Tras estabilización y traslado a planta convencional, siguió presentando episodios similares, con mala respuesta al tratamiento broncodilatador y esteroideo, hasta que finalmente fue dada de alta, con pauta de glucocorticoides sistémicos a dosis altas y una asociación de esteroides inhalados y broncodilatadores agonistas beta-2 de acción larga.

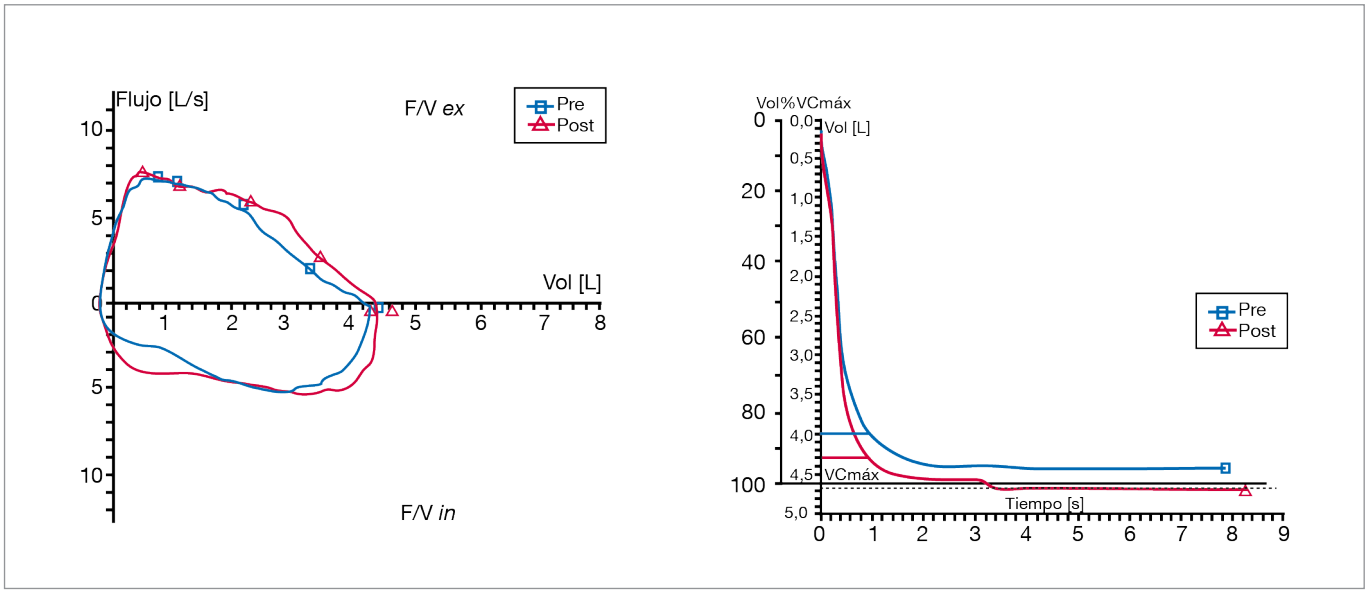
En su domicilio siguió teniendo crisis de unos 20 minutos de duración de las mismas características, por lo que acudió a urgencias en varias ocasiones, donde le administraron adrenalina, broncodilatadores, glucocorticoides, etc. Finalmente la remiten a nuestras consultas para valoración por asma mal controlada.

Entre sus antecedentes personales, la paciente era fumadora de 3 cigarrillos al día desde los 15 años y tenía un diagnóstico previo de rinoconjuntivitis alérgica con pitos aislados en primavera, por lo que tomaba beta-2 de alivio a demanda.

En la anamnesis dirigida no refería intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ni pérdida de olfato. Desde el incendio refería tos tras la risa o el ejercicio. Tiene un hermano con asma.

El examen físico fue normal. La radiografía de tórax no presentaba alteraciones, y las pruebas de función respiratoria fueron las siguientes: FeNO 2,2 ppb; espirometría forzada: FVC 4,41 (121%); FEV_1 3,98 (129%) y FEV_1/FVC 90, con prueba broncodilatadora negativa (Figura 1). La analítica no presentaba eosinofilia, el valor de IgE era normal y el RAST a los principales aeroalérgenos fue negativo.

