

Medicina respiratoria

2.ª ÉPOCA | Vol. 2 | Número 2 | JULIO 2024

- 
- Inteligencia artificial en asma
 - Contaminación ambiental y patología respiratoria
 - Tabaquismo y alteraciones inmunológicas
 - Continuidad asistencial en la EPOC
 - Vacunas en neumología

Medicina respiratoria

Medicina respiratoria

Director

C. PICADO VALLÉS

Catedrático Emérito de Medicina. Universitat de Barcelona.

Secretario de Redacción

J. L. VIEJO BAÑUELOS

Ex - Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Burgos.

Consejo Editorial

B. ALCÁZAR NAVARRETE

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

M. BLANCO APARICIO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario A Coruña.

I. DÁVILA GONZÁLEZ

Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Salamanca.
Catedrático. Facultad de Medicina. Salamanca.

F. de B. GARCÍA-COSÍO PIQUERAS

Servicio de Neumología. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca.

LUIS MÁIZ CARRO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

M. MOLINA MOLINA

Servicio de Neumología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

S. QUIRCE GANCEDO

Servicio de Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

EDITA: **Neumología y Salud, S.L.**
Avda. Arlanzón 15, 2º D. 09004 BURGOS
www.neumologiaysalud.es

* Fotografía de portada Freepik

ISSN: 1889-1535
Deposito Legal: BU 24-2023
imprentasantos s.l. Burgos

2ª ÉPOCA. Vol. 2 Número 2. JULIO 2024

Notas: Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida sin autorización escrita de los editores la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento.

Medicina Respiratoria incluye revisiones parciales de artículos publicados y los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro de productos farmacéuticos. Se deben consultar las fichas técnicas de los mismos.



Í N D I C E



Editorial	
Ventajas de los inhaladores en polvo	5
LUIS MÁIZ CARRO	
Inteligencia Artificial en asma	9
CARLOS ALMONACID SÁNCHEZ	
Contaminantes ambientales y patología respiratoria	17
ISABEL URRUTIA LANDA	
Impacto del consumo de tabaco en la respuesta del sistema inmune	29
MÓNICA RENUNCIO GARCÍA	
DZMITRY MIKHALKOVICH	
MARCOS LÓPEZ HOYOS	
Continuidad asistencial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica	39
JAVIER DE MIGUEL DÍEZ	
ZICHEN JI	
Vacunas en Neumología	49
IVÁN SANZ-MUÑOZ	
JOSÉ MARÍA EIROS BOUZA	
INSTRUCCIONES para los AUTORES	59

Ventajas de los inhaladores en polvo

LUIS MÁIZ CARRO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

luis.maiz@salud.madrid.org

Los inhaladores de polvo seco (DPI, del inglés *dry powder inhaler*) surgen como alternativa a los Inhaladores en cartucho presurizado de dosis medida (pMDI, del inglés *pressurized metered dose inhaler*), para solucionar los problemas de coordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación. Contienen el principio activo almacenado en forma de partículas de polvo seco. Estos dispositivos se accionan por el flujo inspiratorio del paciente, por lo que a diferencia de los pMDI no necesitan propelentes^[1]. Por motivos farmacocinéticos estas partículas de polvo seco no pueden almacenarse dispersas, sino que deben conservarse agregadas a moléculas de lactosa o en forma de conglomerados esféricos. Una vez que el paciente inhala con la energía suficiente, se genera en el dispositivo un aerosol heterodisperso que permite la separación del fármaco del excipiente. Las moléculas del excipiente, más grandes, quedarán impactadas en la orofaringe, mientras que las partículas respirables llegarán hasta los bronquios distales^[2].

Al ser el flujo inspiratorio del paciente el responsable de la activación del dispositivo, la maniobra debe iniciarse con una inspiración rápida e intensa (un flujo inspiratorio entre 30 y 90 L/min)^[3]. Esto provoca un mayor depósito del fármaco a nivel orofaríngeo. La correcta disgregación de las partículas también depende de la resistencia del inhalador (que varía entre los diferentes dispositivos), lo que determina la necesidad de inspirar con mayor o menor esfuerzo. Además, como el fármaco se encuentra en forma de polvo, determinados factores ambientales, como una humedad ambiental excesiva, pueden disminuir de manera significativa el depósito pulmonar^[4].

A pesar de las ventajas de los DPI, el amplio uso de los pMDI está favorecido, entre otros factores, por su menor precio y su buena aceptación por los pacientes. Aunque menos de un 15% de los pacientes realiza la maniobra de inhalación correctamente con estos dispositivos, según algunos estudios, la mayoría refiere encontrarse al menos “parcialmente satisfecho” con los pMDI^[5].

Los DPI presentan muchas ventajas con respecto a otros inhaladores^[6]. Entre ellas destacan:

- Mayor depósito pulmonar que otros sistemas, como los pMDI.
- Eficacia clínica igual o superior a los pMDI convencionales.
- Pequeño tamaño y fácil manejo.
- No necesitan coordinación entre la respiración y la activación del dispositivo, como ocurre con los pMDI, lo que ocasiona menos errores críticos durante la maniobra de inhalación^[7].
- Tienen un indicador de las dosis que quedan disponibles.
- La dosis liberada del fármaco es uniforme.
- Buena percepción de la inhalación del fármaco (sabor dulce por la lactosa).
- No causan broncoespasmo o disfonía por irritación de la mucosa bronquial, como algunos pMDI (por los conservantes y excipientes que tienen estos últimos).
- No tienen un efecto negativo sobre el cambio climático, puesto que no contienen los gases propelentes contaminantes (hidrofluoroalcanos), que emplean los pMDI.

La importancia del cambio climático para la salud ha impulsado a varias sociedades médicas a desarrollar recomendaciones específicas para abordar este problema. Así, la *British Thoracic Society* se posicionó por primera vez sobre este tema en 2017, actualizando las recomendaciones en los años siguientes^[8]. La Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (Neumomadrid) también elaboró un documento con una serie de recomendaciones sobre el uso eficaz y sostenible de los inhaladores, con la intención de disminuir su huella de carbono, priorizando el uso de los dispositivos de inhalación que permiten tanto el control de la enfermedad como la reducción de la emisión de gases de efecto invernadero^[9]. En dicho documento se insta: 1) a prescribir un DPI o un inhalador de nube de vapor suave (SML, del inglés *soft mist inhaler*) cuando se inicie un nuevo tratamiento, siempre que esté indicado, con el menor número de inhalaciones posibles al día; 2) dar prioridad al cambio a un DPI o SML cuando los pacientes utilizan varias clases de inhaladores y se identifica una técnica de inhalación deficiente con un dispositivo, siempre que el paciente pueda utilizarlo de forma eficaz; 3) a que los inhaladores del futuro sean, idealmente, DPI o SML. Estas recomendaciones también fueron avaladas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en julio de 2022.

Las limitaciones que presentan los DPI son:

- Necesidad de un mayor flujo inhalatorio que los pMDI, por lo que no se pueden utilizar en niños menores de 6 años, en pacientes con

una patología respiratoria crónica grave con bajo nivel de conciencia o en las agudizaciones graves.

- No se pueden utilizar en pacientes con ventilación mecánica.
- No se pueden acoplar a las cámaras espaciadoras.
- No se pueden emplear en pacientes intolerantes a la lactosa.
- Ocasionan un mayor depósito orofaríngeo que los pMDI.
- En algunos casos, si se sopla dentro del dispositivo, se pierde la dosis preparada.
- La humedad puede alterar las partículas en algunos dispositivos.
- Son más caros que los pMDI.

Hay dos tipos de DPI, los unidosis y los multidosis.

Inhaladores de polvo seco unidosis

El fármaco se encuentra alojado en forma de polvo seco en el interior de una cápsula de gelatina dura de una sola dosis. Las cápsulas se guardan fuera del dispositivo, en blísteres o en un frasco. Para liberar el polvo, antes de realizar la inhalación, es necesario introducir la cápsula en un hueco que está dentro del dispositivo, cerrar este y perforar la cápsula con unas puntas accionadas mediante botones por el propio usuario.

Los sistemas unidosis requieren flujos inspiratorios más elevados que los multidosis, por lo que es importante que la maniobra inspiratoria sea más profunda o que el paciente realice dos maniobras inspiratorias para asegurar que la administración sea correcta.

Presentan varias ventajas respecto a los sistemas multidosis: 1) la dosificación es muy exacta (una cápsula es una dosis); 2) se puede repetir la inhalación cuando todavía queda polvo en la cápsula; 3) los dispositivos son ligeros, pequeños y fáciles de manejar; 4) se venden con cápsulas para un mes de tratamiento, lo que dificulta la sobre o infradosificación; 5) la percepción de la inhalación es mejor; 6) la visualización de la cápsula vacía tras la inhalación (en aquellos cuyas cápsulas permiten ver su contenido) puede mejorar la adherencia al tratamiento.

Los inconvenientes (menores) respecto a los sistemas multidosis son que, además de lo comentado sobre la necesidad de flujos inspiratorios mayores que en los multidosis, se debe colocar bien la cápsula en el interior del sistema (lo cual no siempre es fácil, sobre todo en personas con deformidad en las manos, temblor, incoordinación, etc.) y es preciso perforar bien ésta (y el paciente puede olvidarse de hacerlo).

Inhaladores de polvo seco multidosis

Estos inhaladores contienen múltiples dosis del fármaco en su interior. Existen dos sistemas para almacenar el fármaco. En uno se guarda el principio activo en un reservorio (disponen de un contenedor del fármaco y un sistema dosificador que administra la cantidad necesaria del medicamento con cada inhalación). En el otro, la dosis del fármaco está cargada en alvéolos que se agujerean o destapan al accionar el dispositivo, para poder

liberar el medicamento durante la maniobra de inhalación. Antes de cada inhalación el paciente debe activar o cargar la dosis.

Las ventajas respecto a los inhaladores unidosis es que son más cómodos de transportar que los unidosis y más fáciles de utilizar (sobre todo en personas con temblor o deformidad en las manos).

Las limitaciones de los sistemas multidosis son que en algunos dispositivos existe dificultad para apreciar la inhalación, lo que no ocurre con los unidosis, por lo que el paciente puede sobredosificarse.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Flor X. Inhaladores de polvo seco. En: Plaza V, Giner J, editores. GEMA inhaladores. Terapia inhalada: fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas. Editorial Luzán 5. Madrid 2018. 44-9.
- [2] Capstick TGD, Gudimetla S, Harris DS, et al. Demystifying Dry Powder Inhaler Resistance with Relevance to Optimal Patient Care. Clin Drug Investig. 2024; 44(2):109-14.
- [3] Ross DL, Schultz RK. Effect of inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler (MDI) products. J Aerosol Med. 1996; 9(2):215-26.
- [4] Cimas E. Inhaladores de polvo seco. En: Calle M, Molina J, Plaza V, Quirce S, Sanchis J, Viejo JL, editores. Terapia inhalada. Teoría y práctica. Editorial Luzán 5. Madrid 2010. 81-92.
- [5] Jahedi L, Downie SR, Saini B, Chan HK, Bosnic-Anticevich S. Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2017; 30(1):42-52.
- [6] Kocks JWH, Chrystyn H, van der Palen J, et al. Systematic review of association between critical errors in inhalation and health outcomes in asthma and COPD. NPJ Prim Care Respir Med. 2018; 28(1):43.
- [7] Cataldo D, Hanon S, Peché RV, et al. How to Choose the Right Inhaler Using a Patient-Centric Approach? Adv Ther. 2022; 39(3):1149-63.
- [8] Environment and Lung Health Position Statement 2020. British Thoracic Society. 2020. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/governance-and-policy-documents/position-statements/environment-and-lung-health-position-statement-2020/> [Acceso 18 de mayo, 2024].
- [9] Villar Álvarez F, Díez Piña JM, Pinedo Sierra C, et al. Posicionamiento y recomendaciones sobre cambio climático y salud respiratoria 2021. Rev Patol Respir. 2020; 23(4):141-46.

Inteligencia Artificial en asma

CARLOS ALMONACID SÁNCHEZ, MD, PHD

RESUMEN

La inteligencia artificial (IA), una tecnología en rápido desarrollo, ha logrado avances notables en varios campos, incluida la salud, donde promete revolucionar tanto la atención al paciente como la gestión de enfermedades.

La aplicación de la IA en el asma incluye el cribado y diagnóstico mediante el análisis de datos clínicos y pruebas de función pulmonar, la clasificación de pacientes en fenotipos específicos o niveles de gravedad, y el control y manejo de la enfermedad.

La IA ofrece herramientas prometedoras para abordar las complejidades del diagnóstico, manejo y tratamiento del asma.

Este artículo tiene como objetivo hacer una revisión sobre la utilización de técnicas de IA en todos los aspectos de la investigación sobre el asma, desde la detección y el diagnóstico, hasta la clasificación de pacientes y la gestión y tratamiento en general, identificando tendencias, extrayendo conclusiones y señalando las lagunas en la literatura.

Palabras Clave: inteligencia artificial (IA), manejo y tratamiento del asma, exacerbaciones, modelos de IA.

Carlos Almonacid Sánchez, MD, PhD.

Servicio de Neumología
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda.

caralmsan@gmail.com

Introducción

La inteligencia artificial (IA), una tecnología en rápido desarrollo, ha logrado avances notables en varios campos, incluida la salud, donde promete revolucionar tanto la atención al paciente como la gestión de enfermedades.

Entre sus diversas aplicaciones, destaca su papel en el diagnóstico y manejo del asma, una enfermedad respiratoria crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo^[1].

El asma, que se estima afecta a 300 millones de personas globalmente, presenta desafíos diagnósticos significativos debido a la falta de una prueba diagnóstica definitiva, lo que lleva en ocasiones a un infradiagnóstico y en otras a un sobrediagnóstico. Su patogenia, basada en interacciones ambientales y genéticas, aún no se conoce bien, lo que complica el abordaje de la enfermedad. La fluctuación de los síntomas, la variabilidad de los resultados de la espirometría y las respuestas al tratamiento entre los pacientes, subraya la complejidad de los fenotipos del asma, evidenciando la necesidad de herramientas avanzadas para un diagnóstico preciso y estrategias de tratamiento personalizadas^[2].

La IA, con su capacidad para analizar grandes volúmenes de datos complejos y extraer patrones significativos, ofrece nuevas posibilidades para abordar

las necesidades no cubiertas en el manejo del asma. Las metodologías de IA, especialmente el aprendizaje automático, a nivel básico pueden proporcionar información sobre la intrincada fisiopatología del asma, mejorar la precisión diagnóstica y adaptar los planes de tratamiento a los perfiles individuales de los pacientes, mejorando así la calidad y los resultados de la atención. La aplicación de la IA en el asma incluye el cribado y diagnóstico mediante el análisis de datos clínicos y pruebas de función pulmonar, la clasificación de pacientes en fenotipos específicos o niveles de gravedad, y el control y manejo de la enfermedad, destacando el potencial de la IA para transformar el cuidado del asma^[3].

Sin embargo, la integración de la IA en la investigación y práctica clínica del asma presenta desafíos (Figura 1). La dependencia de grandes conjuntos de datos bien caracterizados para el entrenamiento y validación de modelos, la necesidad de colaboración interdisciplinaria entre científicos matemáticos, informáticos y clínicos, y la importancia de herramientas de IA accesibles y fáciles de usar son factores críticos para el éxito. Además, la exploración de la IA en el tratamiento del asma, especialmente en la identificación de respondedores a intervenciones terapéuticas específicas, sigue siendo un área fértil para la innovación^[4].

La IA ofrece herramientas prometedoras para abordar las complejidades del diagnóstico, manejo y trata-

Figura 1.
Desafíos en la implementación de IA en el cuidado de asma

Limitación de Tamaño de Muestra:	• Se necesitan estudios más grandes y representativos para garantizar que los modelos de IA sean generalizables y eficaces
Falta de Validación Externa:	• Es fundamental evaluar rigurosamente los modelos de IA en entornos del mundo real antes de implementarlos en la práctica clínica. Comparación de modelos con Ensayos Clínicos
Protección de Datos:	• La recolección y procesamiento de datos deben cumplir con pautas éticas y legislación de privacidad de datos durante el desarrollo e implementación del modelo.
Falta de Interpretabilidad:	• La utilización de algoritmos de caja negra plantea preocupaciones en cuanto a la interpretabilidad, no podemos verificar errores o sesgos ni proporcionar explicaciones.
Responsabilidad:	• Actualmente, no existe un consenso amplio sobre quién es responsable de las decisiones del modelo.

miento del asma. A medida que las tecnologías de IA evolucionan y se disponen de más datos, el potencial de la IA para contribuir a una mejor atención del asma es inmenso. La investigación futura debe centrarse en aprovechar todo el potencial de la IA, asegurando que los avances en esta tecnología se traduzcan en mejores resultados para los pacientes con asma en todo el mundo^[5].

Publicaciones de IA en asma

Existen más de 500 publicaciones, especialmente en los últimos 5 años, que evalúan el papel de la IA en el cribado, diagnóstico, clasificación, predicción de exacerbaciones y ajuste de tratamiento en los pacientes asmáticos. En este apartado vamos a hacer una revisión de aquellos que nos parecen más relevantes.

IA en el diagnóstico y cribado del asma

Diversos estudios recientes sobre aplicaciones de algoritmos de aprendizaje automático (ML) en el diagnóstico y manejo del asma han mostrado resultados prometedores. En este apartado se presenta un análisis de estudios recientes sobre el diagnóstico y cribado del asma, destacando aquellos con mayor número de pacientes, mejores diseños y resultados significativos. Li D *et al.* (2024) emplearon el *Affinity Graph Enhanced Classifier* (AGEC) en 152 muestras con 24 marcadores sanguíneos, logrando una precisión del 72,5% y demostrando la capacidad de AGEC para un diagnóstico preciso de asma^[6]. Funaita C *et al.* (2023) utilizaron mediciones de *MostGraph* en 215 controles sanos y 941 pacientes con asma, alcanzando una precisión del 78% en la discriminación entre los grupos^[7]. Lotfata A *et al.* (2023) analizaron datos de adultos en 3.059 condados de EE.UU. usando *Random Forest* convencional y geográficamente ponderado, encontrando que la prevalencia de asma está significativamente asociada con el tabaquismo y la depresión^[8]. Joo H *et al.* (2023) emplearon *XGBoost* en 4.235 pacientes, destacando variables clínicas y de tratamiento que pueden mejorar el diagnóstico de asma^[9]. Adicionalmente, Dessie EY *et al.* (2023) identificaron firmas genéticas en células epiteliales de las vías respiratorias, avanzando en la comprensión de los mecanismos subyacentes al asma^[10].

Ai X *et al.* (2022) utilizaron el paquete *Limma* para detectar genes diferencialmente expresados en datos de *microarrays*, identificando diez firmas relaciona-

das con macrófagos que mostraron potencial en el diagnóstico de asma^[11]. Li DD *et al.* (2022) emplearon *Random Forest* para identificar CpGs diferencialmente expresados (DeCS) en varios conjuntos de datos, destacando diez DeCS cruciales para un modelo de metilación prometedor^[12]. Joumaa H *et al.* (2022) aplicaron regresión multinomial, *Gradient Boosting* y redes neuronales en 178.962 pacientes, logrando una precisión moderada a alta en el diagnóstico de asma^[13]. Nathan V *et al.* (2022) utilizaron aprendizaje profundo con transferencia de aprendizaje en grabaciones de voz de pacientes con asma y EPOC, alcanzando una precisión del 88,3% en la identificación de asma^[14]. Moslemi A *et al.* (2022) emplearon máquinas de vectores de soporte y selección híbrida de características en imágenes de tomografía computarizada de 95 pacientes, logrando diferenciar entre EPOC y asma con precisión moderada a alta^[15]. Yang H *et al.* (2021) emplearon regresión lineal multivariante para analizar datos de metilación de ADN y expresión génica en pacientes con asma, encontrando que la metilación del ADN explicaba el 9,81% de la variación en la expresión génica, identificando potenciales biomarcadores para el diagnóstico de asma^[16]. Balamurali BT *et al.* (2021) utilizaron un modelo *BiLSTM* para analizar sonidos de tos en niños, logrando una precisión superior al 84% en modelos de dos clases y una precisión aceptable en modelos de tres clases de patologías respiratorias, incluyendo asma^[17]. Bose S *et al.* (2021) emplearon *XGBoost* y otros algoritmos para analizar datos de registros electrónicos de salud de 9.934 niños, logrando un ANSA medio de 0,43 en la predicción del diagnóstico de asma antes de los 5 años, lo que traduce un buen rendimiento pero no existen modelos similares para comparaciones directas^[18]. Razavi-Termeh SV *et al.* (2021) aplicaron *Random Forest* para modelar áreas propensas al asma en Teherán utilizando factores ambientales y datos espaciales, alcanzando un AUC de 0,987 en entrenamiento y 0,921 en pruebas^[19].

Estos estudios demuestran avances significativos en el uso de técnicas de ML para mejorar la precisión y capacidad de discriminación en el diagnóstico y cribado del asma, si bien se precisa continuar investigando y mejorando los modelos, así como validar externamente los resultados.

IA en la gestión y supervisión del asma

Se han utilizado diversos algoritmos de aprendizaje automático para mejorar la predicción, manejo y comprensión del asma. En un estudio realizado por Tong Y (2022) sobre 31.724 pacientes adultos ambulatorios,

se utilizó un modelo de aprendizaje automático no especificado para predecir la continuidad futura del cuidado del asma, logrando una precisión del 88,20%, un AUC de 0,96 y una puntuación F1 de 0,86^[20]. Yu H (2021) investigó 59.754 niños en el noreste de China utilizando un modelo de aprendizaje profundo para la segmentación de imágenes y encontró que la presencia de árboles estaba asociada con menores probabilidades de asma (OR: 0,87)^[21]. Seol HY (2021) evaluó la eficacia de una herramienta de soporte de decisiones clínicas asistida por IA (A-GPS) en 184 niños con asma en la Clínica Mayo, MN, encontrando que aunque no hubo una reducción significativa en la aparición de exacerbaciones asmáticas, se mejoraron otros parámetros de manejo del asma^[22]. Bae WD (2021) aplicó técnicas de aprendizaje de transferencia con muestreo desequilibrado (TL con LS de sus siglas en inglés) en pacientes asmáticos afectados por la calidad del aire interior, demostrando mejoras significativas en la precisión y sensibilidad del modelo comparado con redes neuronales estándar, destacando la eficacia de TL con LS para conjuntos de datos pequeños o desequilibrados^[23].

Adejare AA (2022) investigó las disparidades raciales en visitas al Servicio de Urgencias (ED) por asma utilizando registros electrónicos de salud (EHR) y ML, incluyendo *Random Forest* (RF), *Extreme Gradient Boosting* (XGB) y Árbol de Decisión (DT). El estudio abarcó a 42.375 individuos de ascendencia afroamericana y europea, identificando datos demográficos, clínicos y de exposición ambiental como características de entrada. Los resultados mostraron que el modelo XGB clasificó con precisión a los pacientes, destacando el polen y la contaminación como variables clave. Se identificaron disparidades significativas en el riesgo de asma relacionadas con la raza y la estación del año^[24]. Finalmente, Tsang KCH (2020) aplicó ML para apoyar la autogestión del asma mediante tecnologías de información y comunicación (TIC) móviles (mHealth) en 5.875 pacientes del *Asthma Mobile Health Study*. Se utilizaron algoritmos de Regresión Logística y *Naive Bayes*, basados en datos de encuestas semanales y diarias, para diferenciar entre periodos estables e inestables del asma. Los resultados mostraron alta precisión con un AUC superior a 0,87 para los clasificadores, aunque se observó que la falta de mejora con las lecturas de flujo máximo sugiere limitaciones en los tipos de datos utilizados^[25].

Estos estudios y otros no mencionados en esta revisión subrayan el potencial del aprendizaje automático para mejorar la gestión del asma, identificando factores ambientales críticos y optimizando el control y la predicción de la enfermedad.

IA en la clasificación del asma

Existen estudios que han explorado la clasificación del asma utilizando algoritmos de aprendizaje automático, demostrando su potencial para identificar subtipos y factores de riesgo asociados. Jeong *et al.* (2023) utilizaron el descubrimiento de biomarcadores a nivel de genes a partir de datos multiómicos para categorizar pacientes en un estudio con 300 participantes.

Los resultados indicaron que su modelo superó a los existentes en la identificación de biomarcadores moleculares para la eosinofilia^[26].

Morena *et al.* (2023) emplearon el *Savana Manager* 3.0, un sistema de inteligencia artificial, para analizar datos de 31.765 sujetos, encontrando un mayor riesgo de herpes zóster (HZ) en pacientes mayores de 50 años con enfermedades respiratorias crónicas^[27]. Pirmoradi *et al.* (2023) utilizaron una combinación de métodos de inteligencia artificial para analizar muestras de sangre de pacientes con asma grave, identificando nuevos genes asociados con esta condición con una precisión del 83%^[28]. Bhardwaj *et al.* (2022) aplicaron varios modelos de aprendizaje automático, incluyendo el bosque aleatorio, para clasificar formas de asma en 127 niños en edad preescolar, logrando una precisión del 77,8%^[29]. Ross *et al.* (2021) emplearon algoritmos CAPriCORN y PheKB en registros de datos clínicos de pacientes pediátricos, superando CAPriCORN a PheKB, con una valor predictivo positivo (VPP) del 95,8% y una sensibilidad del 85,7% para la identificación del asma^[30].

Phan *et al.* (2020) utilizaron técnicas de aprendizaje profundo, incluyendo KNN, SVM, RF, RNN, LSTM, GRU y CNN, para predecir trastornos del sueño en una cohorte de 14.818 pacientes con asma del NHIRD de Taiwán. Su modelo CNN mostró la mayor precisión con un 95,1%^[31]. Brew *et al.* (2019) emplearon análisis de clases latentes y análisis de regresión para identificar y caracterizar fenotipos de asma en 752 gemelos suecos de 9 a 15 años, identificando cuatro fenotipos distintos de asma/sibilancias^[32]. Fishe *et al.* (2020) realizaron un análisis univariado y *bootstrap* en datos socioecológicos, clínicos y demográficos de 141.729 pacientes del HCUP de Florida, logrando un AUC del 84% para diferenciar el asma de la EPOC y otros controles^[33].

Estos artículos y muchas otras publicaciones no comentadas en este artículo por problemas de espacio, ponen de manifiesto la utilidad de la IA en la clasificación de los pacientes con asma, pese a que todas estas tecnologías mejorarán conforme pasen los años.

IA en la predicción o detección de exacerbaciones del asma

Otros trabajos han analizado la eficacia de los algoritmos de ML y aprendizaje profundo (DL) en la predicción y detección de exacerbaciones del asma. López K *et al.* (2023) utilizaron aprendizaje profundo para predecir reingresos hospitalarios por asma y EPOC en 5.794 pacientes (1.893 con asma). Usaron cuatro algoritmos de aprendizaje automático y uno de aprendizaje profundo, encontrando diferencias significativas en la readmisión según la raza^[34]. Hwang H *et al.* (2023) emplearon redes neuronales recurrentes, *Long Short-Term Memory* (LSTM), y *Gated Recurrent Unit* (GRU) para predecir el número de pacientes asmáticos en Urgencias y Consultas Externas, destacando la efectividad sobre todo de LSTM^[35]. Huang AA *et al.* (2023) aplicaron *XGBoost* para identificar la importancia de características en 7.922 adultos, logrando un AUC de 0,78^[36]. Inselman JW *et al.* (2022) utilizaron regresión logística *Elastic Net* y otros métodos de ML en 3.057 pacientes asmáticos, mostrando una precisión del 84% en la predicción de exacerbaciones tras dejar de utilizar medicamentos para el asma^[37].

D'Amato M *et al.* (2022) utilizaron el agrupamiento *K-means* para caracterizar fenotipos de asma grave en 260 pacientes, identificando dos grupos basados en el recuento de eosinófilos y parámetros de espirometría^[38]. Jiao T *et al.* (2022) emplearon regresión logística regularizada *Elastic Net* para predecir exacerbaciones de asma en 98.823 pacientes en Quebec, logrando un AUC de 0,708 y destacando la adherencia a medicamentos como predictor significativo^[39]. Finalmente, Hurst JH *et al.* (2022) utilizaron *xgBoost* para predecir exacerbaciones pediátricas en 5.982 niños, combinando datos clínicos y ambientales, obteniendo un AUC de 0,730-0,742, con modelos a largo plazo mostrando mayor utilidad^[40].

Estos estudios y otros no mencionados subrayan la capacidad de los modelos de ML y DL para mejorar la predicción y detección de exacerbaciones del asma, utilizando datos clínicos, de laboratorio y ambientales.

IA en el tratamiento del asma

Existen pocos trabajos que analicen las aplicaciones de IA en el tratamiento del asma. Sagheb *et al.* (2021) emplearon Procesamiento de Lenguaje Natural (NLP) basado en reglas para evaluar los historiales médicos electrónicos (EHR) de una cohorte de nacimientos con asma en la Clínica Mayo. El objetivo era extraer componentes clave de las guías de asma y evaluar la

adherencia a las guías clínicas, logrando una alta sensibilidad (0,82-1,0) y especificidad (0,95-1,0)^[41].

Qin *et al.* (2021) utilizaron algoritmos de aprendizaje profundo, específicamente *Res-Net*, en imágenes de tomografía computarizada (CT) y otros indicadores pulmonares en 118 niños hospitalizados con exacerbaciones agudas de asma. Hubo una mejora significativa en los indicadores de función pulmonar y FeNO (óxido nítrico exhalado fraccionado), demostrando la viabilidad y eficacia del uso de algoritmos de aprendizaje profundo para el diagnóstico y seguimiento del asma en pacientes pediátricos. El estudio demostró que los algoritmos de DL pueden mejorar significativamente la precisión del diagnóstico y el control de las condiciones pulmonares mediante el análisis de imágenes CT y datos clínicos^[42].

Estos estudios ilustran el potencial de la IA para mejorar la personalización y eficacia del tratamiento del asma, a través de modelos predictivos y herramientas de apoyo a la decisión clínica.

Discusión

Estos estudios demuestran el potencial significativo de los algoritmos de ML y DL en el diagnóstico, clasificación, control, predicción de agudizaciones y ayudas al mejorar el tratamiento del asma, sugiriendo que la IA puede desempeñar un papel crucial en la mejora de la atención al paciente asmático.

La implementación de inteligencia artificial (IA) en el cuidado del asma enfrenta desafíos significativos, principalmente en la calidad y privacidad de los datos, la integración con sistemas existentes y la aceptación por parte de los profesionales de la salud. La disponibilidad de datos adecuados es crucial, pero la falta de datos de alta calidad y las preocupaciones sobre la privacidad pueden limitar la efectividad de la IA. Además, la integración con los sistemas de salud actuales puede ser compleja debido a la diversidad de estándares y la necesidad de capacitación y confianza entre los profesionales de la salud para adoptar estas nuevas tecnologías^[3].

Otros desafíos incluyen la precisión y fiabilidad de los algoritmos de IA, que deben ser exactos para proporcionar beneficios clínicos reales, y el cumplimiento de regulaciones estrictas como las de la FDA. Los gastos económicos iniciales de inversión y los recursos necesarios para el mantenimiento y actualización de la tecnología también son considerables. Además, es

esencial abordar las implicaciones éticas para asegurar que los algoritmos no perpetúen sesgos y proporcionen cuidados equitativos a todos los pacientes^[3].

Desarrollar modelos robustos de IA en el cuidado del asma requiere atención a varios aspectos clave (Figura 2). Primero, es esencial contar con una muestra adecuada para el desarrollo y validación del modelo, asegurando que sea grande y diversa para capturar la variabilidad de la población de pacientes con asma. La representatividad poblacional es crucial para evitar sesgos y sobreajustes, incluyendo datos de diferentes fuentes y contextos clínicos para reflejar fielmente la diversidad de la población objetivo. Además, la calidad de los datos clínicos y la estandarización de registros electrónicos de salud son fundamentales; los datos deben ser precisos, completos y procesados de manera consistente para mejorar el rendimiento del modelo^[4].

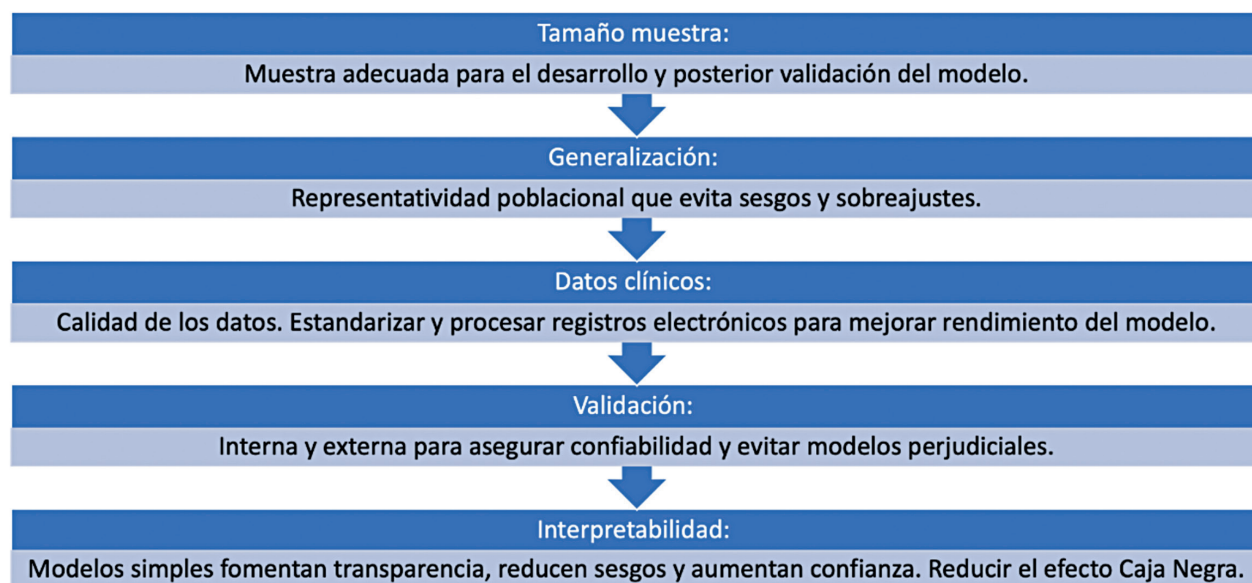
La validación interna y externa asegura la confiabilidad del modelo. La validación interna implica técnicas como la validación cruzada dentro del mismo conjunto de datos, mientras que la validación externa evalúa el modelo con conjuntos de datos independientes para comprobar su capacidad de generalización. Finalmente, la interpretabilidad de los modelos es vital para fomentar la transparencia y la confianza. Utilizar modelos sencillos y técnicas que expliquen los modelos, permiten a los profesionales de la salud entender

y confiar en las decisiones del modelo, reduciendo el efecto de caja negra y asegurando que los modelos no perpetúen sesgos ocultos. Estos principios crean modelos de IA precisos, confiables y útiles en la práctica clínica^[3,4].

Podemos concluir que la IA tienen el potencial de revolucionar la atención médica, ofreciendo una gama de aplicaciones desde el diagnóstico y la clasificación de fenotipos hasta el tratamiento personalizado. Entre los beneficios clave se encuentra la capacidad de tomar decisiones informadas basadas en grandes volúmenes de datos, lo que permite diagnósticos rápidos y precisos, así como la identificación temprana de pacientes en riesgo. Además, la Medicina personalizada se ve significativamente mejorada, permitiendo tratamientos adaptados a las necesidades individuales de los pacientes. Estos avances no solo pueden mejorar los resultados de salud, sino que también pueden ahorrar tiempo y recursos valiosos en los sistemas de salud.

Sin embargo, la implementación del ML en la atención médica enfrenta varios desafíos importantes. La evidencia de baja calidad puede limitar la eficacia de los modelos, mientras que la privacidad de los datos sigue siendo una preocupación crítica debido a la sensibilidad de la información de salud. La interpretabilidad de los modelos también plantea un problema, ya que es esencial que los profesionales de la salud com-

Figura 2.
Claves para modelos robustos



prendan y confíen en las decisiones generadas por la IA. Además, la responsabilidad por las decisiones tomadas por los sistemas de IA debe ser claramente definida para asegurar una implementación segura y ética. Superar estos desafíos es crucial para realizar plenamente el potencial transformador de la IA en la atención médica.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Kumar Y, Koul A, Singla R, Ijaz MF. Artificial intelligence in disease diagnosis: a systematic literature review, synthesizing framework and future research agenda. *J Ambient Intell Humaniz Comput*. 2022 Jan 13;1-28.
- [2] Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, Ferreira J, García G, et al. GEMA 5.3. Spanish Guideline on the Management of Asthma. *Open Respir Arch*. 2023;5(4):100277.
- [3] Antão J, de Mast J, Marques A, Franssen FME, Spruit MA, Deng Q. Demystification of artificial intelligence for respiratory clinicians managing patients with obstructive lung diseases. *Expert Rev Respir Med*. 2024;0(0):1-13.
- [4] Feng Y, Wang Y, Zeng C, Mao H. Artificial Intelligence and Machine Learning in Chronic Airway Diseases: Focus on Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Med Sci*. 2021;18(13):2871-89.
- [5] Exarchos KP, Beltsiou M, Votti CA, Kostikas K. Artificial intelligence techniques in asthma: a systematic review and critical appraisal of the existing literature. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jan 31];56(3). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/56/3/2000521>
- [6] Li D, Abhadiomhen SE, Zhou D, Shen XJ, Shi L, Cui Y. Asthma prediction via affinity graph enhanced classifier: a machine learning approach based on routine blood biomarkers. *J Transl Med*. 2024 Jan 24;22(1):100.
- [7] Funaita C, Furuie W, Koike F, Oyama S, Endo J, Otani Y, et al. Pattern recognition of forced oscillation technique measurement results using deep learning can identify asthmatic patients more accurately than setting reference ranges. *Sci Rep*. 2023 Dec 7;13(1):21608.
- [8] Lotfata A, Moosazadeh M, Helbich M, Hoseini B. Socio-economic and environmental determinants of asthma prevalence: a cross-sectional study at the U.S. County level using geographically weighted random forests. *Int J Health Geogr*. 2023 Aug 10;22(1):18.
- [9] Joo H, Lee D, Lee SH, Kim YK, Rhee CK. Increasing the accuracy of the asthma diagnosis using an operational definition for asthma and a machine learning method. *BMC Pulm Med*. 2023 Jun 6;23(1):196.
- [10] Dessie EY, Gautam Y, Ding L, Altaye M, Beyene J, Mersha TB. Development and validation of asthma risk prediction models using co-expression gene modules and machine learning methods. *Sci Rep*. 2023 Jul 12;13(1):11279.
- [11] Ai X, Shen H, Wang Y, Zhuang J, Zhou Y, Niu F, et al. Developing a Diagnostic Model to Predict the Risk of Asthma Based on Ten Macrophage-Related Gene Signatures. *Bio-Med Res Int*. 2022;2022:3439010.
- [12] Li DD, Chen T, Ling YL, Jiang Y, Li QG. A Methylation Diagnostic Model Based on Random Forests and Neural Networks for Asthma Identification. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:2679050.
- [13] Joumaa H, Sigogne R, Maravic M, Perray L, Bourdin A, Roche N. Artificial intelligence to differentiate asthma from COPD in medico-administrative databases. *BMC Pulm Med*. 2022 Sep 20;22(1):357.
- [14] Nathan V, Vatanparvar K, Chun KS, Kuang J. Utilizing Deep Learning on Limited Mobile Speech Recordings for Detection of Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. 2022 Jul;2022:1338-41.
- [15] Moslemi A, Kontogianni K, Brock J, Wood S, Herth F, Kirby M. Differentiating COPD and asthma using quantitative CT imaging and machine learning. *Eur Respir J*. 2022 Sep;60(3):2103078.
- [16] Yang H, Na FY, Guo L, Liang X, Zhang RF. The landscape of DNA methylation in asthma: a data mining and validation. *Bioengineered*. 2021 Dec;12(2):10063-72.
- [17] Balamurali BT, Hee HL, Kapoor S, Teoh OH, Teng SS, Lee KP, et al. Deep Neural Network-Based Respiratory Pathology Classification Using Cough Sounds. *Sensors*. 2021 Aug 18;21(16):5555.
- [18] Bose S, Kenyon CC, Masino AJ. Personalized prediction of early childhood asthma persistence: A machine learning approach. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247784.
- [19] Razavi-Termeh SV, Sadeghi-Niaraki A, Choi SM. Asthma-prone areas modeling using a machine learning model. *Sci Rep*. 2021 Jan 21;11(1):1912.
- [20] Tong Y, Lin B, Chen G, Zhang Z. Predicting Continuity of Asthma Care Using a Machine Learning Model: Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 22;19(3):1237.
- [21] Yu H, Zhou Y, Wang R, Qian Z, Knibbs LD, Jalaludin B, et al. Associations between trees and grass presence with childhood asthma prevalence using deep learning image segmentation and a novel green view index. *Environ Pollut Barking Essex 1987*. 2021 Oct 1;286:117582.
- [22] Seol HY, Shrestha P, Muth JF, Wi CI, Sohn S, Ryu E, et al. Artificial intelligence-assisted clinical decision support for childhood asthma management: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255261.
- [23] Bae WD, Kim S, Park CS, Alkobaisi S, Lee J, Seo W, et al. Performance improvement of machine learning techniques predicting the association of exacerbation of peak expiratory flow ratio with short term exposure level to in-

- door air quality using adult asthmatics clustered data. *PLoS One*. 2021;16(1):e0244233.
- [24] Adejare AA, Gautam Y, Madzia J, Mersha TB. Unraveling racial disparities in asthma emergency department visits using electronic healthcare records and machine learning. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2022 Jan;59(1):79-93.
- [25] Tsang KCH, Pinnock H, Wilson AM, Ahmar Shah S. Application of Machine Learning to Support Self-Management of Asthma with mHealth. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. 2020 Jul;2020:5673-7.
- [26] Jeong D, Koo B, Oh M, Kim TB, Kim S. GOAT: Gene-level biomarker discovery from multi-Omics data using graph Attention neural network for eosinophilic asthma subtype. *Bioinforma Oxf Engl*. 2023 Oct 3;39(10):btad582.
- [27] Morena D, Lumberras S, Rodríguez JM, Campos C, Castillo M, Benavent M, et al. Chronic Respiratory Diseases as a Risk Factor for Herpes Zoster Infection. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2023 Sep 9 [cited 2023 Oct 7]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289623002806>
- [28] Pirmoradi S, Hosseiniyan Khatibi SM, Zununi Vahed S, Homaei Rad H, Khamaneh AM, Akbarpour Z, et al. Unraveling the link between PTBPI and severe asthma through machine learning and association rule mining method. *Sci Rep*. 2023 Sep 16;13(1):15399.
- [29] Bhardwaj P, Tyagi A, Tyagi S, Antão J, Deng Q. Machine learning model for classification of predominantly allergic and non-allergic asthma among preschool children with asthma hospitalization. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2023 Mar;60(3):487-95.
- [30] Ross MK, Zheng H, Zhu B, Lao A, Hong H, Natesan A, et al. Accuracy of Asthma Computable Phenotypes to Identify Pediatric Asthma at an Academic Institution. *Methods Inf Med*. 2020 Dec;59(6):219-26.
- [31] Phan DV, Yang NP, Kuo CY, Chan CL. Deep learning approaches for sleep disorder prediction in an asthma cohort. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2021 Jul;58(7):903-11.
- [32] Brew BK, Chiesa F, Lundholm C, Örtqvist A, Almqvist C. A modern approach to identifying and characterizing child asthma and wheeze phenotypes based on clinical data. *PLoS One*. 2019;14(12):e0227091.
- [33] Fische JN, Bian J, Chen Z, Hu H, Min J, Modave F, et al. Prodromal clinical, demographic, and socio-ecological correlates of asthma in adults: a 10-year statewide big data multi-domain analysis. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2020 Nov;57(11):1155-67.
- [34] Lopez K, Li H, Lipkin-Moore Z, Kay S, Rajeevan H, Davis JL, et al. Deep learning prediction of hospital readmissions for asthma and COPD. *Respir Res*. 2023 Dec 13;24(1):311.
- [35] Hwang H, Jang JH, Lee E, Park HS, Lee JY. Prediction of the number of asthma patients using environmental factors based on deep learning algorithms. *Respir Res*. 2023 Dec 1;24(1):302.
- [36] Huang AA, Huang SY. Use of feature importance statistics to accurately predict asthma attacks using machine learning: A cross-sectional cohort study of the US population. *PLoS One*. 2023;18(11):e0288903.
- [37] Inselman JW, Jeffery MM, Maddux JT, Lam RW, Shah ND, Rank MA, et al. A prediction model for asthma exacerbations after stopping asthma biologics. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2023 Mar;130(3):305-11.
- [38] D'Amato M, Ambrosino P, Simioli F, Adamo S, Stanziola AA, D'Addio G, et al. A machine learning approach to characterize patients with asthma exacerbation attending an acute care setting. *Eur J Intern Med*. 2022 Oct;104:66-72.
- [39] Jiao T, Schnitzer ME, Forget A, Blais L. Identifying asthma patients at high risk of exacerbation in a routine visit: A machine learning model. *Respir Med*. 2022 Jul;198:106866.
- [40] Hurst JH, Zhao C, Hostetler HP, Ghiasi Gorveh M, Lang JE, Goldstein BA. Environmental and clinical data utility in pediatric asthma exacerbation risk prediction models. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022 Apr 22;22(1):108.
- [41] Sagheb E, Wi CI, Yoon J, Seol HY, Shrestha P, Ryu E, et al. Artificial Intelligence Assesses Clinicians' Adherence to Asthma Guidelines Using Electronic Health Records. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Apr;10(4):1047-1056.e1.
- [42] Qin Y, Wang J, Han Y, Lu L. Deep Learning Algorithms-Based CT Images in Glucocorticoid Therapy in Asthma Children with Small Airway Obstruction. *J Healthc Eng*. 2021;2021:5317403.

Contaminantes ambientales y patología respiratoria

ISABEL URRUTIA LANDA

RESUMEN

La evidencia científica muestra que la contaminación del aire a los niveles actuales de las ciudades europeas es responsable de una carga significativa de muertes, hospitalizaciones y exacerbaciones de síntomas, especialmente para las enfermedades respiratorias.

En general, las mediciones incluyen 4 contaminantes atmosféricos: material particulado (PM), ozono (O₃), dióxido de nitrógeno (NO₂) y dióxido de azufre (SO₂) y tienen aplicación mundial.

La exposición infantil a la contaminación del aire se ha relacionado con el riesgo de asma en muchos estudios, y también se ha encontrado que la exposición a la contaminación aumenta la incidencia de asma en adultos, aunque la evidencia en este grupo es menos sólida.