Figura 1. Espirometría forzada con prueba broncodilatadora



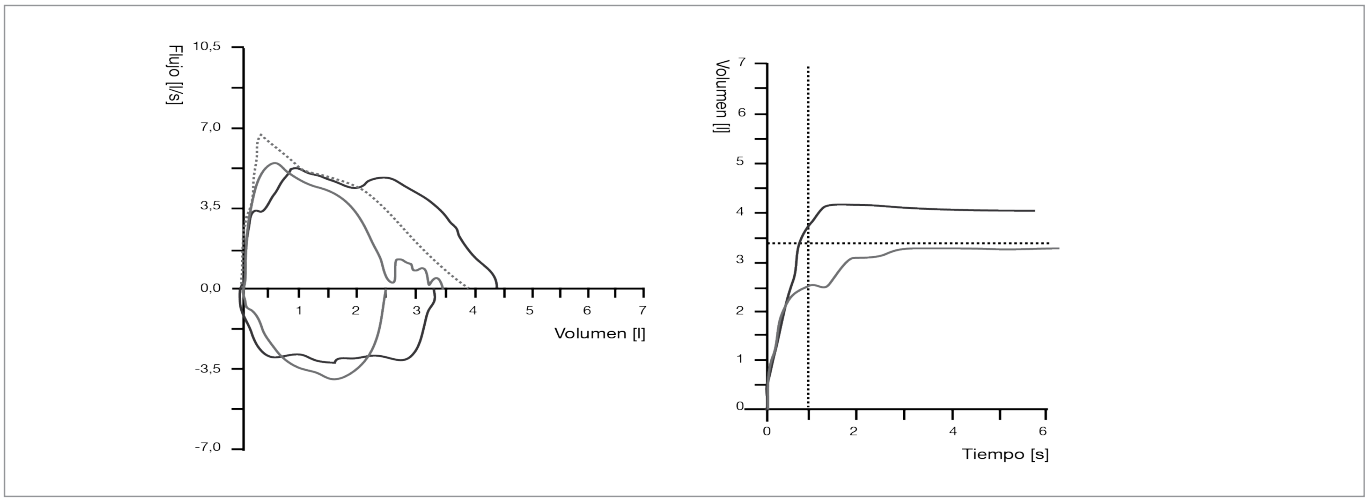
FVC 4,41 (121%); FEV_1 3,98 (129%); FEV_1/FVC 90; PBD FEV_1 4,28 (+8%).

Se le realizó el cuestionario de Nijmegen, obteniendo una puntuación de 22.

Teniendo en cuenta la normalidad de las pruebas y la clínica referida, con sospecha de disfunción laríngea, se decidió realizar un test de metacolina con valoración mediante laringoscopia. Con la concentración de 1 mg/ml la paciente comenzó con tos y disnea, objetivándose una amputación de los flujos en el asa inspiratoria de la curva flujo/volumen sin disminución del FEV_1 (Figura 2), y mediante fibrolaringoscopia se confirmó el cierre glótico durante la inspiración (Figura 3).

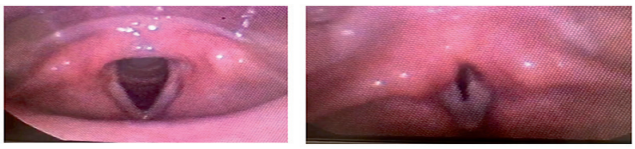
Tras la confirmación de la existencia de disfunción de las cuerdas vocales se informó a la paciente del diagnóstico, se le explicó el pronóstico de la misma y se la remitió al logopeda para iniciar técnicas de relajación y rehabilitación fonatoria.

Figura 2. Curvas espirométricas durante el test de metacolina



Tras inhalación de metacolina en concentración de 1 mg/ml: FVC 4,39 (111%); FEV_1 4,10 (120%); FEV_1/FVC 93. Se observa amputación del asa inspiratoria en la curva flujo/volumen.

Figura 3. Imagen de fibrolaringoscopia



En la imagen de la izquierda se observa la glotis con cuerdas vocales abiertas, mientras que en la de la derecha se observa una aducción casi completa de las cuerdas vocales durante la inspiración.

Discusión

El caso expuesto con anterioridad describe a una paciente con diagnóstico de asma refractaria con múltiples visitas a urgencias. Tras ser valorada en una unidad especializada, se plantea un diagnóstico alternativo fundamentado en la anamnesis y la escasa respuesta al tratamiento pautado, confirmándose finalmente que se trata de una obstrucción laríngea inducible.

La disfunción de las cuerdas vocales (DCV) consiste en un movimiento anómalo de la laringe que ocurre normalmente durante la inspiración[1].

Ha sido denominada recientemente *obstrucción laríngea inducible* (OLI) por el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS), la Sociedad Europea de Laringología (ELS) y la Sociedad Americana de Neumología (ACCP), incluyendo bajo este término tanto las obstrucciones funcionales glóticas como supraglóticas, siendo divididas en función del tipo de desencadenante y los hallazgos encontrados en la laringoscopia[2].

Posiblemente la primera mención que existe en los textos médicos sobre esta patología sea un caso que ilustraba un desorden de la musculatura laríngea secundaria a un fenómeno de "histeria", descrito en el año 1842 por Dunglison[3]. Posteriormente, a partir de la década de los años setenta ya se hace referencia a episodios de estridor laríngeo, que han ido recibiendo múltiples denominaciones, como "asma facticia", "estridor laríngeo emocional", "estridor de Munchausen"[4], "movimiento paradójico de CV", etc., hasta que en el año 1983 fue publicada la primera serie de casos[5].

La DCV cursa como episodios agudos de disnea de instauración súbita (el paciente suele referir sensación de asfixia alta a nivel cervical), estridor laríngeo, disfonía, tos seca en accesos y tiraje torácico[6].

Estos eventos suelen ser motivo de numerosas visitas a los servicios de urgencias, hospitalizaciones e incluso, en algunos casos, intubaciones, planteando además un problema terapéutico y de diagnóstico diferencial con entidades como el asma[7,8].

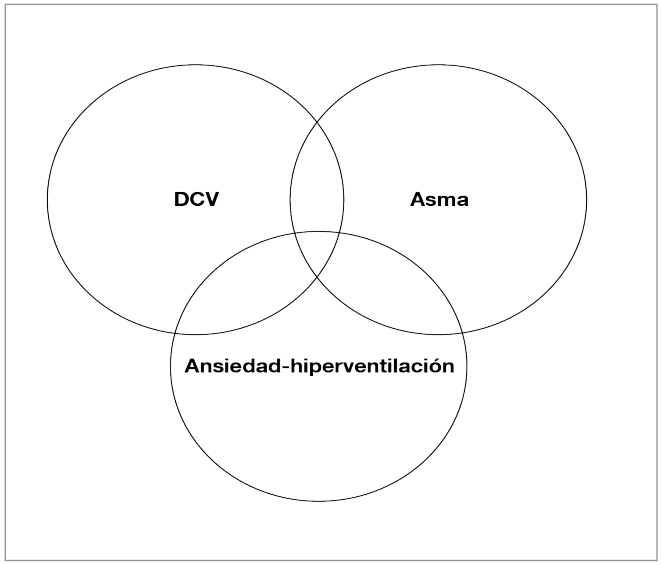
Generalmente, los casos que requieren intubación son fácilmente ventilados e incluso extubados en las primeras 24 horas, lo cual puede ser indicativo de DCV y no de que exista una patología respiratoria subyacente[9].

El diagnóstico diferencial debe realizarse, además de con el asma, con el laringoespasmo, las crisis de ansiedad, el angioedema laríngeo, la parálisis de las cuerdas vocales, las lesiones estructurales de la vía aérea superior (neoplasias o estenosis) y la malacia.

El mecanismo fisiopatológico es desconocido, existiendo numerosos desencadenantes, no siempre fácilmente identificables. La DCV se puede producir por reflujo gastroesofágico (RGE), goteo postnasal, infecciones virales de las vías respiratorias altas, ejercicio, exposición a tóxicos (gases y vapores), olores fuertes y humos, emociones fuertes, el estrés, otros trastornos psiquiátricos e historia previa de abuso sexual y/o físico[7,10].