Hay evidencia de que la contaminación es un factor desencadenante de agudizaciones de asma y EPOC, y un factor de riesgo importante para infecciones respiratorias y cáncer de pulmón.

Palabras Clave: contaminación, factor de riesgo, salud respiratoria.

Isabel Urrutia Landa

Unidad de Asma. Servicio de Neumología
Hospital Universitario de Galdakao.

Isabel.urrutialanda@osakidetza.eus

Introducción

Llamamos contaminación ambiental a la presencia en el aire interior y/o exterior de cualquier agente físico, químico o biológico o la combinación de varios, en forma, lugar y concentración suficiente como para modificar las características naturales de la atmósfera^[1].

Durante miles de años las emisiones atmosféricas antropogénicas fueron prácticamente nulas por lo que no hubo impacto en la composición de la atmósfera. Fue a partir de la revolución industrial cuando se inició un nuevo escenario que dio lugar a una modificación del equilibrio de gases en la atmósfera. La evidencia científica muestra que la contaminación del aire a los niveles actuales de las ciudades europeas es responsable de una carga significativa de muertes, hospitalizaciones y exacerbaciones de síntomas, especialmente para las enfermedades respiratorias.

En Europa, el 90% de la población está expuesta a niveles por encima de las directrices de calidad de aire fijadas por la OMS, lo que se traduce en 524.000 muertes prematuras anuales^[2]. En España, el 33,1% de la población respira aire cuyos niveles de contaminantes exceden los límites de contaminación marcados por la Unión Europea (UE) y un 95,5% tomando como referencia los valores recomendados por la OMS. Esto se traduce en 2.600 muertes anuales relacionadas con PM, 1.060 con el NO₂, y 500 con el ozono. Así, la mortalidad anual en España se sitúa a en torno a 10.000 personas^[3].

La contaminación del aire del interior de los hogares (CIH) puede ser más peligrosa que la contaminación del aire exterior debido a que suma una mayor concentración en espacios más cerrados y durante más tiempo. Los contaminantes del aire pueden afectar a todos los componentes del sistema respiratorio y durante todo el ciclo de la vida de una persona, incluso antes de nacer. Se conoce que la exposición prenatal a contaminantes del aire está asociada con sibilancias y asma en la primera infancia. Además, el desarrollo de la función pulmonar en la infancia disminuye con la exposición a contaminantes y es un predictor de enfermedad pulmonar en adultos.

Entre los adultos, la exposición prolongada a la contaminación del aire puede ser causante de un deterioro acelerado de la función pulmonar. La exposición infantil a la contaminación del aire se ha relacionado con el riesgo de asma en muchos estudios, y también se ha encontrado que la exposición a la contaminación aumenta la incidencia de asma en adultos, aunque la evidencia en este grupo es menos sólida. Hay eviden-

cia de que la contaminación es un factor desencadenante de agudizaciones de asma y EPOC, y un factor de riesgo importante para infecciones respiratorias y cáncer de pulmón.

Tipos de contaminantes y fuentes de emisión

Contaminantes del aire exterior (AE)

Los contaminantes del aire exterior se dividen en Primarios y Secundarios. En la Tabla I se exponen los más importantes.

Describimos los más importantes^[4]:

- Material Particulado (PM). Constituye el principal componente de la polución urbana. Son compuestos mixtos de diferentes materias. Según su tamaño se dividen en PM₁₀ si tienen un diámetro menor de 10 micrones; PM_{2,5} si son menores de 2,5 micrones y PM₁ ó nanopartículas si son inferiores a un micrón. Cuanto menor es el diámetro de la partícula más adentro puede llegar en el tracto respiratorio.
- Dióxido de azufre (SO₂): el SO₂ es un gas incoloro de olor penetrante generado a partir de la combustión de fósiles (carbón y petróleo) que contienen azufre para la calefacción doméstica, generación de electricidad y los vehículos a motor. Se disuelve en el agua presente en la atmósfera convirtiéndose en ácido (anión sulfato, sulfato ácido y ácido sulfúrico).
- Dióxido de nitrógeno (NO₂): se trata de un gas, con capacidad oxidativa derivada de la combustión de combustibles fósiles. Su reacción catalizada por la luz ultravioleta produce ozono. La fuente principal de producción es la emisión procedente de los procesos de combustión (calefacción, generación de electricidad y motores de tráfico rodado y barcos), aunque también puede proceder de fábricas en las que se utilizan combustibles fósiles. Los aerosoles de nitrato constituyen una parte importante de las PM_{2,5} y en presencia de luz ultravioleta, del ozono.
- Ozono (O₃): es un gas oxidante y citotóxico producido a partir de la reacción con la luz solar (fotoquímica) de contaminantes como los óxidos de nitrógeno (NO_x) procedentes de las emisiones de vehículos o la industria y los compuestos orgánicos volátiles (COV) emitidos por los vehículos y la industria. Los niveles de ozono más elevados se registran durante los periodos de tiempo soleado,

Tabla I.
Contaminantes Primarios y Secundarios producidos por la actividad humana

CONTAMINANTES PRIMARIOS		
Óxidos de Sulfuro / Dióxido de Sulfuro		Sox / SO ₂
Óxidos de Nitrógeno / Dióxido de Nitrógeno		Nox / NO
Monóxido de Carbono		CO
Compuestos Volátiles Orgánicos		VOCs
Material Particulado		PM
Amonio		NH ₃
Plomo		Pb
Contaminantes Orgánicos Persistentes		POPs
CONTAMINANTES SECUNDARIOS	ABREVIACIÓN	MECANISMO DE FORMACIÓN
Material Particulado	PM	Formado por contaminantes gaseosos primarios y compuestos del <i>smog</i> fotoquímicos tales como el NO ₂
Ozono	O ₃	Formado en presencia de luz solar por una reacción química entre NOx y VOCs

FUENTE: elaboración propia.

Tabla II.
Contaminantes del Aire Interior y su procedencia

Materiales de construcción	Radón
Piedra, hormigón	Formaldehído, COV
Compuestos de madera	Formaldehído, fibra de vidrio
Aislamiento	Asbesto
Ignífugos	COV, ploma
Instalación y mobiliario	CO, CO ₂ , NO ₂ , NO, COV
Calefacción, cocinas	Partículas
Fotocopiadora	Ozono
Sistemas de Ventilación	Microorganismos
Tabaquismo	CO
Ambientadores	Fluorocarburos
Limpieza	COV

FUENTE: elaboración propia. ABREVIATURAS: CO: monóxido de carbono, CO₂: dióxido de carbono, COV: compuestos orgánicos volátiles, NO: monóxido de nitrógeno, NO₂: dióxido de nitrógeno.

a nivel del suelo. Es uno de los principales componentes de la niebla tóxica también denominada “smog” de verano, llegando a constituir el 90% del nivel total de los oxidantes en el aire de ciudades con importante densidad de tráfico y con clima soleado en verano.

Contaminantes del aire interior (AI): Tabla II

Existen diferencias marcadas entre las fuentes de polución intradomiciliaria en el mundo en vías de desarrollo y en países desarrollados, especialmente en áreas rurales, donde utilizan la combustión de biomasa y de carbón para cocinar y como calefacción.

En países en desarrollo la mala calidad del aire doméstico está relacionada con ventilación inadecuada. Esta ventilación puede ser inadecuada por un volumen insuficiente de aire, un alto nivel de recirculación, una ubicación incorrecta de los puntos de ventilación, una distribución deficiente que deja zonas no ventiladas y una falta de mantenimiento o diseño incorrecto de los sistemas de filtrado^[5].

Las fuentes de emisión de los contaminantes se describen en la Tabla III.

Legislación sobre contaminación y salud pública

Diariamente, los seres humanos estamos en contacto con los contaminantes del aire que puedan penetrar en nuestro organismo y provocar considerables daños para la salud. Por ello, resulta necesario ofrecer a la población una información comprensible y sencilla, que incluya recomendaciones para la salud y que advierta de los riesgos que puedan sufrir en caso de incumplirlas.

En este sentido, hasta hace unos meses disponíamos de las directrices de la OMS sobre la calidad del aire, publicadas en 2005^[6], que ofrecen orientación general relativa a umbrales y límites para contaminantes atmosféricos clave que entrañan riesgos sanitarios. En general, las mediciones incluyen 4 contaminantes atmosféricos: material particulado (PM), ozono (O₃), dióxido de nitrógeno (NO₂) y dióxido de azufre (SO₂), y tienen aplicación mundial. Debido a las numerosas evidencias de los últimos años estos límites han sido cambiados, disminuyendo el umbral de dichos contaminantes^[7].

A pesar de estas directrices el marco normativo solo se basa en los valores límite de cada contaminante por

Tabla III.
Fuentes de emisión de los contaminantes producidos por la actividad humana

SO _x / SO ₂	Emitido de la quema de carbón y petróleo.
NO _x / NO ₂	Combustión de altas temperaturas.
CO	Combustión incompleta de combustible como gas natural, carbón o madera. La mayor fuente son los tubos de escape de los vehículos.
CO ₂	Gases efecto invernadero producidos mediante la combustión.
VOCs	Provenientes de combustibles de hidrocarburos y disolventes.
PM	Producido por la corrosión o por los procesos de combustión.
NH ₃	Emitido de los procesos agrícolas.
Pb	De origen natural y producido por fundiciones de plomo, contenido en pinturas y tuberías viejas.
POPs	Producidos a través de procesos industriales o de sus subproductos.

FUENTE: elaboración propia. ABREVIATURAS: SO_x / SO₂: óxidos de sulfuro / dióxido de sulfuro. NO_x / NO₂: óxidos de nitrógeno / dióxido de nitrógeno. CO: monóxido de carbono. CO₂: dióxido de carbono. VOCs: compuestos químicos volátiles. PM: material particulado. NH₃: amoníaco. Pb: plomo. POPs: contaminantes orgánicos persistentes.

separado, sin tener en cuenta la sinergia y combinación entre ellos. Además, a la población general le resulta difícil relacionar las concentraciones de un contaminante con la calidad del aire. Por ello, la línea que han seguido organismos internacionales se ha centrado en el desarrollo de índices que permiten valorar de forma conjunta los contaminantes atmosféricos para determinar una calidad del aire y su impacto en la salud humana, y asociarles unas recomendaciones según el nivel de alerta en el que se encuentren. La idea de usar índices es, pues, hacer un resumen del estado de la calidad del aire que sea más fácil, rápido y sencillo de interpretar que los valores cuantitativos sobre concentraciones. Su objetivo es el de facilitar al público la interpretación de los datos técnicos sobre contaminación.

Índice de calidad del aire (ICA)

Es el índice español y permite comprobar, en tiempo real y de forma sencilla la calidad del aire que marcan

las estaciones de medición de la Red Nacional de Vigilancia. El índice utiliza datos en tiempo real, es decir, datos provisionales y no validados, procedentes de las estaciones de monitorización y comunicados cada hora por las redes de calidad del aire que operan en el territorio nacional. Estos datos son complementados, en caso necesario, por datos modelizados procedentes del Servicio de Vigilancia Atmosférica de la Unión Europea. El ICA define 6 categorías de calidad del aire: buena, razonablemente buena, regular, desfavorable, muy desfavorable y extremadamente desfavorable. A cada estación se le asigna la peor categoría en términos de calidad del aire de cualquiera de los contaminantes que se tienen en consideración. Los contaminantes que se consideran en este índice son: partículas en suspensión (PM10 y PM2,5), ozono troposférico (O3), dióxido de nitrógeno (NO2) y dióxido de azufre (SO2). El ICA incorpora recomendaciones sanitarias, para la población general y para la población susceptible (Figuras 1.a y 1.b).

Figura 1 a.
Índice Nacional de Calidad del Aire (ICA)

SO ₂		PM _{2,5}		PM ₁₀		O ₃		NO ₂		CATEGORÍA DEL ÍNDICE
0	100	0	10	0	20	0	50	0	40	BUENA
101	200	11	20	21	40	51	100	41	90	RAZONABLEMENTE BUENA
201	350	21	25	41	50	101	130	91	120	REGULAR
351	500	26	50	51	100	131	240	121	230	DESFAVORABLE
501	750	51	75	101	150	241	380	231	340	MUY DESFAVORABLE
751-1250		76-800		151-1200		381-800		341-1000		EXTREMADAMENTE DESFAVORABLE

Figura 1 b.
Índice Nacional de Calidad del Aire: recomendaciones

Calidad del aire	Mensajes para la salud	Recomendaciones para la salud	
		Grupos de riesgo y personas sensibles	Población general
Buena	Calidad del aire satisfactoria	Disfruta de tus actividades al aire libre de manera normal.	Disfruta de tus actividades al aire libre de manera normal.
Razonablemente buena	Calidad del aire aceptable, la contaminación no supone un riesgo para la salud.	Disfruta de tus actividades al aire libre de manera normal.	Disfruta de tus actividades al aire libre de manera normal.
Regular	La calidad del aire probablemente no afecte a la población general pero puede presentar un riesgo moderado para los <i>grupos de riesgo</i> .	Considera reducir las actividades prolongadas y enérgicas al aire libre. Las <i>personas con asma o enfermedades respiratorias</i> deben seguir cuidadosamente su plan de medicación. Las <i>personas con problemas del corazón</i> pueden experimentar palpitaciones, dificultad en la respiración o fatiga inusual.	Disfruta de tus actividades al aire libre de manera normal. Sin embargo, vigila la aparición de síntomas como tos, irritación de garganta, falta de aire, fatiga excesiva o palpitaciones.
Desfavorable	<i>Toda la población puede experimentar efectos negativos sobre la salud y los grupos de riesgo efectos mucho más serios.</i>	Considera reducir las actividades al aire libre, y realizarlas en el interior o posponerlas para cuando la calidad del aire sea buena o razonablemente buena. Sigue el plan de tratamiento médico meticulosamente.	Considera reducir las actividades prolongadas y enérgicas al aire libre, especialmente si experimentas tos, falta de aire o irritación de garganta.
Muy desfavorable	Condiciones de emergencia para la salud pública, la población entera puede verse seriamente afectada.	Reduce toda actividad al aire libre, y considera realizar las actividades en el interior o posponerlas para cuando la calidad del aire sea buena o razonablemente buena. Sigue el plan de tratamiento médico meticulosamente.	Considera reducir las actividades al aire libre, y realizarlas en el interior o posponerlas para cuando la calidad del aire sea buena o razonablemente buena.
Extremadamente desfavorable	Condiciones de emergencia para la salud pública, la población entera puede verse gravemente afectada.	Evita la estancia prolongada al aire libre. Sigue el plan de tratamiento médico, en su caso, meticulosamente, y acude a un servicio de urgencias si tu estado de salud empeora.	Reduce toda actividad al aire libre y considera realizar las actividades en el interior o posponerlas para cuando la calidad del aire sea buena o razonablemente buena. Utiliza la protección adecuada para los trabajos que deban ser realizados al aire libre.

FUENTE: resolución del Director General de Calidad y Evaluación Ambiental por la que se modifica el anexo de la Orden TEC/351/2019, de 18 de marzo, por la que se aprueba el Índice Nacional de Calidad del Aire.

Efectos de la contaminación sobre la salud respiratoria

Para facilitar la comprensión a nivel epidemiológico de los efectos de la contaminación sobre la salud respiratoria, en función del tiempo de exposición, se dividen en 2 tipos: los relacionados con exposiciones agudas y los relacionados con las exposiciones a largo plazo^[8].

Por un lado, los efectos relacionados con exposiciones agudas de corta duración (1-3 días) que se traducen en: incremento de la mortalidad, ingresos hospitalarios por causa respiratoria, visitas a Urgencias y/o Atención Primaria por afectación respiratoria, mayor necesidad de medicación, incremento de síntomas respiratorios y cambios en la función pulmonar.

Por otro lado, los efectos a largo plazo por una exposición “crónica” que se traduce en: mayor morbilidad por causa respiratoria y aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades respiratorias de la vía aérea como el asma y la EPOC.

Se han postulado varios mecanismos de daño respiratorio por acción de los contaminantes:

Daño oxidativo e inflamatorio

Hay consenso en que la inducción de estrés oxidativo es uno de los principales. Los radicales libres, metales y componentes orgánicos presentes en la superficie de las PM inducen la producción de radicales que oxidan y dañan las células pulmonares^[9].

Las PM pueden presentar hierro, cobre, zinc, manganeso, hidrocarburos aromáticos, lipopolisacáridos y demás compuestos que además de incrementar la producción de radicales libres, consumen antioxidantes. Los radicales de oxígeno (ROS) creados son el principal factor de daño oxidativo en el ADN. Cuando se produce este hecho y el ADN no se puede reparar a tiempo se induce la carcinogénesis, mutagénesis y otros daños irreversibles^[10]. Tras la peroxidación de las células propias del estrés oxidativo, se cree que se desencadena un desequilibrio de homeostasis del calcio intracelular. El calcio es uno de los más importantes segundos mensajeros que regula las funciones celulares, por lo que una alta concentración de calcio activa reacciones inflamatorias que dañan la célula pulmonar^[11]. De manera retroalimentativa, los ROS generados oxidan los lípidos de la membrana haciendo

que entre más calcio y se produzca más daño y si este hecho perdura puede llevar a la apoptosis de la célula y a la necrosis^[12]. Además, hay que tener en cuenta que los pulmones actúan como un colador filtrando las partículas. Cuando se excede la capacidad de “limpieza” de macrófagos alveolares y sistema linfático, las PM se acumulan como si se tratase de hollín, depositándose en bronquiolos terminales y bronquiolos respiratorios de primera generación. La acumulación de partículas provoca inflamación crónica, fibrosis focal, pudiendo predisponer a lesiones neoplásicas. La eficiencia que tienen nuestros pulmones para aclarar las PM podría considerarse un factor de cómo afecta la contaminación atmosférica a nuestro organismo^[13]. Otros mecanismos de las células pulmonares que se ven alterados son las reacciones enzimáticas y la conformación de las proteínas, ya que los metales presentes en las PM sustituyen a los cofactores y elementos estructurales de las moléculas impidiendo su correcta función. Estos mecanismos también pueden provocar alteración en mitocondrias y ADN, siendo otra manera con la que inducir la carcinogénesis^[14].

Afectación de la función pulmonar

En individuos sanos la exposición a la contaminación produce un descenso de la función pulmonar tanto en niños como en adultos. Los estudios longitudinales han demostrado que la contaminación afecta al desarrollo de la función pulmonar en niños. En un estudio prospectivo que reclutó 1.759 escolares de 10 años en 12 comunidades en California, se realizó un seguimiento anual, registrando el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), capacidad vital forzada (FVC) y flujo espiratorio medio (MMEF) durante 8 años. Se observó que los niños expuestos a altos niveles de ozono (O₃), vapor ácido, dióxido de nitrógeno (NO₂) y material particulado (PM) tenían una asociación estadísticamente significativa con descenso del FEV₁ a los 18 años de edad en comparación con los expuestos a bajos niveles^[15]. Además de los datos en niños, también hay estudios que sugieren que la contaminación tiene efectos adversos en la función pulmonar en adultos. Un estudio en Inglaterra que examinó la función pulmonar en 40.000 adultos en 1995, 1996, 1997 y 2001 demostró que había una asociación significativa entre concentraciones de contaminantes (NO₂, PM₁₀, SO₂) y FEV₁^[16]. Y otro estudio en Boston demostró que la exposición a carbón negro (componente de PM y medida utilizada como demostrativa de exposición a tráfico) podía ser un predictor de la caída del FEV₁ en mujeres^[17]. No todos los estudios en adultos observan el daño en la función pulmonar por

los contaminantes. Como ejemplo, el Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS-II) en un seguimiento a adultos de 20-44 años, de 20 ciudades europeas de 10 países, no encontró asociación entre la media anual de PM_{2,5} y nivel del FEV₁^[18].

La edad es probablemente un factor modificador del efecto de la polución sobre la salud respiratoria. Los niños son más vulnerables a los efectos adversos, ya que tienen mayor frecuencia respiratoria, un sistema inmune más inmaduro y el desarrollo continuo de sus pulmones^[19].

Implicación de la genética

La respuesta inmunológica e inflamatoria está regulada genéticamente. Variaciones en algunos de los genes que modulan la respuesta inflamatoria e inmunológica, como el factor de necrosis tumoral-alfa, el factor de crecimiento-beta o el *Toll-like receptor 4*, entre muchos otros, pueden hacer que algunos individuos sean más susceptibles a los efectos nocivos de los contaminantes atmosféricos^[20].

Por ejemplo, se ha observado que algunas variaciones genéticas en la vía del glutatión aumentan la susceptibilidad a las disminuciones de la función pulmonar relacionadas con la contaminación en los niños^[21]. La exposición a la contaminación del aire también puede afectar a procesos epigenéticos.

En varios estudios de cohortes, que analizaron muestras de sangre del cordón umbilical de recién nacidos, se observó que la exposición prenatal al NO₂ estaba asociada con la metilación del ADN en varios genes relacionados con las mitocondrias, así como en varios genes involucrados en las vías de defensa antioxidantes^[22].

Implicación del microbioma

Se ha demostrado que el microbioma respiratorio influye en las exacerbaciones de diversas enfermedades pulmonares crónicas y cada vez hay más pruebas que indican un papel en el desarrollo de dichas enfermedades.

Niveles elevados de algunos contaminantes pueden favorecer el crecimiento anómalo de algunas poblaciones de bacterias en el microbioma respiratorio; esto conlleva cambios en la actividad metabólica y condiciona un desequilibrio en el balance proinflamatorio del pulmón^[23].

Contaminación y asma

La contaminación es un factor de riesgo en el desarrollo de asma tanto en el periodo prenatal, como en el posnatal. Varios contaminantes del aire se han relacionado tanto en la génesis del asma como en la posibilidad de causar exacerbaciones.

La contaminación como factor de riesgo para el desarrollo de asma infantil

La exposición materna en el periodo prenatal a contaminantes ambientales (NO₂, SO₂ y PM₁₀), especialmente en el segundo trimestre, puede condicionar la aparición de sibilantes y asma en los niños. Varios estudios señalan que la contaminación puede ser causa de asma en la infancia. En este sentido, niveles elevados de contaminantes ambientales en escuelas cercanas a vías con alto tráfico rodado aumentan la probabilidad de que los niños presenten: síntomas respiratorios, disminución de la función pulmonar y diagnóstico médico de asma^[24]. La edad en la que el niño se expone a estos contaminantes parece ser relevante. Carlsten *et al.*^[24] observaron que niños con antecedentes de asma expuestos, aunque fuera a niveles bajos de PM_{2,5} presentaban más asma a los 7 años respecto a aquellos niños también de familias con antecedentes de asma que no están expuestos a estas partículas. El proyecto VIVA ha estudiado el efecto de la contaminación ambiental al nacer, a los 3-5 años y a los 7-10 años. De nuevo, la exposición específica a partículas PM_{2,5} durante el primer año de vida se relacionó con una mayor incidencia de asma entre los 3-5 años, mientras que, de forma general, vivir cerca de una gran vía de tráfico se relacionó con una mayor incidencia de asma a los 7-10 años^[25]. También resulta interesante el estudio de Anenberg *et al.*^[26] a partir de múltiples bases de datos de más de 55 países para evaluar el impacto global de la polución aérea en el asma. Estos autores han estimado que cada año, aproximadamente un millón de niños inician asma bronquial por estar expuestos a altas concentraciones de NO₂ y PM_{2,5} respectivamente.