Su prevalencia real es desconocida, sobre todo por la dificultad de su diagnóstico. Es más frecuente en mujeres (2:1), entre los 15 y los 40 años y con un alto nivel de educación[11-14]. Es común que se asocie al asma (entre el 40% y el 50%, según series)[15,16] y al síndrome de ansiedad-hiperventilación (Figura 4), lo cual dificulta aún más su diagnóstico.

Figura 4. Solapamiento entre asma y pseudoasma



Para su diagnóstico, lo más importante es realizar una anamnesis cuidadosa y sospechar esta entidad, recordando que la presencia de asma no excluye el diagnóstico de DCV.

El aplanamiento o amputación del asa inspiratoria en la curva flujo/volumen de la espirometría y el cociente entre el flujo medio espiratorio (FEF_{50}) y el flujo medio inspiratorio (FIF_{50}) > 1 pueden ser indicativos de patología obstructiva extratorácica, pudiendo observarse en algunos pacientes con DCV[17,18].

La prueba de oro para la confirmación diagnóstica consiste en la visualización directa del movimiento anómalo de las cuerdas vocales (CV) mediante fibrolaringoscopia, siendo el hallazgo más típico la aducción de los dos tercios anteriores de las CV con un cierre del tercio posterior en forma de rombo[19].

La fibrolaringoscopia puede ser normal fuera de los periodos agudos, logrando provocar el cierre de las CV mediante la realización de inspiraciones profundas, el jadeo o la fonación[20,21]. También es posible inducir la DCV mediante una prueba de provocación bronquial inespecífica con metacolina, histamina o esfuerzo[22,23].

Teniendo en cuenta la dificultad diagnóstica, en los últimos años se han publicado dos índices que pueden resultar de ayuda en la práctica clínica diaria para sospechar DCV: el cuestionario de 12 ítems de DCV (DCVQ)[24] y el índice de Pittsburgh[25]. Este último es un índice simple, validado y fácil de usar, en el que se evalúan la existencia de disfonía, la ausencia de sibilancias, opresión en la garganta y que sea desencadenada por olores (Tabla 1). Una puntuación ≥ 4 conlleva una sensibilidad del 83% y un 95% de especificidad para el diagnóstico de DCV (VPP: 96%; VPN: 77%).

Tabla 1. Índice de Pittsburgh[25]

Características	Puntuación
Disfonía	2
Ausencia de sibilancias	2
Opresión en la garganta	4
Desencadenamiento por olores	3

En cuanto al tratamiento, cabe diferenciar dos fases:

– Durante el ataque agudo se debe calmar al paciente y hacerle respirar lentamente por la nariz, realizando maniobras de jadeo o respiración con los labios fruncidos. También se pueden emplear benzodiazepinas, administrar una mezcla de helio y oxígeno (ya que la mezcla tiene menor densidad, siendo su paso más fluido a través de la glotis)[26] y realizar tratamiento con presión aérea positiva al final de la espiración (CPAP)[27] e incluso con toxina botulínica, ya que inhibe la liberación de acetilcolina y relaja las cuerdas vocales[28].

– En cuanto al tratamiento de mantenimiento, en primer lugar se debe informar al paciente del diagnóstico correcto y del diagnóstico diferencial, retirando las medicaciones que no sean necesarias.

El tratamiento principal de la DCV consiste en aprender técnicas que consigan controlar las cuerdas vocales, generalmente enseñadas por logopedas, foniatras o psicólogos[29,30].

Dado que los episodios se pueden desencadenar por estrés o RGE, también es importante instruir al paciente en técnicas de relajación y medidas antirreflujo, pudiendo en ocasiones ser necesario el tratamiento con ansiolíticos y/o antiácidos.

Muchos pacientes pueden tener asociado asma y/o un síndrome de hiperventilación-ansiedad, por lo que es necesario enseñarles la correcta diferenciación de los síntomas y proveerles de un plan de autotratamiento para cada ocasión.

Conclusión

La obstrucción laríngea inducible (OLI), más conocida como *disfunción de las cuerdas vocales* (DCV), consiste en un movimiento anormal de la laringe, normalmente durante la inspiración.

Se debe sospechar en pacientes con asma refractaria al tratamiento y con crisis de asfixia de instauración súbita junto con estridor, generalmente desencadenados por olores intensos, estrés o ejercicio físico.