La contaminación como factor de riesgo para el desarrollo del asma en el adulto

Existen pocos estudios que evalúen la posibilidad de que la contaminación ambiental cause asma en la población adulta. Además, en algunos casos, los resultados son contradictorios debido básicamente a la falta de medidas ambientales fiables y a la existencia

de factores confusores como pueden ser el hábito tabáquico, la obesidad o las exposiciones laborales. Al igual que ocurría con los niños, el riesgo de desarrollar asma en la edad adulta parece estar en relación con vivir más o menos cerca de una carretera con alto tráfico. En este sentido, se ha constatado que vivir a menos de 200 metros de una carretera mayor se asocia con la existencia de asma^[27]. Concretamente, individuos que a los 45 años no tenían asma y vivían a menos de 200 metros de una de estas carreteras tenían un riesgo superior de desarrollar asma a edades entre 50 y 53 años. Y resulta también interesante la evidencia que determinadas variantes genéticas (GSTT1 y GSTP1) de la glutatión S-transferasa (GST), que controlan enzimas involucrados en la regulación del estrés oxidativo, puedan modificar los efectos de vivir cerca de estas carreteras y por tanto la incidencia de asma en estos individuos.

Efecto de la contaminación en las agudizaciones de asma

La principal causa de mortalidad por asma son las agudizaciones, que a su vez son las responsables de las visitas a Servicios de Urgencias e ingresos hospitalarios. Por tanto, resulta prioritario tener en cuenta tanto los factores de riesgo de las agudizaciones como los relacionados con el individuo y los factores ambientales tales como alérgenos, infecciones y contaminación del aire. Múltiples estudios epidemiológicos señalan que la contaminación está asociada a las exacerbaciones de asma. Niveles elevados de PM, O₃, CO, SO₂ y NO₂ pueden precipitar la aparición de agudizaciones en todos los rangos de edad, asociándose además con mayor mortalidad^[28]. Las hospitalizaciones por agudizaciones de asma en población pediátrica presentan asociaciones más fuertes con el CO, NO₂, SO₂ y PM, mientras que en adultos son mayores las asociadas con el CO, NO₂ y SO₂^[29].

Contaminación y EPOC

En la población general, a largo plazo, la exposición a la contaminación del aire conduce a una disminución de la función pulmonar con el consiguiente mayor riesgo de EPOC. La exposición a PM afecta al desarrollo normal de la función pulmonar en los niños y acelera el declive fisiológico de la función pulmonar adulta.

La exposición a PM podría inducir cambios biológicos en el sistema respiratorio: incremento de la hiperreac-

tividad de las vías respiratorias, inducción del remodelado de la vía aérea, reducción de los mecanismos de defensa del sistema respiratorio e inducción de la liberación de mediadores inflamatorios y estrés oxidativo a nivel local y sistémico, lo que juega un papel importante en la lesión del tejido pulmonar y en un mayor riesgo de EPOC^[30].

La asociación entre mayores niveles de contaminación del aire medidos en la comunidad y un aumento en la mortalidad y hospitalizaciones relacionadas con la EPOC a corto plazo se ha confirmado mediante el análisis de datos relacionados con la salud incluidos los registros de ingresos hospitalarios y visitas a Emergencias en EE.UU., Asia y Europa. La mayoría de estudios realizados en este sentido se han llevado a cabo en las últimas dos décadas. En general, sugieren que los pacientes con EPOC experimentan una reducción en la función pulmonar, aumento de síntomas respiratorios nocturnos y mayor uso de broncodilatadores de rescate como resultado de exposiciones a corto plazo^[31]. Por tanto, la exposición a corto plazo a la contaminación del aire exterior actúa como desencadenante de exacerbaciones de EPOC que incrementan las visitas a Urgencias, los ingresos hospitalarios y la mortalidad^[32].

La alta incidencia de EPOC entre los no fumadores está en gran medida asociada con la CIH por la combustión de biomasa y a la exposición pasiva al humo del tabaco. La exposición crónica al humo de biomasa (y la exposición pasiva al humo del tabaco), es una de las principales causas de bronquitis en pacientes no fumadores de áreas rurales y supone más del 50% del total de los casos de la enfermedad en estas zonas. La CIH incluye exposición a PM y otros contaminantes que inducen múltiples respuestas en el aparato respiratorio. En viviendas mal ventiladas el humo puede producir concentraciones de partículas finas 100 veces superiores a las admisibles.

Contaminación e infecciones respiratorias

Se ha observado una asociación positiva entre la exposición a PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, SO₂ y CO con la neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis aguda y exacerbaciones de bronquiectasias.

Las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) son la principal causa de muerte infecciosa en niños menores de cinco años. Además de los factores ha-

bituales (vacunación, lactancia materna, exposición pasiva al humo del tabaco...), también intervienen la contaminación tanto ambiental (CA) como la del interior de los hogares (CIH).

El estudio publicado en *Lancet* (2017) sobre la carga global de enfermedad, señala que los factores de riesgo relacionados con la prevención de las ITRI fueron responsables del 65,2% de las muertes, de las cuales el 28,5% fueron atribuibles a la contaminación del interior de los hogares y el 17,5% a la contaminación ambiental por PM.

A pesar de observar una disminución de la mortalidad del 8,4% con la reducción de la exposición a la contaminación doméstica, el aumento de la exposición supuso un incremento de la mortalidad del 4,1%.

Neumonía adquirida de la comunidad (NAC)

La NAC es una enfermedad con gran impacto en la salud pública por su elevada morbilidad y mortalidad.

NAC: exposición aguda

Sabemos que la exposición a corto plazo a la contaminación ambiental (carbono negro, PM_{2,5}, PM₁₀, SO₂, O₃, NO₂ y CO) con la NAC, conlleva una mayor incidencia, mayor número de visitas extrahospitalarias y a Urgencias, ingresos hospitalarios, mayor gravedad y mortalidad, así como un aumento de los costes.

La mayor evidencia está en la asociación entre la exposición a corto plazo con las PM y los ingresos por neumonía, tanto en adultos como en niños. Los pacientes más vulnerables ante la exposición a PM_{2,5} y PM₁₀ durante los 5 días previos y el ingreso por neumonía, son varones mayores de 65 años y con enfermedades cardiovasculares previas^[33].

NAC: exposición crónica

La exposición a largo plazo a niveles elevados de NO₂ y PM_{2,5} se han asociado con ingresos hospitalarios por NAC. Además, la exposición al NO₂ puede dañar las células epiteliales, reducir el aclaramiento mucociliar provocando estrés oxidativo y mayor inflamación. Esto, superaría los mecanismos de defensa pudiendo aumentar la susceptibilidad a la infección bacteriana^[34].

Cáncer de pulmón (CP)

Alrededor del 15% de los casos de CP se presentan en no fumadores. Diversos contaminantes del AI son considerados carcinógenos.

El radón fue el primer agente ambiental identificado como causa de cáncer. El humo de combustibles de biomasa se ha asociado consistentemente con un incremento del riesgo de CP.

Estudios como el de Ruano-Ravina *et al.* realizado en Galicia^[35] han observado que la exposición a niveles de radón superiores a 148 Bq/m³ (considerado el umbral de tolerabilidad por la Agencia de Protección del Medio Ambiente) supone un incremento del riesgo del 34% e incremento del riesgo relativo del 6,6, respectivamente de morir por CP.

La exposición a partículas finas ha demostrado asociaciones entre la contaminación ambiental de partículas finas y riesgos elevados de mortalidad por cáncer pulmonar y enfermedad cardiopulmonar. Cada elevación de 10 µg/m³ en las concentraciones ambientales promedio de PM_{2,5} a largo plazo se asoció con un aumento de aproximadamente el 4%, 6% y 8% en el riesgo de mortalidad por todas las causas, cardiopulmonar y cáncer de pulmón, respectivamente.

En conclusión, los resultados de este estudio proporcionan la evidencia más sólida hasta la fecha de que la exposición a largo plazo a la contaminación del aire por partículas finas común en muchas áreas metropolitanas es un factor de riesgo importante para la mortalidad cardiopulmonar. Además, la gran cohorte y el seguimiento extendido han brindado una oportunidad sin precedentes para evaluar las asociaciones entre la contaminación del aire y la mortalidad por cáncer de pulmón.

La exposición elevada a la contaminación del aire por partículas finas se ha asociado con aumentos significativos en la mortalidad por cáncer de pulmón. Aunque los efectos potenciales de otros factores no explicados no pueden excluirse con certeza, existe una clara asociación entre la contaminación del aire por partículas finas y la mortalidad por cáncer de pulmón, así como la mortalidad cardiopulmonar.

Conclusiones

La contaminación del aire urbano se reconoce cada vez más como un grave peligro para la salud públi-

ca. Cada vez disponemos de más evidencia científica que señala que la contaminación del aire parece ser un factor de riesgo común para el desarrollo de diversas enfermedades pulmonares crónicas, raras o frecuentes, en el período prenatal y postnatal tanto en niños como en adultos.

Además, los efectos adversos en el sistema respiratorio se han observado a concentraciones por debajo de los estándares ambientales.

La única forma de limitar el impacto de la contaminación del aire en el desarrollo de enfermedades crónicas es mejorar nuestra calidad del aire, mediante estrategias de control y normativas legislativas más estrictas, además de la involucración de toda la sociedad en su conjunto.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] WHO. (<http://www.who.int/topics/en/>). Health topics: Air Pollution. Switzerland:1948-2016 (updated 2016 Sept 27; cited 2016 Nov.4). Available from: www.who.int/topics/air_pollution/en/
- [2] Aaron J Cohen, Michel Braver, Richard Bunet, et al Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. The Lancet 2017 May 13;389(10082):1907-1918.
- [3] Ortiz C, Linares C, Carmona R, Díaz J. Evaluation of short-term mortality attributable to particulate matter pollution in Spain. Environ Pollut. 2017 May;224:541-551.
- [4] Gibson G, Loddikenkemper R, Lundaback B. et al. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. European Respiratory Society Outdoor Environment. Eur Respir J 2013;42:559-63.
- [5] Carazo L, Fernández R, González-Barcala FJ. Contaminación del aire interior y su impacto en la patología respiratoria. Arch Bronconeumol. 2013;49(1):22-27.
- [6] Guías de Calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización mundial 2005. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle>
- [7] Who Global Air Quality Guidelines. Particular matter (PM_{2,5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. ISBN 978-92-4-0034211.
- [8] Díaz et al. Impacto de la contaminación atmosférica sobre la contaminación diaria a corto plazo en España. Rev Salud Ambient. 2018;18(2):120-136.
- [9] Greenwell LL, Moreno T, Jones TP, Richards RJ (2002). Particle induced oxidative damage is ameliorated by pul-

- monary antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine* 32:898-905.
- [10] Valavanidis A, Fiotakis K, Bakeas E, Vlahogianni T. Electron paramagnetic resonance study of the generation of reactive oxygen species catalysed by transition metals and quinoid redox cycling by inhalable ambient particulate matter. *Redox Report* 2005;10:37-51.
- [11] Xing YF, Xu YH, Shi MH, Lian YX. The impact of PM_{2.5} on the human respiratory system. *Journal of Thoracic Disease* 2016;1:E69-E74.
- [12] Xing WJ, Kong FJ, Li GW, Qiao K, Zhang WH, Zhang L, Bai SZ, Xi YH, Tian Y, Ren H, Wu LY, Wang R, Xu CQ. Calcium-sensing receptors induce apoptosis during simulated ischaemia-reperfusion in Buffalo rat liver cells. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 201;38:605-612.
- [13] Pinkerton KE, Green FH, Saiki C, et al. Distribution of particulate matter and tissue remodeling in the human lung. *Environ Health Perspect* 2000;108(11):1063-1069.
- [14] Kampa M and Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environmental Pollution* 2008;151:362-367.
- [15] Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, et al. Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. *Lancet* 2007;369(9561):571-577.
- [16] Forbes LJ, Kapetakis V, Rudnicka AR, et al. Chronic exposure to outdoor air pollution and lung function in adults. *Thorax* 2009;64:657-663.
- [17] Franco Suglia S, Gryparis A, Schwartz J, et al. Association between traffic-related black carbon exposure and lung function among urban women. *Environ Health Perspect* 2008;116:1333-1337.
- [18] Gotschi T, Sunyer J, Chinn S, et al. Air pollution and lung function in the European Community Respiratory Health Survey. *Int J Epidemiol*. 2008;37:1349-1358.
- [19] Buka I, Koranteng S, Osornio- Vargas AR. The effects of air pollution on the health of children. *Paediatrics and Child Health* 2006;11:513-516.
- [20] Vawda S, Mansour R, Takeda A, et al. Associations between inflammatory and immune response genes and adverse respiratory outcomes following exposure to outdoor air pollution: a HuGE systematic review. *Am J Epidemiol*. 2014;179(4):432-442.
- [21] Breton CV, Salam MT, Vora H, Gauderman WJ, Gilliland FD. Genetic variation in the glutathione synthesis pathway, air pollution, and children's lung function growth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(2):243-248.
- [22] Gruzdeva O, Xu CJ, Breton CV, et al. Epigenome-wide meta-analysis of methylation in children related to prenatal NO₂ air pollution exposure. *Environ Health Perspect*. 2017;125(1):104-110.
- [23] Adar SD, Huffnagle GB, Curtis JL. The respiratory microbiome: an underappreciated player in the human response to inhaled pollutants? *Ann Epidemiol*. 2016;26:355-359.
- [24] Carlsten C, Dybuncio A, Becker A et al. Traffic-related air pollution and incident asthma in high-risk birth cohort. *Occup. Environ. Med* 2011;8:291-295.
- [25] Rice MB, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA et al. Lifetime air pollution exposure and asthma in a pediatric birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1932-4.
- [26] Anenberg SC, Hence DK, Tinney V et al. Estimates of the global burden of ambient PM_{2.5}, ozone and NO₂ on asthma incidence and emergency room visits. *Environ Health Perspect*. 2018;126:107004.
- [27] Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J*. 2017;50_1602357.
- [28] Liu Y, Pan J, Shi C, et al. Short-term exposure to ambient Air Pollution and Asthma Mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200:24-32.
- [29] Zheng XY, Ding H, Jiang LN et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2015;10:e0138146.
- [30] Song Q, Christiani DC, Xiaorong Wang, Ren J. The global contribution of outdoor air pollution to the incidence, prevalence, mortality and hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Nov 14;11(11):11822-32. doi: 10.3390/ijerph11111822. PMID: 25405599; PMCID: PMC4245645.
- [31] GBD 2017 Causes of death collaborators. Global, regional and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1736-88.
- [32] Bruce, N&Smith, K.R. WHO Indoor Air Quality Guidelines: Household Fuel Combustion-Review: Health effects of household air pollution exposure (2014).
- [33] Vodonos A, Kloog I, Boehm L, Novack V. The impact of exposure to particulate air pollution from non-anthropogenic sources on hospital admissions due to pneumonia. *Eur Respir J* 2016;48:1791-1794.
- [34] Goeminne CP, Cox B, Finch S, Loeblinger MR, Bedi P, Hill AT, et al. The impact of acute air pollution fluctuations on bronchiectasis pulmonary exacerbation. A case-crossover analysis. *ERJ* 2018; doi: 10.1183/13993003.02557-2017.
- [35] A. Ruano-Ravina, M.C. Rodríguez, S. Cerdeira-Caramés, J.M. Barros-Dios Residential radon and lung cancer. *Epidemiology*, 20 (2009), pp. 155-156.

Impacto del consumo de tabaco en la respuesta del sistema inmune

MÓNICA RENUNCIO GARCÍA
DZMITRY MIKHALKOVICH
MARCOS LÓPEZ HOYOS

RESUMEN

El consumo de tabaco es uno de los hábitos tóxicos más frecuentes en la población. Muchos de los riesgos que supone el consumo de tabaco son bien conocidos, en particular aquellos que incluyen daño pulmonar y cardiovascular. El humo del tabaco favorece que las células del sistema inmunitario innato y adaptativo secreten citocinas y mediadores inflamatorios responsables de la lesión tisular. Además, el humo del tabaco produce cambios en la cantidad y el fenotipo de muchas de estas células, alterando su funcionalidad y reduciendo la capacidad de actuar frente a agentes patógenos. No obstante, los resultados son contradictorios en gran medida. Por tanto, parece que el microambiente tisular, los diferentes componentes del tabaco y la gran variedad de enfermedades en las que su consumo tiene impacto pueden ser claves en el desarrollo de una respuesta que bien puede activar o deprimir el sistema inmunitario.

Palabras Clave: tabaco, humo, inmunidad innata, inmunidad adaptativa, rutas de señalización.

Mónica Renuncio García^{1,2}
Dzmitry Mikhalkovich¹
Marcos López Hoyos^{1,2,3}

¹ Servicio de Inmunología,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander, Cantabria, España.

² Grupo de Inmunopatología,
Instituto de Investigación Marqués de
Valdecilla-IDIVAL,
Santander, Cantabria, España.

³ Área de Inmunología.
Departamento de Biología Molecular,
Universidad de Cantabria,
Santander, Cantabria, España.

monica.renuncio@scsalud.es
dzmitry.mikhalkovich@scsalud.es
marcos.lopez@scsalud.es

Introducción

Diferentes estudios científicos han demostrado que el humo del tabaco afecta tanto a la respuesta inmunitaria innata como a la adaptativa y tiene efectos duales en la regulación de la inmunidad, ya sea atenuando la capacidad de defensa del sistema inmunitario o empeorando las respuestas inmunitarias frente a sustancias patógenas. Estos estudios se han realizado en el contexto de diferentes enfermedades inflamatorias crónicas, incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, la artritis reumatoide (AR), la psoriasis y la esclerosis múltiple (EM), entre otras^[1-3].

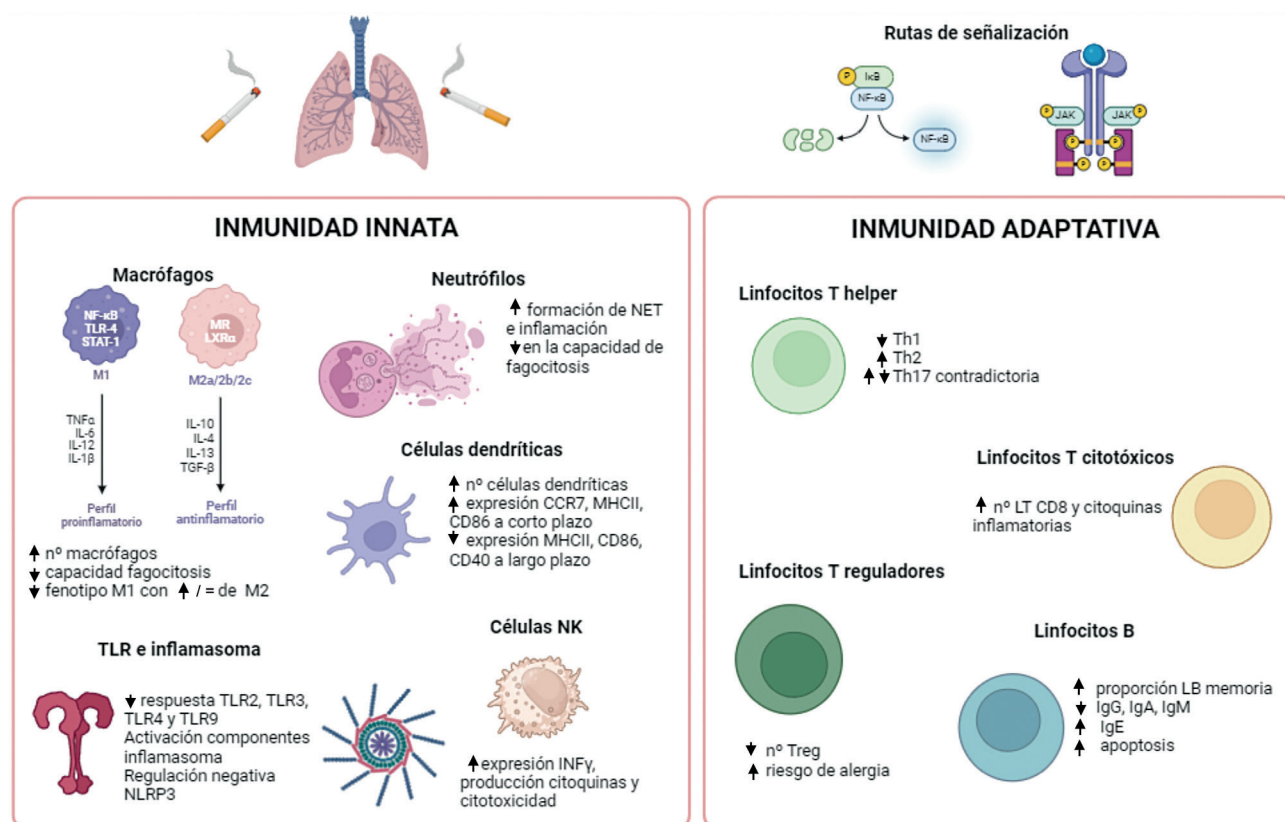
Las diferentes sustancias que componen el tabaco comienzan a reaccionar con el sistema inmunológico en las superficies mucosas que recubren la cavidad bucal, los senos nasales y las vías respiratorias. Es

por ello que la inflamación, la peroxidación lipídica, las vías celulares sensibles a la oxidación y la destrucción del ADN son procesos patológicos clave desencadenados por el tabaquismo^[2,4]. Estos estímulos pueden desencadenar la activación, expansión y secreción de mediadores inflamatorios de las células inmunitarias, lo que a su vez conduce al reclutamiento crónico de células inmunitarias y a la inflamación^[2].

Por tanto, muchas de las consecuencias adversas del tabaquismo crónico podrían explicarse por sus efectos sobre el sistema inmunológico debido a la activación y liberación de células inflamatorias en la circulación y al aumento de mediadores inflamatorios circulantes, como proteínas de fase aguda y citocinas proinflamatorias. A lo largo de esta revisión vamos a tratar de explicar cómo el tabaco afecta a cada una de las células y componentes del sistema inmunitario (Figura 1).

Figura 1.

Esquema resumen del impacto del consumo de tabaco en los componentes de la inmunidad innata y adaptativa. Imagen realizada mediante Biorender



Inmunidad innata

Cada vez hay más pruebas que indican la asociación positiva del tabaquismo con una anomalía de las respuestas inmunitarias innatas, aunque los mecanismos potenciales aún no se conocen bien (Figura 1). Kearley *et al.* descubrieron que la exposición al humo del tabaco elevaba la liberación de la alarmina IL-33 de las células epiteliales y alteraba la expresión del receptor ST2 (también conocido como IL-1RL1) afin de IL-33 en diferentes células inmunes^[5]. Además, informaron de que la exposición al humo del tabaco aumentaba la expresión de ST2 en los macrófagos y las células NK, pero la disminuía en las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2). Esto contribuye a facilitar una respuesta proinflamatoria exagerada alternativa dependiente de IL-33, que, en caso de patologías como la EPOC, tiene como consecuencia la exacerbación de la enfermedad^[5,6]. En este contexto, vamos a tratar de describir cómo se comportan cada uno de los componentes del sistema inmunitario innato frente al consumo de tabaco.

Macrófagos

Los macrófagos desempeñan un papel importante en la defensa innata del huésped contra contaminantes y la eliminación de agentes microbianos, debido a su capacidad para reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y promover su fagocitosis. La cantidad de macrófagos alveolares aumenta con la exposición al humo del tabaco, lo que lleva a su activación y producción de especies reactivas de oxígeno y mediadores inflamatorios^[7]. A pesar del aumento de la actividad, la capacidad de los macrófagos para detectar los PAMP, fagocitar y matar a los microbios se puede ver reducida por el consumo de tabaco ya que al interactuar con el humo del tabaco sufren modificaciones en las proteínas de la matriz extracelular, lo que reduce drásticamente su capacidad para fagocitar neutrófilos apoptóticos^[8].

Generalmente, los macrófagos constan de dos fenotipos. Los macrófagos M1 producen citocinas proinflamatorias como TNF α , IL-6 e IL-12, mientras que los macrófagos M2 producen moléculas antiinflamatorias como la IL-10 y TGF β ^[9]. Por tanto, la producción diferencial de citocinas hacia un perfil proinflamatorio o inflamatorio es una característica clave de los macrófagos. Se ha descrito que con el consumo los niveles de macrófagos M1 disminuyen, mientras que los macrófagos M2 no sufren cambios o incluso aumentan^[10]. Sin embargo, algunas citocinas presentan excepciones ya que se ha informado de que la exposición al ta-

baco está asociada con la liberación elevada de IL-8/CXCL8 por parte de los macrófagos alveolares, lo que indicaría un perfil proinflamatorio^[9].

En conjunto, estos estudios sugieren que la respuesta inflamatoria generada por los macrófagos alveolares de los fumadores es significativamente diferente a la de los no fumadores, lo que eventualmente altera la función inmune de estas células. No obstante, se necesitan más estudios para comprender completamente los impactos del tabaquismo en la función de los macrófagos^[6]. Además, no está del todo bien caracterizada la capacidad inductora de un fenotipo M1, más inflamatorio, o M2, más antiinflamatorio, de los macrófagos.

Neutrófilos

Los neutrófilos son las células inflamatorias responsables de la primera línea de defensa frente a patógenos, con una gran capacidad bactericida, y contribuyen significativamente a la fagocitosis y la eliminación de microbios de los pulmones. La función de los neutrófilos en los fumadores, al igual que la de los macrófagos, está alterada en comparación con los no fumadores, lo que puede comprometer aún más las defensas del huésped.

Las trampas extracelulares de neutrófilo (NET) son estructuras en forma de red compuestas de ADN y proteínas granulares que el neutrófilo libera al espacio extracelular en respuesta a diferentes estímulos. La formación de NET tras la exposición al humo del tabaco depende de la actividad de la NADPH oxidasa y de las especies reactivas de oxígeno, lo que muestra que el estrés oxidativo puede ser un mecanismo importante mediante el cual se induce la formación de NET^[11]. Varios estudios han confirmado que la formación de NET aumenta significativamente en las vías respiratorias de los pacientes con EPOC así como que el tabaco contribuye a la formación de NET y a la inflamación de las vías respiratorias tanto en modelos murinos como en humanos^[11].

La exposición al humo del tabaco hace que los neutrófilos pierdan su capacidad de generar la explosión respiratoria en el fagolisosoma ante productos tóxicos. Este hecho se pone de manifiesto al incubarse neutrófilos de sujetos sanos no fumadores con nicotina, viéndose comprometida la capacidad de fagocitosis^[12]. En conjunto estos efectos hacen que estas células sean menos efectivas contra las bacterias y más nocivas para los tejidos circundantes, deteriorando así su capacidad para eliminar bacterias y otros microbios.

Por otro lado, la asociación del tabaquismo con el asma neutrofílica y una inferior función pulmonar se ha demostrado en algunos estudios recientes. Turan *et al.* demostraron que los pacientes con inflamación neutrofílica y un FEV₁ bajo fumaban con mayor frecuencia en comparación con los otros fenotipos^[15]. Además, estos pacientes también tenían el porcentaje más bajo de macrófagos IL10+ antiinflamatorios de todos los subgrupos del estudio y dentro de este grupo, los fumadores parecían tener la menor cantidad de estos macrófagos en comparación con los no fumadores. Por tanto, se ha demostrado cómo el consumo de tabaco promueve el asma no-T2 neutrofílica, con reducción además de los macrófagos M2 reguladores y secretadores de IL-10.

En conjunto, estos efectos hacen que los neutrófilos sean menos efectivos en la defensa frente a sustancias ajenas al cuerpo, deteriorando así su capacidad para eliminar bacterias y otros microbios.

Células dendríticas

Las células dendríticas (CD) se consideran las células presentadoras de antígenos (APC) profesionales, cuya función es necesaria para el inicio de respuestas inmunitarias mediadas por células. Las CD migran de la circulación hacia las superficies pulmonares epiteliales donde pueden reconocer a los antígenos extraños.

El humo del tabaco altera el número, la distribución y el desarrollo de las CD. Se ha descrito que el tabaquismo activo causa un aumento en el número de CD en el parénquima alveolar humano. Asimismo, el consumo de tabaco a corto plazo regula positivamente la expresión de CCR7, MHCII y CD86, y promueve significativamente el tráfico y las respuestas de las CD de las vías respiratorias, facilitando la inflamación de éstas^[14]. Por tanto, fumar posiblemente agrave la inflamación de las vías respiratorias al aumentar tanto el número como la función de las CD en humanos y ratones^[6].

En cambio, se ha visto que la exposición al humo del tabaco a largo plazo puede suprimir el desarrollo de CD funcionales. Esta supresión se demostró mediante una disminución en la expresión de CD11c/MHCII, CD83, CD86 y CD40, la producción de citocinas y la capacidad de estimular los linfocitos T. Además, en modelos murinos, la exposición al tabaco suprimió significativamente la función de endocitosis de las CD, sin alterarse la viabilidad de éstas^[15]. En estudios en pacientes con EPOC, la prevalencia de CD maduras (CD83+) y CD migratorias (CCR7+) disminuyó,

mientras que el porcentaje de CD inmaduras (CD1a+) aumentó en los tejidos pulmonares de pacientes con EPOC en comparación con los no fumadores sanos^[6].

En conclusión, el tabaco afecta significativamente al desarrollo y la función de las CD. Sin embargo, los hallazgos sobre los impactos del humo del cigarrillo en las CD son contradictorios dado que fumar puede suprimir o promover el desarrollo y la función de las CD tanto en humanos como en modelos murinos, probablemente dependiendo del tiempo de exposición y de la concentración.

Células NK

Las células NK son células inmunitarias innatas que desempeñan un papel importante en la defensa del huésped contra virus y tumores, afecciones que están representadas con gran frecuencia entre los fumadores^[16]. Motz *et al.* evaluaron las influencias del tabaquismo en las células NK en ratones con EPOC y revelaron que la exposición al humo del tabaco promovía la expresión de IFN- γ y CD107a en las células NK tras la estimulación y aumentaba la producción de citocinas y la citotoxicidad de las células NK^[17]. Además, no encontraron cambios significativos en el número de células NK pulmonares después de una exposición de 6 meses al humo del tabaco en un modelo de ratón con EPOC^[16].

En cambio, en otro estudio se reveló una tendencia hacia un mayor número de células NK de pulmón en ratones expuestos al humo del tabaco en comparación con ratones no expuestos con proporciones significativamente mayores de células NK CD69+^[18].

En resumen, las influencias reales del tabaquismo sobre las células NK pueden variar, dependiendo de las condiciones patológicas diferenciales o de la enfermedad y de los diferentes marcadores de superficie del fenotipo y función de las células NK^[6].

Toll-like receptors (TLR)

Los TLR son una clase de proteínas que desempeñan un papel esencial en el sistema inmunológico innato. Son receptores que especialmente se expresan en células inmunes innatas, incluidos macrófagos y células dendríticas, y reconocen a moléculas estructuralmente conservadas derivadas de patógenos, formando parte de los receptores de reconocimiento de patrones moleculares. En un estudio reciente, la exposición al humo del tabaco bloqueó las respuestas TLR2, TLR4

y TLR9. Mientras que la señalización de TLR4 utiliza las vías dependientes e independientes del factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88), TLR2 y TLR9 utilizan sólo la vía dependiente de MyD88, lo que indica que este bloqueo se debe a diferentes mecanismos^[19].

Por otro lado, otro estudio abordó el tabaquismo en madres gestantes y demostró que reducía la capacidad de respuesta de los TLR (TLR2, TLR3, TLR4 y TLR9) de las células de la sangre del cordón umbilical de los bebés en comparación con los grupos de no fumadores, lo que posiblemente aumentaba el riesgo de infecciones respiratorias y asma^[6].

En conjunto, es probable que fumar cigarrillos exacerbe las respuestas inflamatorias pero atenúe las defensas inmunes contra las infecciones al regular la señalización de los TLR.

Inflamasoma

El inflamasoma es un complejo multiproteico citosólico que se forma en respuesta a estímulos de distinta naturaleza. Su activación desencadena la vía de señalización de caspasas con la secreción posterior de citocinas proinflamatorias como la IL-1 α , IL-1 β e IL-18, favoreciendo y perpetuando la inflamación. Según algunos autores, el humo del tabaco activa los componentes del inflamasoma e induce el flujo de células inflamatorias hacia el epitelio de las vías respiratorias y el tejido pulmonar, resultando en un estado de inflamación prolongada y daño. Por tanto, modular el componente NLRP3 del inflamasoma podría reducir la inflamación inducida por el humo, la producción de moco y la muerte celular programada de causa inflamatoria, una de las claves de la patogénesis de EPOC, lo que podría ser crucial en el remodelado de la vía aérea^[20].

Por el contrario, otros autores han demostrado que el humo del tabaco regula negativamente la proteína NLRP3 a través de la vía ubiquitina-proteasoma produciendo la fagocitosis por parte de los macrófagos^[9]. De este modo, los resultados podrían sugerir que los efectos del consumo del tabaco sobre NLRP3 dependen, en gran parte, del estado inmunológico individual, muy heterogéneo en pacientes con EPOC.

Inmunidad adaptativa

Al igual que ocurre en la inmunidad innata, el consumo continuado de tabaco tiene un efecto directo e indirecto sobre las respuestas inmunes adaptativas

humorales y celulares (Figura 1), con la participación de las células B y T, incluidas las *T-helper* (Th) Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras (Treg)^[7].

Se ha descrito que el microambiente presente en los pulmones puede controlar la presentación antigénica y la diferenciación de las células T a subtipos efectores o reguladores. En el pulmón, el humo del tabaco induce estrés oxidativo, desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes y respuestas proinflamatorias que provocan modificaciones posttraduccionales que pueden controlar la presentación de antígenos, la maduración de células T y B y desencadenar la activación de células T potencialmente autorreactivas, como se ha descrito en el caso de la artritis reumatoide^[21].

Linfocitos *T-helper*

Las citocinas producidas por monocitos, macrófagos, neutrófilos y las CD durante las respuestas inmunes innatas impulsan la diferenciación de células T CD4+ vírgenes en subtipos Th1, Th2, Th17 o Treg. Por ejemplo, la interleucina (IL) IL-12, una citocina inflamatoria producida por células inmunes innatas en respuesta a diversos estímulos, induce la diferenciación de células T vírgenes en células Th1 que producen interferón gamma (IFN- γ), mientras que la IL-4 induce diferenciación Th2. Al mismo tiempo, IL-6 y TGF- β impulsan la diferenciación de las células Th17, y la IL-2 y TGF- β favorecen la generación de células T reguladoras (Treg)^[22].

El consumo de tabaco puede tener un efecto inhibitor sobre la capacidad de las CD para activar la respuesta de las células T específicas de antígeno, lo que puede suprimir ciertas respuestas Th1 y Th17, al tiempo que promueve la inflamación Th2^[23]. Este hecho se pone de manifiesto, por ejemplo, por la exposición al humo del tabaco durante el período posnatal temprano, produciéndose un desequilibrio Th1 y Th2 y una mayor susceptibilidad a infecciones del tracto respiratorio inferior^[24].

Los mecanismos por los cuales el humo del tabaco induce la respuesta inflamatoria Th2 no están completamente dilucidados, aunque pueden incluir la activación alterada y presentación de antígenos por parte de células inmunes innatas, la inducción de citocinas que promueven la diferenciación Th2 e inhibición de Th1, o podrían deberse a un efecto directo sobre las células T.

Pese a ello, algunos estudios son contradictorios y no se ha demostrado de manera concluyente si el humo del tabaco podría estimular respuestas inflamatorias

Th17 o por el contrario, suprimirlas. En modelos animales se demostró que la inflamación y la inducción de enfermedades autoinmunes relacionadas con el tabaquismo estaban asociadas activamente con las células Th17. Se encontró un aumento en la población de células Th17 y la regulación positiva de citocinas asociadas (IL-17A, IL-23 e IL-6) en el tejido pulmonar y la sangre periférica de ratones con EPOC inducida por la exposición crónica al humo del tabaco^[25].

Linfocitos T citotóxicos

Por otro lado, las células T CD8⁺ son un subgrupo de células T conocidas como linfocitos T citotóxicos (CTL) y desempeñan un papel importante en la defensa inmune del huésped al identificar y destruir células con moléculas MHC de clase I que presentan antígenos endógenos. En sujetos sanos y pacientes con EPOC, se notificó que la exposición de las células T CD8⁺ al humo del tabaco resulta en la activación y producción de citocinas inflamatorias, incluidas IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF α e IFN- γ ^[26]. Otras investigaciones han revelado que los fumadores con y sin EPOC tenían más células T CD8⁺ activadas y citotóxicas (CD27-CD45RA⁺) en la sangre periférica que los no fumadores, favoreciendo una mayor actividad del sistema inmune^[27]. No obstante, el efecto del tabaco sobre las células T CD8⁺ puede variar dependiendo del microambiente tisular.

Linfocitos T reguladores

En cuanto a las células T reguladoras (Treg), que desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y la tolerancia a través de su capacidad inmunosupresora, las investigaciones epidemiológicas han revelado que la exposición al humo del tabaco está asociada con el desequilibrio de las células Treg con una regulación negativa significativa de las células Treg CD4⁺CD25⁺ en el lavado broncoalveolar de pacientes con EPOC en comparación con fumadores sanos^[28]. Además, la exposición activa o pasiva al humo del tabaco durante la gestación contribuyó a reducir el número de Treg en la sangre del cordón umbilical, lo que resultó en un mayor riesgo de dermatitis atópica neonatal y alergia alimentaria^[29].

Linfocitos B

El humo del tabaco puede inducir una distribución anormal de las células B y cambios funcionales en las respuestas de las células B que pueden ser depen-

dientes o independientes de las células T. El tabaco origina como resultado porcentajes más altos de células B de memoria totales, así como de células B de memoria con cambio de isotipo en la sangre periférica y de células B de memoria IgG⁺ en el pulmón^[30].

Además, el humo del tabaco puede inducir cambios funcionales anormales en las respuestas de las células B. Un estudio en población fumadora exhibió un nivel elevado de IgE circulante, lo que llevó al desarrollo potencial de enfermedades alérgicas y asma. Además, los análisis de inmunoglobulinas demostraron una disminución de la producción de IgA, IgG e IgM en el grupo fumador^[31]. El humo del tabaco puede inducir la expresión del receptor Fas (CD95), una proteína transmembrana que induce la muerte celular programada en las células de la sangre periférica en general y en las células B en particular. Esta mayor sensibilidad a las señales apoptóticas podría empeorar los mecanismos de eliminación de materiales apoptóticos en personas con riesgo de enfermedades autoinmunes^[32].

En resumen, los estudios han generado datos que muestran que el tabaco aumenta la frecuencia de las células B de memoria y la producción de IgE, a la vez que favorece la apoptosis celular y disminuye la producción de IgA, IgG e IgM en los fumadores. Por tanto, la hipogammaglobulinemia asociada al consumo crónico de tabaco es una causa frecuente de sospecha de inmunodeficiencia humoral secundaria.

Rutas de señalización implicadas en inflamación producida por tabaco

Las bases moleculares detrás de los eventos inducidos por el tabaco en las células inmunes tanto innatas como adaptativas aún no están claras; sin embargo, se han propuesto diversos mecanismos para explicar el vínculo etiológico entre el humo del tabaco y diversas enfermedades inflamatorias. Uno de los principales mecanismos patológicos es la activación de la vía de señalización de NF- κ B, que incluye el inhibidor de la activación de la quinasa NF- κ B (IKK) y la fosforilación y degradación de I κ B, permitiendo la translocación de NF- κ B al núcleo dando lugar a una transcripción inducida de diferentes genes implicados en las respuestas inflamatorias en respuesta al humo del cigarrillo, como el TNF- α , la IL-8 y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima implicada en las respuestas inflamatorias.

Se ha descrito que el tabaco suprime las respuestas de IFN tipo I y II a través de varios mecanismos. Tras la interacción de IFN α con su receptor de IFN, se fosfo-

rilan JAK1 y TYK2, que luego fosforilan STAT1 y STAT2 para permitir la heterodimerización^[33].

El heterodímero se transloca al núcleo y se une a las proteínas nucleares p48/IRF-9 para formar el complejo ISGF-3, que se une al elemento de respuesta estimulado por interferón en los promotores de genes estimulados por IFN α para inducir su expresión. El humo del tabaco puede regular positivamente la actividad catalítica de las serina/treonina fosfatasa, inhibir el IRF-3 o reducir la fosforilación de STAT1. Con la señalización por medio del IFN de tipo II, el tabaco puede disminuir la expresión de IFN- γ R, lo que disminuye la fosforilación de STAT1^[33].

Por el contrario, STAT3 es inducido por el humo del tabaco como respuesta protectora. En el pulmón, el humo del cigarrillo activa STAT3 para regular respuestas inflamatorias, proteolíticas y apoptóticas clave. Al mismo tiempo, STAT3 modula la respuesta antiinflamatoria aumentando la expresión de SOCS3 e IL-10 para prevenir lesiones tisulares.

Cuando falta STAT3, como en los ratones Stat3^{-/-}, la exposición al humo mejora las respuestas inflamatorias, proteolíticas y apoptóticas, pero con una respuesta antiinflamatoria deficiente que resulta en lesión tisular^[33].

Conclusión

El humo del tabaco tiene graves efectos en la salud de las personas en todo el mundo. La exposición al humo del tabaco altera las respuestas inmunitarias, ya sea afectando directamente a las células del sistema inmunitario innato y adaptativo, o atenuando el reconocimiento y la respuesta frente a los antígenos patógenos, aumentando la susceptibilidad a la infección a la vez que induce los cambios inflamatorios relacionados con una amplia gama de enfermedades. En particular, el efecto sobre las respuestas innatas se pierde rápidamente después de dejar de fumar, mientras que su efecto sobre las respuestas adaptativas persiste mucho después de que los individuos dejan de fumar y se asocia con la memoria epigenética. Sin embargo, el mecanismo por el cual la exposición al humo del tabaco compromete las respuestas inmunitarias no se comprende completamente.

Durante esta revisión hemos resumido parte de la evidencia experimental sobre el tabaco y su capacidad para influir en la función de las células del sistema inmune innato y adaptativo y, por consiguiente, modu-

lar la respuesta inmune que puede tener importancia en las enfermedades inflamatorias crónicas (Figura 1).

El hábito tabáquico es uno de los factores de riesgo mejor descritos para la incidencia y progresión de las enfermedades del sistema respiratorio. Sin embargo, debido a la complejidad de los componentes del tabaco, el mecanismo por el cual se relaciona la alteración de la respuesta inmune y patología pulmonar aún no se ha elucidado por completo. Desde el punto de vista clínico, el abandono del tabaquismo está relacionado con un beneficio evidente en las personas con EPOC y debería ser una intervención temprana.

Estudios recientemente publicados han avanzado nuestra comprensión sobre el impacto del tabaco en la etiopatogenia de la inflamación de las vías aéreas, donde se produce la interacción de los componentes del humo con el sistema inmunológico y el microambiente pulmonar, resultando en la inflamación vascular, cambios en la respuesta al tratamiento farmacológico y, por último, en modificaciones epigenéticas. Investigaciones adicionales de estas interacciones proporcionarán una mejor comprensión del funcionamiento del sistema inmune y pueden revelar nuevas estrategias terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Gonçalves RB, Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati MZ, Da Silva JS, et al. Impact of smoking on inflammation: Overview of molecular mechanisms. Vol. 60, *Inflammation Research*. 2011. p. 409-24.
- [2] Perricone C, Versini M, Ben-Ami D, Gertel S, Watad A, Sengel MJ, et al. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. Vol. 15, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2016. p. 354-74.
- [3] Torii K, Saito C, Furuhashi T, Nishioka A, Shintani Y, Kawashima K, et al. Tobacco smoke is related to Th17 generation with clinical implications for psoriasis patients. Vol. 20, *Experimental Dermatology*. 2011. p. 371-3.
- [4] Rom O, Avezov K, Aizenbud D, Reznick AZ. Cigarette smoking and inflammation revisited. Vol. 187, *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2013. p. 5-10.
- [5] Kearley J, Silver JS, Sanden C, Liu Z, Berlin AA, White N, et al. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection. *Immunity*. 2015 Mar 17;42(3):566-79.
- [6] Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget*.