Suele ser difícil de diagnosticar, pero ante una sospecha clínica pueden resultar de utilidad la morfología de la curva inspiratoria flujo/volumen y el índice de Pittsburgh, confirmándose mediante la visualización directa de los movimientos anómalos de la glotis a través de una fibrolaringoscopia durante la crisis o tras una provocación con metacolina/manitol o ejercicio físico.

El tratamiento durante la fase aguda consiste en relajar al paciente y hacerle respirar lentamente por la nariz, realizando maniobras de jadeo o respiración con los labios fruncidos. En cuanto al tratamiento de mantenimiento, consiste en instruir al paciente en alguna técnica de relajación y rehabilitación vocal, generalmente enseñada por logopedas, foniatras o psicólogos.

Bibliografía

1. Newman KB, Mason UG 3rd, Schmaling KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1382–6.
2. Christensen PM, Heimdal JH, Christopher KL, Bucca C, Cantarella G, Friedrich G, et al.; ERS/ELS/ACCP Task Force on Inducible Laryngeal Obstructions. ERS/ELS/ACCP 2013 international consensus conference nomenclature on inducible laryngeal obstructions. Eur Respir Rev. 2015;24:445–50.
3. Dunglison RD. The practice of medicine. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1842.
4. Patterson R, Schatz M, Horton M. Munchausen's stridor: non-organic laryngeal obstruction. Clin Allergy. 1997;4:307–10.
5. Christopher KL, Wood RP 2nd, Eckert RC, Blager FB, Raney RA, Souhrada JF. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. NEJM. 1983;308:1566–70.
6. Wood RP 2nd, Milgron H. Vocal cord dysfunction. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:481–5.
7. King CS, Moores LK. Clinical asthma syndromes and important asthma mimics. Respir Care. 2000;53:568–80.
8. Fretzayas A, Moustaki M, Loukou I, Douros K. Differentiating vocal cord dysfunction from asthma. J Asthma Allergy. 2017;10:277–83.

9. Christopher KL, Morris MJ. Vocal cord dysfunction, paradoxic vocal fold motion, or laryngomalacia? Our understanding requires an interdisciplinary approach. Otolaryngol Clin North Am. 2010;40:43–66.

10. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R, Bartelson BB, Ruttenberg AJ, Wood RP 2nd, et al. Irritant-associated vocal cord dysfunction. J Occup Environ Med. 1998;40:136–43.

11. Dunn NM, Katial RK, Hoyte FCL. Vocal cord dysfunction: a review. Asthma Res Pract. 2015;22:1–9.

12. Newman KB, Dubester SN. Vocal cord dysfunction: masquerader of asthma. Semin Respir Med. 1994;15:161–7.

13. Chiang WC, Goh A, Ho L, Tang JP, Chay OM. Paradoxical vocal cord dysfunction: when a wheeze is not asthma. Syngapore Med J. 2008;49:e110–2.

14. Ibrahim WH, Gheriani HA, Almohamed AA, Raza T. Paradoxical vocal cord motion disorders: past, present and future. Postgrad Med J. 2007;83:164–72.

15. Low K, Lau KK, Holmes P, Crossett M, Vallance N, Phyland D, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat-asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:50–6.

16. Jain S, Bandi V, Zimmerman J, Hanania N, Guntupalli K. Incidence of vocal cord dysfunction in patients presenting to emergency room with acute asthma exacerbation. Chest. 1999;11:243.

17. Miller RD, Hyatt RE. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. Am Rev Respir Dis. 1973;108:475–81.

18. Lunn WW, Sheller JR. Flow volume loops in the evaluation of upper airway obstruction. Otolaryngol Clin North Am. 1995;28:721–9.

19. Morris MJ, Christopher KL. Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction. Chest. 2010;138:1213–23.

20. Goldman J, Muers M. Vocal cord dysfunction and wheezing. Thorax. 1991;46:401–4.

21. Truong A, Truong DT. Vocal cord dysfunction: an updated review. Otolaryngol. 2011;2:2.

22. Perkins PJ, Morris MJ. Vocal cord dysfunction induced by methacholine challenge testing. Chest. 2002;122:1988–93.

23. Guss J, Mirza N. Methacholine challenge testing in the diagnosis of paradoxical vocal fold motion. Laryngoscope. 2006;116:1558–61.