2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
7. Alrouji M, Manouchehrinia A, Gran B, Constantinescu CS. Effects of cigarette smoke on immunity, neuroinflammation and multiple sclerosis. Vol. 329, *Journal of Neuroimmunology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 24-34.
8. Asare PF, Hurtado PR, Tran HB, Perkins GB, Roscioli E, Hodge S. Reduction in Rubicon by cigarette smoke is associated with impaired phagocytosis and occurs through lysosomal degradation pathway. Vol. 23, *Clinical and Experimental Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 4041-55.
9. Feng H, Zheng R. Cigarette smoke prevents M1 polarization of alveolar macrophages by suppressing NLRP3. *Life Sci*. 2023 Aug 15;327.
10. da Silva CO, Gicquel T, Daniel Y, Bártholo T, Vène E, Loyer P, et al. Alteration of immunophenotype of human macrophages and monocytes after exposure to cigarette smoke. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
11. Zou Y, Chen X, He B, Xiao J, Yu Q, Xie B, et al. Neutrophil extracellular traps induced by cigarette smoke contribute to airway inflammation in mice. *Exp Cell Res*. 2020 Apr 1;389(1).
12. White PC, Hirschfeld J, Milward MR, Cooper PR, Wright HJ, Matthews JB, et al. Cigarette smoke modifies neutrophil chemotaxis, neutrophil extracellular trap formation and inflammatory response-related gene expression. *J Periodontal Res*. 2018 Aug 1;53(4):525-35.
13. Turan N, van der Veen TA, Draijer C, Fattahi F, ten Hacken NH, Timens W, et al. Neutrophilic Asthma Is Associated With Smoking, High Numbers of IRF5+, and Low Numbers of IL10+ Macrophages. *Frontiers in Allergy*. 2021;2.
14. Danov O, Wolff M, Bartel S, Böhlen S, Obernolte H, Wronski S, et al. Cigarette Smoke Affects Dendritic Cell Populations, Epithelial Barrier Function, and the Immune Response to Viral Infection With H1N1. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Nov 6;7.
15. Givi ME, Folkerts G, Wagenaar GTM, Redegeld FA, Mortaz E. Cigarette smoke differentially modulates dendritic cell maturation and function in time. *Respir Res*. 2015 Oct 24;16(1).
16. Rao Y, Le Y, Xiong J, Pei Y, Sun Y. NK Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
17. Motz GT, Eppert BL, Wortham BW, Amos-Kroohs RM, Flury JL, Wesselkamper SC, et al. Chronic Cigarette Smoke Exposure Primes NK Cell Activation in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Journal of Immunology*. 2010 Apr 15;184(8):4460-9.
18. Stolberg VR, Martin B, Mancuso P, Olszewski MA, Freeman CM, Curtis JL, et al. Role of CC chemokine receptor 4 in natural killer cell activation during acute cigarette smoke exposure. *American Journal of Pathology*. 2014 Feb;184(2):454-63.
19. Lee KH, Woo J, Kim JY, Lee CH, Yoo CG. Cigarette smoke extract-induced downregulation of p300 is responsible for the impaired inflammatory cytokine response of macrophages. *Cell Signal*. 2021 Sep 1;85.
20. Fu YS, Kang N, Yu Y, Mi Y, Guo J, Wu J, et al. Polyphenols, flavonoids and inflammasomes: the role of cigarette smoke in COPD. Vol. 31, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2022.
21. Sivas F, Yurdakul FG, Kiliçarslan A, Duran S, Başkan B, Bodur H. Relationship between smoking and structural damage, autoimmune antibodies, and disability in rheumatoid arthritis patients. *Arch Rheumatol*. 2018 Mar 1;33(1):45-51.
22. Geha R, NL. Case studies in immunology. 7th Edition. 2016. 257-262 p.
23. Le Rouzic O, Koné B, Kluza J, Marchetti P, Hennegrove F, Olivier C, et al. Cigarette smoke alters the ability of human dendritic cells to promote anti-*Streptococcus pneumoniae* Th17 response. *Respir Res*. 2016 Jul 26;17(1):1.
24. Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of tobacco smoke and nicotine exposure on lung development. Vol. 149, *Chest*. American College of Chest Physicians; 2016. p. 552-61.
25. Wang H, Peng W, Weng Y, Ying H, Li H, Xia D, et al. Imbalance of Th17/Treg cells in mice with chronic cigarette smoke exposure. *Int Immunopharmacol*. 2012 Dec;14(4):504-12.
26. Nadigel J, Préfontaine D, Baglote CJ, Maltais F, Bourbeau J, Eidelman DH, et al. Cigarette smoke increases TLR4 and TLR9 expression and induces cytokine production from CD8 + T cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2011 Nov 9;12.
27. Williams M, Todd I, Fairclough LC. The role of CD8 + T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Vol. 70, *Inflammation Research*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 11-8.
28. Hou J, Sun Y. Role of Regulatory T Cells in Disturbed Immune Homeostasis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
29. Hinz D, Bauer M, Röder S, Olek S, Huehn J, Sack U, et al. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Mar;67(3):380-9.
30. Brandsma CA, Kerstjens HAM, Van Geffen WH, Geerlings M, Postma DS, Hylkema MN, et al. Differential switching to IgG and IgA in active smoking COPD patients and

healthy controls. *European Respiratory Journal*. 2012 Aug 1;40(2):313-21.

31. Giuca MR, Pasini M, Tecco S, Giuca G, Marzo G. Levels of salivary immunoglobulins and periodontal evaluation in smoking patients. *BMC Immunol*. 2014 Feb 6;15(1).
32. Restivo I, Attanzio A, Giardina IC, Di Gaudio F, Tesoriere L, Allegra M. Cigarette Smoke Extract Induces p38 MAPK-

Initiated, Fas-Mediated Eryptosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 1;23(23).

33. Wang L, Kaya KD, Kim S, Brooks MJ, Wang J, Xin Y, et al. Retinal pigment epithelium transcriptome analysis in chronic smoking reveals a suppressed innate immune response and activation of differentiation pathways. *Free Radic Biol Med*. 2020 Aug 20;156:176-89.

Continuidad asistencial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

JAVIER DE MIGUEL DÍEZ
ZICHEN JI

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología respiratoria que requiere un enfoque coordinado y continuo, debido a la implicación en su manejo de diferentes profesionales sanitarios. Su abordaje incluye desde la realización de un cribado y un diagnóstico temprano, utilizando la espirometría, hasta la puesta en marcha de intervenciones específicas, tanto en la fase estable como durante las exacerbaciones. La continuidad asistencial juega un papel crucial, facilitando la colaboración entre múltiples especialistas para proporcionar una atención integral y personalizada. El seguimiento regular permite adaptar el tratamiento a la progresión de la enfermedad y prevenir la aparición de exacerbaciones, ajustando las intervenciones según la gravedad y la respuesta del paciente. Además, la telemedicina ha emergido como un recurso valioso para extender el alcance de la atención, aunque su implementación debe ser selectiva, asegurando que los pacientes reciban el nivel de atención más adecuado. En conjunto, todos estos elementos ponen de manifiesto la importancia de realizar un manejo integrado y coordinado de la EPOC, para mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

Palabras Clave: EPOC, continuidad asistencial, Atención Primaria, Neumología, exacerbaciones, seguimiento.

Javier de Miguel Díez¹
Zichen Ji²

¹ Servicio de Neumología,
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón,
Instituto de Investigación Sanitaria
Gregorio Marañón (IISGM),
Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid,
Madrid, España.

² Servicio de Neumología,
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón,
Instituto de Investigación Sanitaria
Gregorio Marañón (IISGM),
Madrid, España.

jdemigueldiez@telefonica.net

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología respiratoria crónica que presenta una elevada prevalencia y morbilidad. Se caracteriza por una obstrucción no totalmente reversible al flujo aéreo, generalmente causada por la exposición prolongada al humo del tabaco o a otras sustancias nocivas. La gestión efectiva de la EPOC requiere una atención médica continua y coordinada a lo largo del tiempo, lo que realza la importancia de la continuidad asistencial en el manejo de esta enfermedad^[1].

La continuidad asistencial hace referencia a la coordinación sin interrupciones de los servicios de atención médica a lo largo del tiempo, con el objetivo de proporcionar al paciente una atención integral y coherente^[2]. En el caso de la EPOC, implica una colaboración estrecha entre los diferentes profesionales

que participan en la atención médica, entre los que se incluyen médicos de Atención Primaria, neumólogos, enfermeras especializadas, fisioterapeutas y otros profesionales de la salud. El objetivo es garantizar que el paciente reciba una atención adecuada en todas las etapas de la enfermedad^[3].

La gestión de la EPOC presenta diversos desafíos, debido a la naturaleza progresiva y a las diferentes formas de evolución y gravedad de la enfermedad. Los pacientes con esta enfermedad pueden experimentar exacerbaciones agudas, que se definen por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que implica la necesidad de un cambio en el tratamiento. Por otra parte, al tratarse de una enfermedad que puede generar inflamación sistémica, la EPOC se asocia frecuentemente con comorbilidades, entre las que se encuentran las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la depresión, enfermedades que pueden complicar aún más su manejo^[4].

Figura 1.

Elementos que participan en la continuidad asistencial de los pacientes con EPOC



FUENTE: Tomado de referencia 5. ABREVIATURAS: e-consulta: consulta electrónica; HCE: historia clínica electrónica; GPC: Guías de Práctica Clínica.

La falta de continuidad asistencial puede empeorar estos desafíos y dar lugar a una atención fragmentada y descoordinada de los pacientes, lo que podría conllevar un peor pronóstico de la enfermedad. Así, por ejemplo, los pacientes con EPOC pueden enfrentarse a dificultades para acceder a servicios especializados, experimentar retrasos en el seguimiento de sus tratamientos o recibir recomendaciones contradictorias de diferentes especialistas. La figura 1 muestra los elementos que participan en la continuidad asistencial de los pacientes con EPOC^[5].

Seguimiento de los pacientes con EPOC

Cribado de la EPOC

Antes de abordar el seguimiento continuo de los pacientes con EPOC, es crucial establecer un procedimiento adecuado de cribado de esta afección. Entre los síntomas más comunes de la EPOC se incluyen la disnea, la tos crónica, la expectoración, el dolor torácico y las sibilancias. La existencia de estos síntomas, especialmente cuando persisten o empeoran a lo largo del tiempo, indica que se debe considerar la EPOC en el diagnóstico diferencial^[6].

Es fundamental realizar un cribado eficaz de la EPOC, tanto en el ámbito de la Atención Primaria como en el de la atención hospitalaria. Ante la presencia de los síntomas mencionados, especialmente en pacientes que son fumadores activos o exfumadores, se recomienda realizar una espirometría, prueba imprescindible para el diagnóstico de esta enfermedad. El hallazgo de una obstrucción al flujo aéreo, definida por la existencia de una relación FEV_1/FVC (volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada) inferior a 0,70 en una espirometría pos-broncodilatación, en un paciente con historia tabáquica significativa y síntomas respiratorios, permite establecer el diagnóstico de EPOC^[1,6].

Como parte del proceso diagnóstico inicial, debe realizarse un cribado del déficit de alfa-1 antitripsina en todos los pacientes con EPOC. El déficit de alfa-1 antitripsina es una enfermedad genética que puede conducir al desarrollo de EPOC a una edad temprana y se asocia a un progreso más acelerado de la enfermedad. Debido a ello, a todo paciente con un diagnóstico de EPOC se le debe realizar, al menos una vez en la vida, una determinación de los niveles sanguíneos de alfa-1 antitripsina o un estudio genético de esta enfermedad^[7].

La implementación del cribado de la EPOC mediante espirometría y la evaluación de la alfa-1 antitripsina son pasos fundamentales, no solo para el diagnóstico, sino también para el manejo adecuado de la enfermedad. Identificar tempranamente a estos pacientes permite instaurarles un tratamiento de una forma efectiva y personalizada, mejorar su calidad de vida y, potencialmente, disminuir la progresión de su enfermedad.

Este enfoque proactivo en el cribado y el diagnóstico temprano de la EPOC pone de manifiesto la importancia de mantener una estrecha colaboración entre los profesionales de Atención Primaria y Neumología. Ambos niveles de atención deben estar equipados y ser competentes en la realización e interpretación de la espirometría, así como en la evaluación de los factores de riesgo que contribuyen a la enfermedad. De esta forma, en los centros de Atención Primaria y Neumología que no cuentan con personal o con instalaciones suficientes para realizar este cribado, debe garantizarse la derivación a otro centro con espirometría o, directamente al neumólogo, para que el paciente pueda ser evaluado correctamente.

Manejo de los pacientes durante la fase de estabilidad

El manejo de la EPOC en su fase estable es crucial para mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes y para prevenir la aparición de exacerbaciones. Este proceso requiere una atención integral en diversos aspectos clínicos.

Evaluación de los síntomas

La evaluación de los síntomas y del impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes con EPOC es fundamental para poder tomar decisiones en cuanto al tratamiento y anticipar posibles exacerbaciones. En cada visita de seguimiento, es importante realizar una valoración exhaustiva de los síntomas respiratorios del paciente, como la disnea, la tos y la expectoración. Existen cuestionarios estandarizados y validados para este fin en España, entre los que se encuentran el *COPD Assessment Test* (CAT), que se puede administrar al paciente de una forma fácil, tanto por el médico de Atención Primaria como por el neumólogo^[8]. En 8 preguntas, nos proporciona una puntuación que permite evaluar la intensidad de los síntomas y su impacto sobre la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Además, si se realiza de una forma regular en cada consulta, permite hacer un se-

guimiento de su evolución a lo largo del tiempo. Esta estrategia facilita que el médico de Atención Primaria y el neumólogo compartan un mismo punto de vista para hacer este seguimiento. En la figura 2 se muestran los ítems recogidos en el cuestionario CAT.

Evaluación del tratamiento

La efectividad del tratamiento farmacológico de la EPOC depende, en gran medida, de la correcta técnica de inhalación y del cumplimiento terapéutico.

En cuanto a la técnica de inhalación, es importante que se revise en cada consulta y que se corrijan los errores, para poder asegurar la administración óptima del medicamento. En función de las características del paciente y de los errores que puedan presentarse, se debe elegir un inhalador que sea fácil de utilizar para cada paciente en concreto, con el objetivo de garantizar un mejor resultado del tratamiento^[9].

La adherencia terapéutica es otro aspecto que debe evaluarse en cada consulta si es posible. Si se dispo-

Figura 2.
Cuestionario *COPD Assessment Test* (CAT)

EVALUACIÓN DEL CAT™			
Para cada ítem, marque (X) en el recuadro que mejor describa su situación actual. Asegúrese de elegir una sola respuesta para cada pregunta.			
EJEMPLO: Estoy muy contento	0 ☒ 2 3 4 5	Estoy muy triste	PUNTUACIÓN
Nunca toso	0 1 2 3 4 5	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	0 1 2 3 4 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	0 1 2 3 4 5	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 1 2 3 4 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 1 2 3 4 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	0 1 2 3 4 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	0 1 2 3 4 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	0 1 2 3 4 5	No tengo ninguna energía	
Ref. Jones <i>et al.</i> ERJ 2009;34(3);648-54.		PUNTUACIÓN TOTAL	

Reproducido con permiso de GOLD. © 2024, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Disponible en www.goldcopd.org, publicado en Fontana, Wisconsin, Estados Unidos.

ne de un sistema de receta electrónica, también debe revisarse la historia de dispensaciones, sobre todo si existe sospecha de falta de cumplimiento terapéutico. El uso del cuestionario “Test de Adhesión a los Inhaladores” (TAI) proporciona información valiosa sobre la adhesión del paciente y puede ayudar a identificar diferentes patrones de incumplimiento^[10].

En este aspecto, es especialmente interesante el papel de la Enfermería. Si se dispone de una consulta específica, la enfermera puede hacer una evaluación orientada a este aspecto, compartir información con el médico responsable para tomar una decisión conjunta y más acertada sobre el dispositivo a utilizar en cada paciente en concreto y establecer estrategias para estimular el cumplimiento terapéutico.

Monitorización de la función pulmonar

La monitorización de la función pulmonar es una tarea esencial en el seguimiento de la EPOC estable. Dado el carácter progresivo de la enfermedad, la medición periódica del FEV₁ proporciona información importante sobre el declive de la función pulmonar y la progresión de la enfermedad, y es uno de los criterios que ayuda a tomar decisiones sobre los cambios en el tratamiento^[11].

Además, debe considerarse la realización de pruebas adicionales como el test de difusión de monóxido de carbono (DLCO), especialmente en aquellos pacientes que presentan cambios significativos en los síntomas o que experimentan un declive acelerado en su función pulmonar. Su determinación ayuda a ajustar el tratamiento de una manera más efectiva y a tomar decisiones informadas sobre el manejo clínico^[12,13].

Prevención de las agudizaciones

Las exacerbaciones marcan el pronóstico de los pacientes con EPOC^[14]. Debido a ello, su prevención es un objetivo clave en el manejo de esta enfermedad en su fase estable. Para ello, es esencial revisar y ajustar regularmente el plan de tratamiento. Algunos factores como el uso excesivo de medicación de rescate, la falta de adherencia al tratamiento y la limitación en las actividades de la vida diaria, deben evaluarse cuidadosamente. Además, es fundamental identificar y tratar las comorbilidades asociadas, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la depresión, que pueden complicar el curso de la EPOC^[14].

El seguimiento de las exacerbaciones previas, especialmente aquellas que han requerido hospitaliza-

ción, es crucial para ajustar el tratamiento. Además, se debe prestar atención a la persistencia del hábito tabáquico y a la exposición a otros irritantes ambientales. Por otra parte, la evaluación regular del estado nutricional y la promoción de la vacunación frente a determinadas enfermedades respiratorias infecciosas, constituyen también componentes esenciales de la prevención^[1].

Frecuencia del seguimiento en la EPOC estable

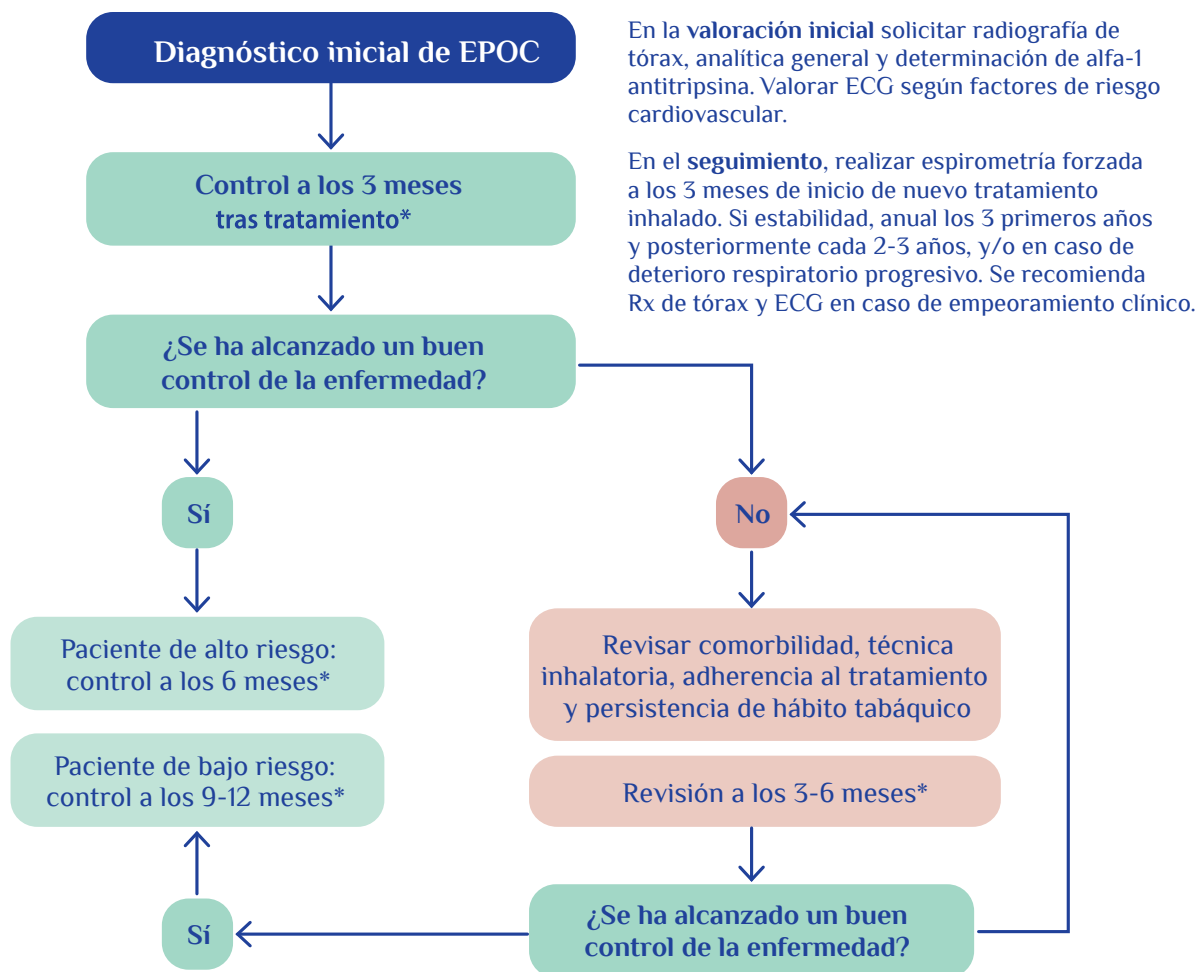
Dado el escaso consenso que existe en las Guías de Práctica Clínica sobre la periodicidad del seguimiento y que los recursos en cada centro sanitario pueden ser diferentes, es recomendable adaptar la frecuencia de las visitas a las necesidades individuales del paciente, alternando consultas presenciales con seguimientos telefónicos o virtuales, dependiendo de la gravedad y la estabilidad de la enfermedad^[1].

En general, después de establecer el diagnóstico y comenzar el tratamiento inicial, se debe llevar a cabo un seguimiento a los 3 meses, para valorar la evolución y la respuesta del paciente. Si éste no alcanza un control óptimo de la enfermedad, se deben investigar las causas subyacentes; posteriormente, debe realizarse otro seguimiento, entre 3 y 6 meses después de realizar un ajuste en el tratamiento. Si en ese momento se alcanza un control adecuado, el seguimiento posterior va a depender del riesgo individual de cada paciente. Así, los sujetos de alto riesgo según la guía GesEPOC 2021 deben ser revisados cada 6 meses, mientras que aquellos de bajo riesgo pueden ser evaluados cada año. No obstante, estos intervalos pueden ajustarse en función de los cambios en la condición clínica del paciente, especialmente en caso de empeoramiento^[5].

Se aconseja realizar una espirometría anualmente durante los primeros tres años después del diagnóstico, para identificar a aquellos pacientes que experimentan una pérdida acelerada de la función pulmonar. Después de este período, las evaluaciones pueden llevarse a cabo cada 2 a 3 años. No obstante, en situaciones de deterioro clínico significativo o tras realizar cambios en el tratamiento, se debería efectuar una espirometría a los 3 meses^[5].

Por otra parte, se recomienda realizar una radiografía de tórax en el momento del diagnóstico inicial y si existe empeoramiento clínico notable, como en el caso de que aparezca aumento de tos o expectoración, dolor torácico, pérdida de peso o hemoptisis. La figura 3 esquematiza los procedimientos previstos para un correcto seguimiento del paciente con EPOC estable^[5].

Figura 3.
Seguimiento de los pacientes con EPOC estable



FUENTE: Tomado de referencia 5. ABREVIATURAS: ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

* Valorar integrar el seguimiento telefónico/consulta de Enfermería con las consultas presenciales, especialmente en los pacientes de alto riesgo muy sintomáticos y/o con frecuentes agudizaciones.

Derivación al especialista en Neumología

La derivación de pacientes a atención hospitalaria debe basarse en una evaluación clínica detallada, considerando factores como la gravedad de la enfermedad, la experiencia del médico y los recursos disponibles en el centro de salud. Esta decisión es crucial para garantizar un manejo óptimo y personalizado de la EPOC.

Manejo tras las exacerbaciones de EPOC

Las exacerbaciones en la EPOC son episodios agudos de empeoramiento clínico que requieren un aumento

en el tratamiento. Un correcto manejo después de las mismas permite mejorar el pronóstico de los pacientes.

Evaluación tras la exacerbación de EPOC

Después de una exacerbación moderada, es decir, sin necesidad de ingreso hospitalario, es fundamental reevaluar al paciente dentro de las primeras 48 a 72 horas, para verificar la efectividad de la terapia administrada. Esta revisión temprana permite ajustar el tratamiento si es necesario y tomar medidas adicionales si la evolución no es favorable. En casos de exacerbaciones graves, es decir, con necesidad de ingreso hospitalario, el seguimiento después del alta

debe orientarse a estabilizar la enfermedad y a prevenir futuras exacerbaciones. Se debe verificar que el paciente completa correctamente el tratamiento después del alta, que puede manejar bien los inhaladores si ha habido algún cambio en el tratamiento y que el descenso del tratamiento de la exacerbación no supone ningún empeoramiento en su situación clínica. En caso de que se detecte una recaída precoz, se debe instaurar el tratamiento adecuado o derivar nuevamente al paciente para un reingreso hospitalario.

Una vez que el enfermo se estabiliza, se deben realizar evaluaciones adicionales para considerar una optimización en el tratamiento^[15]. Así, por ejemplo, en aquellos pacientes con niveles elevados de eosinófilos en sangre, se debe considerar la administración de triple terapia, compuesta por antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), agonistas beta de acción prolongada (LABA) y corticosteroides inhalados (CI)^[16]. Por otra parte, los pacientes que siguen sufriendo de importante disnea o que presentan un mal manejo de secreciones, pueden beneficiarse de un programa de rehabilitación respiratoria. Por último, en los que sufren desnutrición, deben realizarse las evaluaciones y suplementaciones correspondientes.

Manejo de los pacientes durante la fase de estabilidad

Las exacerbaciones conllevan, no solo un deterioro de la salud, sino también un incremento en el riesgo de efectos adversos a largo plazo, incluyendo reingresos y una disminución en la esperanza de vida^[17]. A pesar de que la implementación de planes de seguimiento y la atención personalizada posalta hospitalaria son variadas, los datos disponibles no son concluyentes en cuanto a su eficacia para disminuir las tasas de reingreso hospitalario y de mortalidad^[18]. Esto subraya la necesidad de realizar un enfoque más personalizado y continuo en el manejo de la EPOC.

En general, después de una exacerbación grave de EPOC, se recomienda efectuar una primera revisión a las 2 a 4 semanas del episodio, centrada en la evaluación de la estabilidad clínica y la efectividad del régimen terapéutico ajustado. Las consultas posteriores de seguimiento deben realizarse entre 8 y 12 semanas después, para asegurar que el paciente mantiene un control adecuado de sus síntomas y no presenta datos de empeoramiento^[19].

Estas visitas deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente y pueden alternar consultas presenciales y seguimientos por telemedicina, lo cual permite una mayor flexibilidad y continuidad en la atención.

Adicionalmente, a partir de las 8 semanas tras la exacerbación, especialmente en aquellos casos en los que aún no se ha establecido un diagnóstico definitivo de EPOC, se recomienda realizar una espirometría. Este procedimiento, no solo permite confirmar el diagnóstico, sino también ayuda a evaluar la función pulmonar del paciente y a ajustar el tratamiento de una forma más precisa.

Indicaciones de derivación de Atención Primaria a Neumología en la EPOC

La derivación de pacientes con EPOC hacia un nivel asistencial más especializado es una decisión compleja que depende de múltiples factores. Estos incluyen la situación clínica del paciente, la experiencia del médico, los recursos disponibles en el centro sanitario, las opciones de seguimiento continuo y la proximidad del paciente al centro de salud o al hospital. Durante la consulta, el médico debe realizar una anamnesis detallada, valorando posibles diagnósticos diferenciales y factores de mal pronóstico, así como una exhaustiva exploración física. Estos elementos son cruciales para determinar el curso de acción apropiado, incluyendo las pruebas adicionales que pueden ser necesarias y la posible derivación a atención especializada^[20].

La decisión de derivar a un paciente desde Atención Primaria a atención hospitalaria puede estar motivada por diversas razones. A continuación, se presenta un listado de las principales indicaciones de derivación y los objetivos específicos correspondientes en cada una de ellas^[5]:

- Existencia de incertidumbre diagnóstica y exclusión del asma: para confirmar el diagnóstico de EPOC y optimizar el tratamiento, incluyendo la evaluación del grado de reversibilidad al flujo aéreo.
- Presencia de síntomas inusuales, como hemoptisis: para investigar la causa subyacente de estos síntomas.
- Disminución rápida del FEV₁: para optimizar el manejo.
- Diagnóstico de EPOC de alto riesgo según GesEPOC 2021: para optimizar su abordaje.
- Aparición de datos sugestivos de *cor pulmonale*: para confirmar el diagnóstico y optimizar el tratamiento.
- Valoración de oxigenoterapia domiciliar o de ventilación mecánica no invasiva: para optimizar el manejo, medir gases en sangre arterial y prescribir

oxigenoterapia o ventilación mecánica no invasiva en caso necesario.

- Evaluación de la necesidad de rehabilitación pulmonar: para optimizar el tratamiento y derivar a un Servicio de Rehabilitación especializado o comunitario.
- Enfermedad pulmonar por bullas: para confirmar el diagnóstico y referir a Unidades médicas o quirúrgicas para bullectomía.
- Diagnóstico de EPOC a un paciente de edad menor de 40 años: para establecer el diagnóstico y excluir la existencia de un déficit de alfa-1 antitripsina.
- Evaluación para trasplante de pulmón o reducción de volumen pulmonar: para identificar criterios de derivación a centros de trasplante o indicación de reducción de volumen pulmonar.
- Existencia de disnea refractaria al tratamiento: para establecer diagnóstico y derivar para manejo farmacológico y no farmacológico.
- Diagnóstico de déficit de alfa-1 antitripsina o hallazgo de niveles de alfa-1 antitripsina inferiores a 110 mg/dL con imposibilidad de continuar el algoritmo diagnóstico: para completar el diagnóstico.

Telemedicina en la continuidad asistencial de la EPOC

Las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC), y en particular la telemedicina, han revolucionado la prestación de servicios sanitarios a distancia, abarcando áreas como la prevención, la consulta, el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento y la información^[21]. Esta modalidad ofrece oportunidades significativas para mejorar la accesibilidad y eficiencia de la atención médica^[22,23]. Sin embargo, la aplicación de la telemedicina en la gestión de la EPOC debe considerarse con cautela. No todos los pacientes son candidatos a recibir este tipo de atención, especialmente los que padecen enfermedades graves que requieren evaluación presencial, aquellos con limitaciones cognitivas o físicas significativas, los que carecen de acceso a dispositivos digitales o conexión a internet, o los que tienen dificultades para manejar o comprender las nuevas tecnologías. De esta forma, es crucial ser selectivo al incluir a los pacientes en programas de telemonitorización, para asegurar que se les proporciona el nivel de atención más apropiado.

En los pacientes incluidos en programas de telemedicina, la frecuencia y el tipo de teleconsultas varían

según la condición basal del paciente y pueden incluir consultas programadas o a demanda. Las primeras son gestionadas por el profesional y se programan para evaluar regularmente al paciente; su periodicidad debe ajustarse según la gravedad de la enfermedad y el riesgo de exacerbaciones. Así, a los pacientes leves se les puede programar la consulta anualmente, a los moderados se les puede revisar cada 6 meses, y a los graves o muy graves se les puede controlar de forma trimestral. Por otra parte, las consultas a demanda son solicitadas por el paciente para resolver dudas, consultar sobre cambios en sus síntomas o determinar si existe una exacerbación, debiendo evaluarse en las mismas si es necesario recurrir a una consulta presencial.

Conclusiones

El manejo integral de los pacientes con EPOC implica una colaboración estrecha y coordinada entre diferentes profesionales de la salud. Abarca desde el diagnóstico temprano hasta el manejo de las exacerbaciones y la integración de nuevas tecnologías, como la telemedicina. La continuidad asistencial es fundamental para asegurar un tratamiento coherente y ajustado a las necesidades cambiantes del paciente, optimizando así los resultados clínicos y mejorando su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2021;58(1):69-81.
- [2] Haggerty JL, Reid RJ, Freeman GK, Starfield BH, Adair CE, McKendry R. Continuity of care: a multidisciplinary review. BMJ. 2003;327(7425):1219-21.
- [3] Corral Gudino L, Borao Cengotita-Bengoa M, Jorge Sánchez RJ, García Aparicio J. The patient and the crossing between Primary and Hospital care. Systematic review of trials for the implementation of tools for integration in Spain. An Sist Sanit Navar. 2017;40(3):443-59.
- [4] Machado-Alba JE, Medina-Morales DA, Bañol-Giraldo AM, Machado-Duque ME. Beta blockers and cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. Rev Med Chil. 2014;142(6):807-8.
- [5] De Miguel Díez J. Criterios de derivación en EPOC. Continuidad asistencial [Internet]. Madrid: IM&C; 2023 [citado 26 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.semg.es/images/2024/documentos/Criterios_EPOC_DEF.pdf

- [6] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [citado 1 de mayo de 2022]. 2022 GOLD Reports. Disponible en: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
- [7] Rodríguez F, Jardí R, Costa X, Cotrina M, Galimany R, Vidal R, et al. Rapid screening for alpha1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood specimens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):814-7.
- [8] Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-54.
- [9] Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, Cavalli F, Ora J, Puxeddu E, et al. Optimizing drug delivery in COPD: The role of inhaler devices. *Respir Med*. 2017;124:6-14.
- [10] Plaza V, López-Viña A, Cosío BG, en representación del Comité Científico del Proyecto TAL. Test of Adherence to Inhalers. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):360-1.
- [11] Lee TA, Bartle B, Weiss KB. Spirometry use in clinical practice following diagnosis of COPD. *Chest*. 2006;129(6):1509-15.
- [12] Zou RH, Bon J. Reduced DLco in GOLD I COPD: Moving Towards a Multidimensional Approach to Risk Stratification. *CHEST*. 2021;160(3):791-2.
- [13] Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, Jensen RL, Kinney G, Stringer WW, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD. *Chest*. 2019;156(6):1111-9.
- [14] Vestbo J, Lange P. Prevention of COPD exacerbations: medications and other controversies. *ERJ Open Res* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 16 de mayo de 2024];1(1). Disponible en: <https://openres.ersjournals.com/content/1/1/00011-2015>
- [15] Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodríguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J*. 2016;47(1):113-21.
- [16] Tkacz J, Evans KA, Touchette DR, Portillo E, Strange C, Staresinic A, et al. PRIMUS - Prompt Initiation of Maintenance Therapy in the US: A Real-World Analysis of Clinical and Economic Outcomes Among Patients Initiating Triple Therapy Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:329-42.
- [17] Rhodes K, Jenkins M, de Nigris E, Aurivillius M, Ouwens M. Relationship between risk, cumulative burden of exacerbations and mortality in patients with COPD: modelling analysis using data from the ETHOS study. *BMC Med Res Methodol*. 2022;22(1):150.
- [18] Sandelowsky H, Janson C, Wiklund F, Telg G, Licht S de F, Stållberg B. Lack of COPD-Related Follow-Up Visits and Pharmacological Treatment in Swedish Primary and Secondary Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1769-80.
- [19] Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest*. 2015;148(2):375-81.
- [20] Ogunbayo OJ, Russell S, Newham JJ, Heslop-Marshall K, Netts P, Hanratty B, et al. Understanding the factors affecting self-management of COPD from the perspectives of healthcare practitioners: a qualitative study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):54.
- [21] Chaudhry B, Wang J, Wu S, Maglione M, Mojica W, Roth E, et al. Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):742-52.
- [22] Vitacca M, Bianchi L, Guerra A, Fracchia C, Spanevello A, Balbi B, et al. Tele-assistance in chronic respiratory failure patients: a randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2009;33(2):411-8.
- [23] Segrelles Calvo G, Gómez-Suárez C, Soriano JB, Zamora E, González-Gamarra A, González-Béjar M, et al. A home telehealth program for patients with severe COPD: the PROMETE study. *Respir Med*. 2014;108(3):453-62.

Vacunas en Neumología

IVÁN SANZ-MUÑOZ
JOSÉ MARÍA EIROS BOUZA

RESUMEN

Los pacientes con Enfermedades Pulmonares Crónicas (EPC) son especialmente vulnerables a las infecciones respiratorias debido a la arquitectura de su aparato respiratorio y a las características específicas de su sistema inmune. Esto ha de ser tenido en cuenta para la prevención en este tipo de pacientes frente a las infecciones respiratorias más habituales, que están provocadas por microorganismos, tanto bacterianos como víricos, que son capaces de producir hospitalización, complicaciones y mortalidad. Hablamos de patógenos tales como el neumococo, la gripe, el VRS y la COVID-19, así como otros de tipo no respiratorio, como el herpes-zóster, que impacta especialmente en las personas con enfermedades de base. Este tipo de microorganismos presenta una gran carga de enfermedad en general, pero especialmente en las personas en riesgo, como los pacientes con EPC en los que, dadas las características de sus enfermedades, es más frecuente encontrar complicaciones en el desarrollo de su cuadro clínico. A pesar de esto, disponemos de diversas vacunas frente a estas enfermedades que están incluidas en el calendario vacunal para toda la vida, y que deben recomendarse con vehemencia a los pacientes EPC para aumentar su protección.

Palabras Clave: enfermedad pulmonar crónica, gripe, neumococo, virus respiratorio sincitial, COVID-19, vacunas.

Iván Sanz-Muñoz
José María Eiros Bouza

Centro Nacional de Gripe
Valladolid.

jmeirosbouza@gmail.com

El paciente neumológico y la infección respiratoria

Según el NIH (*National Institut of Health*) de Estados Unidos, la definición de enfermedad pulmonar es aquella que afecta a los pulmones y otras partes del aparato respiratorio, y que puede tener diversos orígenes como el congénito, el hereditario o, también, causas derivadas del estilo de vida. Dentro de esta categoría existen diversas y variadas enfermedades que no tienen relación entre sí debido a su etiología, pero que pueden provocar un riesgo similar de enfermedad grave, hospitalización y muerte en el paciente neumológico cuando es atacado por un patógeno respiratorio. Algunos ejemplos clásicos son el cáncer de pulmón, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), asma, enfisema pulmonar y fibrosis quística, entre otros.

Los pacientes neumológicos están en mayor riesgo de infecciones graves por virus, bacterias y hongos debido a que la arquitectura del árbol respiratorio cambia debido a su enfermedad, lo que impide con frecuencia el correcto aclaramiento de la infección, la recuperación funcional de la actividad pulmonar y, también en muchas ocasiones, la correcta coordinación de la respuesta inmune para luchar contra el microorganismo^[1]. Este tipo de disfunciones puede provocar que la carga microbiana en la infección sea más elevada, que la excreción microbiana sea más prolongada, y que se desarrollen complicaciones con mayor frecuencia que en pacientes sanos, como puede ocurrir por ejemplo en la neumonía.

Algunas publicaciones recientes muestran la carga de enfermedad que suponen las enfermedades pulmonares crónicas (EPC). Sin incluir el cáncer, las EPC provocaron la muerte en el año 2017 a más de 150.000 personas en Estados Unidos y a casi 4 millones en todo el mundo^[2]. Sin embargo, más allá de este dato que solo nos muestra la punta del iceberg, se estima que en ese mismo año había en torno a 545 millones de personas con algún tipo de EPC en el mundo, lo que supone un incremento del 39,8% desde el año 1990. Además, las EPC son responsables de un total de 1,470 DALYs/100.000 habitantes (o años de vida ajustados por discapacidad; “*Disability-adjusted life-years*”)^[3]. Este aumento en el número de casos parece ser multifactorial, sobre todo incrementado por la contaminación ambiental y la exposición a determinados compuestos, pero también por el aumento de la capacidad diagnóstica de este tipo de enfermedades, sobre todo en países de altos ingresos.

En 2019 las infecciones respiratorias fueron la cuarta causa de muerte global después de la cardiopatía isquémica, el ictus y la propia derivada de la EPOC^[4]. Pero no ha sido hasta después de la pandemia de COVID-19 que nos hemos dado cuenta de la importancia de la enfermedad respiratoria infecciosa para el ser humano y, especialmente, para los pacientes en riesgo. La COVID-19 ha provocado más de 7 millones de muertos y más de 700 millones de casos desde su aparición en el año 2020. Sin embargo, no es el único microorganismo que ha aumentado su prevalencia desde el año 2020. En el año 2023 la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó de un incremento de la enfermedad respiratoria infecciosa en general en los países europeos, y en especial en las personas de edad avanzada^[5].

Por todas estas razones, la revisión de las características de la infección respiratoria en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas es necesaria para ahondar sobre los aspectos microbiológicos de estas patologías y de su prevención mediante la inmunización.

Principales infecciones respiratorias que afectan al paciente neumológico y carga de enfermedad

Existen múltiples microorganismos que son capaces de causar infecciones a nivel de vías respiratorias altas y bajas, aunque los más frecuentemente detectados suelen ser virus y bacterias. En el adulto, los microorganismos más frecuentemente detectados en muestras respiratorias obtenidas de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad son, por este orden, los rinovirus, la gripe, el neumococo, el metapneumovirus y el virus respiratorio sincitial (VRS)^[6]. Sin embargo, en este listado no están algunos otros microorganismos que, aunque no tengan una frecuencia destacada en nuestro entorno, la enfermedad que causan y el riesgo de complicaciones en el adulto con EPC es relevante. Tales son, por ejemplo, la tuberculosis, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, y *Legionella pneumophila*, entre otros.

En esta pléyade de microorganismos involucrados en la infección respiratoria, tenemos que tener en cuenta una máxima importante. Sólo se logran detectar alrededor del 40% de los microorganismos que son la causa etiológica de la Infección Respiratoria Aguda (IRA) o Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) que se está diagnosticando^[6]. Esto quiere decir que seis de

cada diez veces no se logra encontrar el microorganismo implicado en la infección, lo que repercute negativamente en un peor manejo del paciente, un tratamiento con antimicrobianos mucho menos pormenorizado y únicamente basado en la experiencia empírica y, en general, una peor calidad de los datos disponibles a nivel clínico y epidemiológico.

A continuación, pasaremos a comentar de forma pormenorizada las características de los principales microorganismos respiratorios que afectan al adulto, y que tienen especial interés en los pacientes con EPC.

Neumococo

Streptococcus pneumoniae es una bacteria gram positiva de entre 1,2-18 μm de longitud, que normalmente se encuentra en forma de diplococos. Puede causar múltiples presentaciones clínicas, desde procesos leves centrados en el tracto respiratorio superior (TRS), incluyendo la sinusitis, hasta infección del tracto respiratorio inferior (TRI) que derivan en neumonías. El neumococo se encuentra con cierta frecuencia formando parte de la microbiota orofaríngea en individuos sanos, por lo que existe una gran parte de la población que son portadores de la bacteria, aunque no desarrollen la enfermedad^[7].

Por tanto, el neumococo es una bacteria oportunista que suele causar patología especialmente en las personas más vulnerables, como las personas de edad avanzada o aquellas que tienen enfermedades crónicas.

La enfermedad producida por el neumococo puede quedar restringida a las vías respiratorias, ya sean TRS o TRI, pero en algunas ocasiones produce enfermedad neumocócica invasiva (ENI).

En este tipo de casos, la bacteria es capaz de pasar a la sangre y el proceso deriva en una sepsis o incluso en meningitis^[8]. La incidencia de la ENI depende en gran medida de la edad, y en los pacientes de mayor edad se han determinado tasas en torno a los 70 casos/100.000 habitantes mayores de 70 años^[9].

El neumococo es un patógeno que se identifica con bastante frecuencia en aquellos pacientes que sufren exacerbaciones de sus patologías pulmonares crónicas. Así, por ejemplo, en pacientes con EPOC es la tercera especie bacteriana aislada con mayor frecuencia, en el 16,5% de los casos tras *Pseudomonas aeruginosa* (28,8%) y *Haemophilus influenzae* (19,7%)^[10].

Gripe

La gripe es una enfermedad estacional y epidémica producida por virus del género Influenzavirus, pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae*. Estos virus se clasifican en tipos o géneros, existiendo 3 en la actualidad que infectan al ser humano: Influenzavirus A, Influenzavirus B, e Influenzavirus C. Dentro de los Influenzavirus A existen actualmente dos subtipos en el ser humano, A(H1N1)pdm09 y A(H3N2). En el caso de los virus B, existen dos linajes, B/Victoria y B/Yamagata, aunque este último se ha dado por extinto recientemente tras la pandemia de COVID-19.

La gripe circula en forma de epidemias centradas en los meses más fríos del año. Usualmente comienza la circulación en el mes de noviembre con las primeras detecciones de casos, y se produce el pico epidémico entre la segunda semana de enero y las dos primeras semanas de febrero. Esta circulación produce un pico de casos a veces muy intenso, que se traduce en una carga asistencial muy elevada en un corto espacio de tiempo, lo que satura normalmente los hospitales.

La gripe causa en torno a mil millones de casos anuales en todo el mundo, unos 3-5 millones de hospitalizaciones y alrededor de 650.000 muertes^[11]. Esto a pesar de disponer de una vacuna que, si bien tiene una efectividad subóptima, alrededor del 40-60%, es la mejor herramienta de la que disponemos para luchar contra este virus. A pesar de esto, las coberturas vacunales están lejos de ser óptimas en la población y, especialmente, en aquellas personas con patologías de riesgo como las EPC.

La gripe guarda una estrecha relación con la exacerbación de EPC. Diversos estudios muestran que la infección gripal supone un riesgo, por ejemplo, para pacientes con EPOC en el desarrollo de neumonía, exacerbación de su patología y fallo respiratorio, que está en torno a 1,2 y 1,7 veces si se compara con pacientes con EPOC que no sufren la infección por virus de la gripe^[12]. De hecho, la gripe es un desencadenante de complicaciones graves en este tipo de pacientes, impactando también en el número de visitas a la asistencia sanitaria en hospitales y el coste sanitario directo e indirecto, que suele extenderse durante meses^[13].

En un estudio realizado en el año 2012^[14] que analizó una cohorte de 15.355 personas mayores de 40 años de las cuales 1.309 (8,2%) tenían EPOC, se observó que la cobertura vacunal en estos últimos rozaba el 50%, en comparación con las personas que no tenían EPOC cuya cobertura era del 21,3%. A pesar de que

la cobertura vacunal para gripe en este tipo de pacientes es tres veces mayor respecto a la gente sana, es a todas luces insuficiente, ya que la mitad de los pacientes con EPOC no recurre a este tipo de práctica preventiva para evitar las complicaciones derivadas de la infección gripal.

Virus Respiratorio Sincitial (VRS)

El VRS es un virus de tipo ARN perteneciente al género *Orthopneumovirus*, familia *Pneumoviridae*, orden Mononegavirales [15], y su denominación de especie es *Orthopneumovirus humano* u *Orthopneumovirus hominis*.

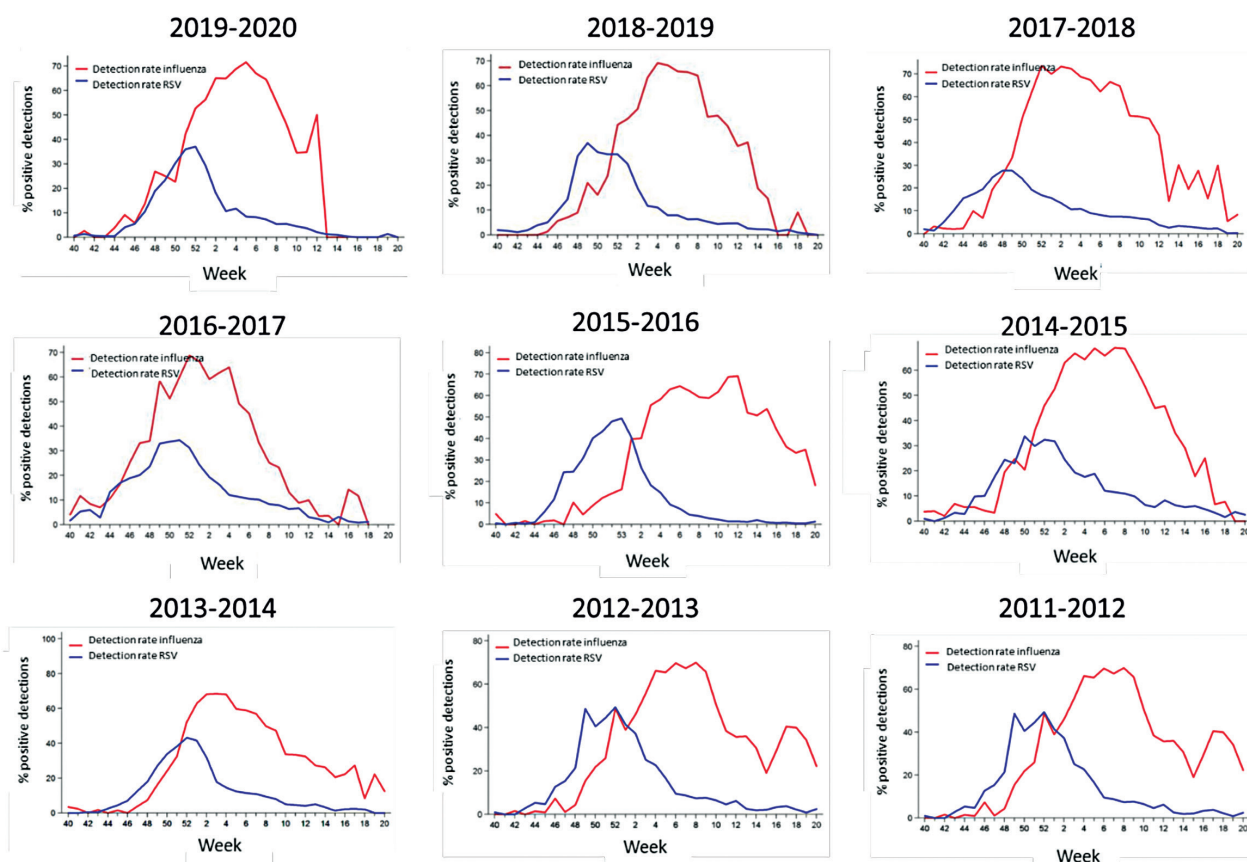
EL VRS circula de forma epidémica durante los meses más fríos del año. Suele diagnosticarse en el he-

misferio norte entre los meses de octubre y marzo, registrándose el pico epidémico en varios países europeos alrededor de la semana 48-50 del año, aproximadamente a finales de diciembre (Figura 1). Las epidemias en estos países duran entre 12 y 32 semanas, dependiendo del territorio y de las características del sistema de vigilancia (un total de 5-6 meses). Las epidemias de VRS suelen propagarse del hemisferio sur al hemisferio norte. Comienzan en el hemisferio sur en marzo y junio y concluyen en el hemisferio norte en septiembre y diciembre^[16,17]. Sin embargo, en las zonas de clima tropical, la temporada del VRS puede durar hasta diez meses^[18].