24. Fowler SJ, Thurston A, Chesworth B, Cheng V, Constatinou P, Vyas A, et al. The VCDQ--a Questionnaire for symptom monitoring in vocal cord dysfunction. Clin Exp Allergy. 2015;45:1406–11.

25. Traister RS, Fajt ML, Landsittel D, Petrov AA. A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:65–9.

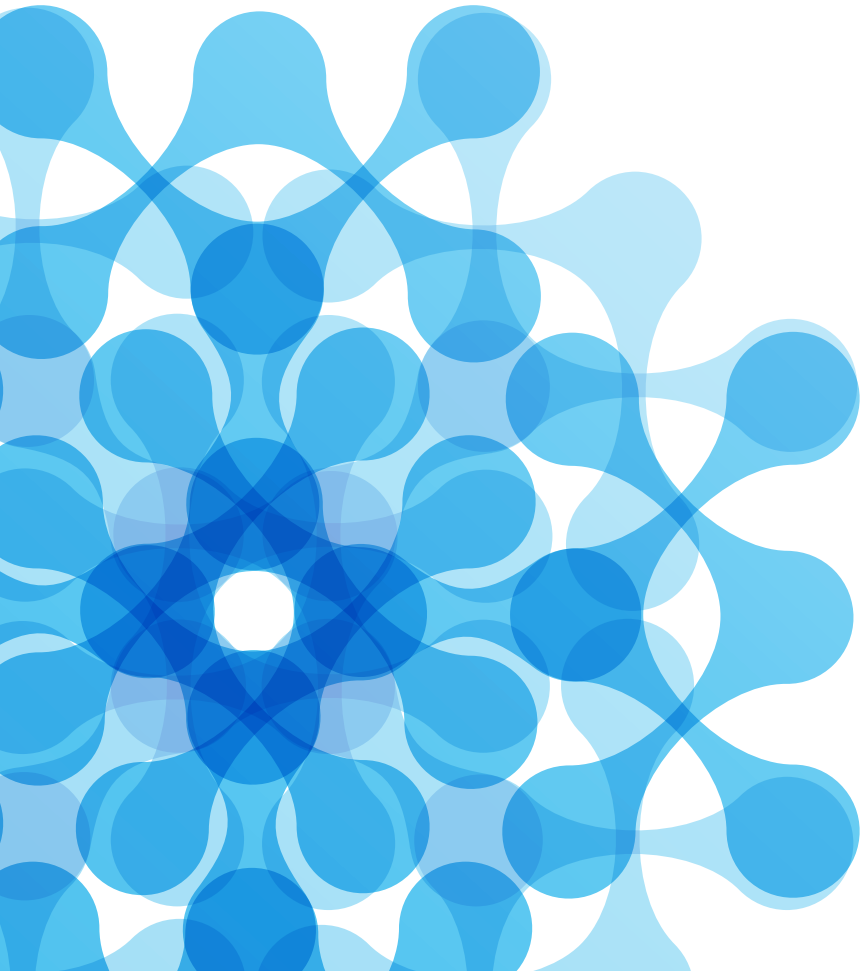
26. Weir M. Vocal cord dysfunction mimics asthma and may respond to heliox. Clin Pediatr (Phila). 2002;41:37–41.

27. Archer GJ, Hoyle JL, Cluskey A, Macdonald J. Inspiratory vocal cord dysfunction: a new approach in treatment. Eur Respir J. 2000;15:617–8.

28. Maillard I, Schweizer V, Broccard A, Duscher A, Liaudet T, Schaller MD. Use of botulinum toxin type A to avoid tracheal intubation or tracheostomy in severe paradoxical vocal cord movement. Chest. 2000;118:874–6.

29. Murry T, Sapienza C. The role of voice therapy in the management of paradoxical vocal fold motion, chronic cough, and laryngospasm. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43:73–83.

30. Drake K, Palmer AD, Schindler JS, Tilles SA. Functional outcomes after behavioral treatment of paradoxical vocal fold motion in adults. Folia Phoniatr Logop. 2017;69:154–68.



Con la colaboración de

Pfizer