El principal problema del VRS es que no se tienen datos fidedignos del impacto real en la población humana. La mayor parte del conocimiento es a través de estudios realizados en la población infantil^[19]. Sin embargo, en la población adulta y de edad avanzada

Figura 1.

Circulación del VRS y de la gripe durante las últimas 9 epidemias estacionales antes de la pandemia de COVID-19 en España. Modificado de^[34]



se disponen de muchos menos datos y, además, están centrados en los países de altos ingresos. Así sabemos, por ejemplo, que el VRS tiene una tasa de ataque de alrededor del 1,62% en adultos mayores de 60 años, y que en torno al 0,15% de ellos se hospitaliza, con una mortalidad intrahospitalaria en torno al 7,13%^[20]. Estos datos justifican las intervenciones de salud pública que se están comenzando a llevar a cabo en los presentes años, como la aprobación de diversas vacunas frente a este virus basadas en la proteína F en su estado pre-fusión.

La infección por VRS desencadena con bastante frecuencia el empeoramiento de diferentes EPC como el asma y la EPOC. Algunos estudios han demostrado que la infección por VRS es más frecuente en pacientes con EPOC que en pacientes sanos^[21]. De hecho, algunos trabajos incluso muestran como la mitad de los pacientes con EPOC que tienen una infección sintomática por VRS acaban hospitalizados, siendo los principales factores de riesgo tener un fallo cardíaco congestivo y el contacto con niños^[22].

COVID-19

El SARS-CoV-2, el virus causante de la COVID-19, ha venido para quedarse. En el momento actual no conocemos cómo se va a comportar este virus en el futuro, si circulará de forma epidémica como así lo hacen la gripe y el VRS, o más bien circulará durante todo el año causando brotes de distinta intensidad. En cualquiera de los casos, este nuevo enemigo se ha abierto paso en nuestra vida y supone una amenaza, como así lo hemos visto durante la pandemia, para las personas sanas, pero especialmente para las personas más frágiles.

Las cifras de la pandemia han mostrado el gran impacto que este virus ha tenido en nuestra especie y han sentado un precedente en la Virología y en el manejo del paciente respiratorio. En el caso del paciente con EPC, algunos estudios han mostrado un mayor riesgo de enfermedad grave y de mortalidad debido a este virus^[23]. Afortunadamente las altas tasas de vacunación durante los primeros años de la pandemia redujeron intensamente la mortalidad, lo que ha derivado en la recuperación de la normalidad y en la adaptación progresiva de este virus a nuestra especie y viceversa. De hecho, un estudio español demostró que el progresivo conocimiento del manejo del paciente con COVID-19 redujo la mortalidad y la sintomatología grave en pacientes con EPOC desde la primera onda pandémica

hasta la segunda^[24], demostrando una clara mejora de la comprensión de esta patología.

Existen otros muchos patógenos respiratorios que tienen relevancia para el paciente con EPC, pero los mostrados anteriormente son los que mayor importancia tienen y en los que se debe hacer más hincapié para la vacunación. Sin embargo, dada la condición de riesgo de los pacientes con EPC, muchos otros microorganismos de transmisión no respiratoria, que no son objeto de esta revisión, pueden impactar de forma grave en la salud de este tipo de pacientes.

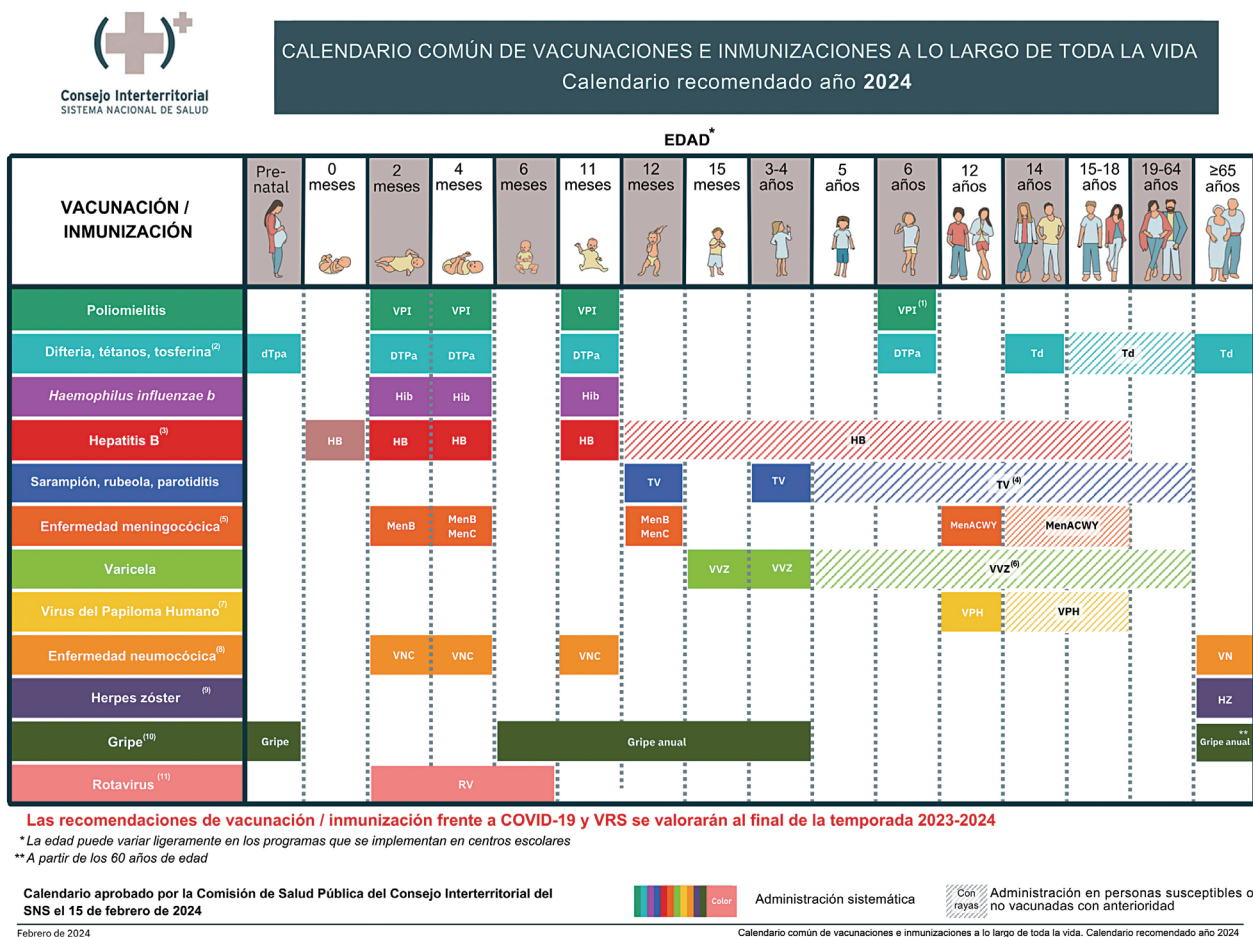
Calendario vacunal para toda la vida. Vacunas especiales recomendadas para las personas con enfermedades pulmonares

Las vacunas no son solo cosa de niños. Sin embargo, ha costado mucho llegar hasta este punto. Hasta hace poco tiempo hemos considerado las vacunas como una cuestión infantil, que se administran únicamente en los primeros años de nuestra vida. Sin embargo, en los últimos diez años ha surgido una nueva corriente en la Vacunología española e internacional. Es necesario contemplar la perspectiva de vacunación a las personas durante toda su vida. A pesar de esto, hay que recordar que la salud en el adulto empieza por la salud en el niño, y que administrar las vacunas en la edad infantil siempre produce una mejora de la calidad de vida cuando envejecemos.

De este paradigma surge el nuevo concepto de “vacunación para toda la vida”, en la cual, distintas asociaciones científicas en España, así como el Ministerio de Sanidad y las comunidades autónomas, han trabajado al unísono para disponer de un calendario que especifique todas las inmunizaciones que requerimos en función de la edad. Esto ha dado lugar a un calendario universal que las comunidades autónomas pueden implementar con mejoras con respecto a lo comúnmente establecido (Figura 2)^[25]. Gran parte de las vacunas para personas adultas que incluye este calendario son destinadas a las personas de edad avanzada y, únicamente en la edad adulta hasta los 65 años, se contemplan sobre todo vacunas recuerdo de la infancia en casos muy concretos, fundamentados en personas con patologías crónicas de interés, trasplantados, y personas inmigrantes con estatus vacunal desconocido. A continuación, se describen las vacunas aconsejadas para las personas con EPC:

Figura 2.

Calendario común de vacunaciones e inmunizaciones a lo largo de toda la vida. Obtenido de^[25]



Vacuna frente al neumococo

La vacunación frente al neumococo es imprescindible para las personas con EPC ya que esta bacteria está asociada al desarrollo de complicaciones graves como la neumonía o la ENI. En el momento actual existen diversas vacunas disponibles en España frente al neumococo, y cada una aporta diferentes cualidades que han de ser analizadas al detalle. En primer lugar, la vacuna polisacárida VNP23 (Pneumovax[®] 23, MSD), que contiene 23 serotipos, no induce memoria inmunológica ni respuestas secundarias de anticuerpos debido a las características del antígeno^[26]. Sin embargo, la conjugación del lipopolisacárido con una proteína “carrier”, produce una mayor inmunidad celular y la producción de IgG que induce memoria. En este sentido, tanto la vacuna VNC13 (Prevenar[®] 13, Pfizer) como la recién incorporada en calendario vacunal VNC20

(Apexxar[®] 20, Pfizer), son nuevas soluciones para una protección duradera en las personas de riesgo. En el caso de esta última vacuna, la gran diferencia con su predecesora es que incorpora la protección frente a siete serotipos adicionales.

Según las recomendaciones de algunas sociedades científicas, como la andaluza ANDAVAC, la vacuna 20-valente se recomienda de forma sistemática a la población de entre 60 y 72 años que no hayan recibido previamente ninguna dosis de vacuna neumocócica conjugada^[27]. En aquellas poblaciones que tienen riesgo de ENI, se recomienda una única dosis de VNC20 independientemente de los antecedentes vacunales frente a neumococo en pacientes de alto riesgo de ENI, mientras que en los de riesgo moderado se recomienda una única dosis de VNC20 si no se ha recibido anteriormente ninguna dosis de VNC13 ni VNC20, o si se ha recibido solo VNC13 pero se es ma-

yor de 65 años o si se está entre los 18 y 64 años pero se poseen al menos dos patologías del grupo 2. Las personas que hayan recibido previamente una pauta de VNC13+VNP23 no recibirán una dosis de VNC20.

Vacuna frente a la gripe

La vacuna de la gripe tiene la particularidad de que ha de ser administrada cada año debido a las características virológicas de este virus. La gripe es un virus cambiante, que evoluciona gracias a la deriva antigénica^[28]. Esto provoca que las vacunas de un año no sean las más óptimas para el año siguiente, y necesiten constantemente de una actualización de las cepas. Esto a su vez produce que la vacunación de gripe tenga que ser estacional y repetirse cada año para las mismas personas.

Existen múltiples vacunas de gripe, tanto inactivadas como de inmunogenicidad reforzada e, incluso, vivas atenuadas y producidas en células y con tecnología recombinante. Pero en personas de edad avanzada y aquellas que están en riesgo, suelen utilizarse vacunas que por sus características incrementan en un mayor grado la respuesta vacunal. Estas son las vacunas de inmunogenicidad reforzada, entre las que se encuentran la vacuna de alta dosis (Efluelda®, Sanofi) y la vacuna adyuvada (Fluad Tetra®, Seqirus), ambas comercializadas en España. Estas vacunas estimulan no solo una mayor producción de anticuerpos, sino también incrementan la respuesta celular, la durabilidad de dicha respuesta y el espectro de la misma. De tal forma, que gracias a su formulación se reduce el impacto de la inmunosenescencia en el caso de las personas ańosas, y del déficit de respuesta en el caso de las personas que presentan un sistema inmune no completamente eficiente.

Las vacunas frente a la gripe son esenciales para las personas con EPC, ya que esta enfermedad no solo produce una elevada mortalidad y hospitalización, sino que también el 15% de las personas mayores de 65 años hospitalizadas con gripe perderán la independencia tras el alta, no pudiendo realizar posteriormente las actividades de la vida cotidiana que antes sí realizaban^[29]. Por ello, es una herramienta esencial para proteger a las personas vulnerables con EPC.

Vacuna frente al VRS

A pesar de que el VRS parece un patógeno emergente en pacientes ańosos, este virus siempre ha estado ahí pero el diagnóstico y la investigación estaban pura-

mente centrados en los niños. Sin embargo, a la luz de los hallazgos de la última década en cuanto a carga de enfermedad, se han centrado los esfuerzos en generar vacunas frente al VRS que sean útiles para proteger a las personas de edad avanzada e, incluso, por encima de los 50 años de edad.

Este tipo de vacunas están hechas específicamente frente a la proteína F en su estado pre-fusión del VRS. Esta proteína tiene como función fusionar la membrana del virus y la de la célula infectada y promover la entrada del virión en ella. También es la responsable de la formación de sincitios a medida que progresa la infección^[15]. Una de las ventajas que tiene esta proteína es que está mucho más conservada que, por ejemplo, la proteína G, por lo que ofrece una mayor durabilidad de la protección sin necesidad de actualizar las cepas incluidas en la vacuna.

Actualmente existen dos vacunas aprobadas por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) de las compañías GSK (AREXVY) y Pfizer (ABRYSVO®), así como otras de, por ejemplo, tecnología ARNm que están en diferentes fases de ensayos clínicos. Estas vacunas han mostrado efectividades del 94,1% frente a enfermedad grave del tracto respiratorio inferior en la primera temporada (datos de AREXVY) y del 78,8% con una segunda dosis en la segunda temporada, siempre frente a placebo^[30]. Es interesante remarcar que en la evaluación en pacientes con al menos una comorbilidad la efectividad antes comentada se mantiene. En el caso de la vacuna ABRYSVO®, la efectividad para evitar infección del tracto respiratorio inferior fue del 88,9% en la primera temporada y del 77,8% en la segunda^[31].

Todas estas vacunas tienen una gran importancia en los pacientes con EPC puesto que el VRS, como se ha comentado anteriormente, es un gran desencadenante de enfermedad grave y complicaciones en este tipo de personas, con una carga apreciable de enfermedad.

Vacuna frente a la COVID-19

Tras la pandemia desafortunadamente las coberturas vacunales han caído estrepitosamente en todos los grupos de edad. Sin embargo, en las personas de riesgo las vacunas de la COVID-19 están especialmente recomendadas, sobre todo aquellas que contienen variantes actualizadas. Las vacunas que están actualmente disponibles en España se fundamentan en tecnología ARNm (ARN mensajero), como las de las compañías Pfizer y Moderna, pero también existen algunas comercializadas de tipo proteína recombinante,

con o sin adyuvante, como las de las compañías Hipra y Novavax. Las recomendaciones del Ministerio en esta materia focalizan la vacunación a personas mayores de 60 años y, en el segmento de personas adultas, especialmente a aquellas con patologías de base, como EPC, especificando displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma, y a las personas convivientes con estos enfermos^[32].

Vacuna frente al herpes zóster

Como algunos trabajos sugieren, las EPC pueden dañar seriamente la inmunidad del paciente haciendo que su capacidad de respuesta se reduzca. Esto puede provocar que, ciertas enfermedades que en pacientes sanos no aparecen, aquí puedan emerger fruto del mal control que el sistema inmune produce sobre virus latentes. Nos referimos al virus herpes zóster, el cual sufre una reactivación fruto del pobre control que ejerce la inmunidad celular en nuestra madurez o bajo condiciones de inmunocompromiso. Esta enfermedad causa gran afectación a la calidad de vida y una de sus complicaciones, la neuralgia posherpética, puede producir dolores inhabilitantes durante más de 6 meses. Actualmente las vacunas disponibles frente a este virus se destinan a personas mayores de 18 años con ciertas patologías de interés, como por ejemplo trasplantados, los que tiene tratamiento con fármacos anti-JAK y tumores de órgano sólido, y en mayores de 50 años que están en tratamiento con inmunomoduladores^[33]. La vacuna que más se utiliza actualmente es Shingrix® (GSK) que es una vacuna de proteína recombinante adyuvada con AS01_B.

Conclusiones

Las infecciones respiratorias suponen una gran carga de enfermedad globalmente, y tienen especial relevancia para las personas con enfermedades pulmonares crónicas. El papel que estas infecciones juegan en la calidad de vida del paciente es importante, ya que pueden reducir su esperanza de vida a través de la exacerbación de sus enfermedades de base, que en múltiples ocasiones requieren el ingreso hospitalario e, incluso, en un reseñable porcentaje lleva a la muerte del individuo. Las enfermedades infecciosas más relevantes para estas personas son la gripe, el VRS, el neumococo y la COVID-19, aunque otras infecciones, aunque no sean respiratorias, como el herpes zóster, pueden afectar en gran medida a estos pacientes. Todas estas enfermedades tienen vacunas disponibles

que tiene una moderada-alta efectividad, por lo que su administración debe ser prioritaria cuando un paciente con enfermedades pulmonares crónicas acude a la consulta. Sin embargo y, lamentablemente, de algunas de estas enfermedades aún conocemos poco debido a que el diagnóstico microbiológico no se había centrado previamente en ellas. Afortunadamente, el paradigma ha cambiado y se están llevando a cabo muchos estudios que permitirán disponer de información más fidedigna en los próximos años, información que ayudará a focalizar la vacunación en las personas que más riesgo de complicaciones presenten.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Davidson W, Bai TR. Lung structural changes in chronic obstructive pulmonary diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. Diciembre de 2005;4(6):643-9.
- [2] Labaki WW, Han MK. Chronic respiratory diseases: a global view. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 de junio de 2020;8(6):531-3.
- [3] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 10 de noviembre de 2018;392(10159):1789-858.
- [4] OMS. The top 10 causes of death [Internet]. 2020 [citado 9 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- [5] OMS. Respiratory infectious diseases on the rise across WHO European Region [Internet]. 2023 [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/europe/news/item/15-12-2023-respiratory-infectious-diseases-on-the-rise-across-who-european-region>
- [6] Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *New England Journal of Medicine*. 30 de julio de 2015;373(5):415-27.
- [7] Kruckow KL, Zhao K, Bowdish DME, Orihuela CJ. Acute organ injury and long-term sequelae of severe pneumococcal infections. *Pneumonia*. 5 de marzo de 2023;15(1):5.
- [8] Scelfo C, Menzella F, Fontana M, Ghidoni G, Galeone C, Facciolo NC. Pneumonia and Invasive Pneumococcal Diseases: The Role of Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Era of Multi-Drug Resistance. *Vaccines (Basel)*. 22 de abril de 2021;9(5):420.
- [9] Falcó V PA. Clínica y tratamiento de la enfermedad neumocócica en el adulto. 85-96 p. (La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro.).

- [10] Domenech Pena A. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. [http://purl.org/dc/dcmitype/Text]. Universitat de Barcelona; 2013 [citado 23 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=96435>
- [11] Paget J, Spreuwerberg P, Charu V, Taylor RJ, Iuliano AD, Bresee J, et al. Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. *J Glob Health*. 9(2):020421.
- [12] Liao KM, Chen YJ, Shen CW, Ou SK, Chen CY. The Influence of Influenza Virus Infections in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 14 de septiembre de 2022;17:2253-61.
- [13] Wallick C, To TM, Korom S, Masters III H, Hanania NA, Moawad D. Impact of influenza infection on the short- and long-term health of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Medical Economics*. 31 de diciembre de 2022;25(1):930-9.
- [14] Santos-Sancho JM, Jimenez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, López-de Andrés A, Carrasco-Garrido P, Ortega-Molina P, et al. Influenza vaccination coverage and uptake predictors among Spanish adults suffering COPD. *Hum Vaccin Immunother*. Julio de 2012;8(7):938-45.
- [15] Sanz-Muñoz I, Prada LS de, Castrodeza-Sanz J, Eiros JM. Microbiological and epidemiological features of respiratory syncytial virus. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(3):209-20.
- [16] Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, Tamerius J, Simonsen L, Miller MA, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*. 2013;8(2):e54445.
- [17] Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. Febrero de 2003;22(2 Suppl):S21-32.
- [18] Robertson SE, Roca A, Alonso P, Simoes EAF, Kartasasmita CB, Olaleye DO, et al. Respiratory syncytial virus infection: denominator-based studies in Indonesia, Mozambique, Nigeria and South Africa. *Bull World Health Organ*. Diciembre de 2004;82(12):914-22.
- [19] Langedijk AC, Bont LJ. Respiratory syncytial virus infection and novel interventions. *Nat Rev Microbiol*. Noviembre de 2023;21(11):734-49.
- [20] Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. Enero de 2023;17(1):e13031.
- [21] Falsey AR, Walsh EE, Esser MT, Shoemaker K, Yu L, Griffin MP. Respiratory syncytial virus-associated illness in adults with advanced chronic obstructive pulmonary disease and/or congestive heart failure. *J Med Virol*. Enero de 2019;91(1):65-71.
- [22] Mehta J, Walsh EE, Mahadevia PJ, Falsey AR. Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Illness Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 1 de junio de 2013;10(3):293-9.
- [23] Bungaro M, Passiglia F, Scagliotti GV. COVID-19 and Lung Cancer: A Comprehensive Overview from Outbreak to Recovery. *Biomedicines*. 26 de marzo de 2022;10(4):776.
- [24] Gómez-Antúnez M, Muño-Míguez A, Bacete-Cebrián M, Rubio-Rivas M, Lebrón Ramos JM, de Cossío Tejido S, et al. Patients with COPD hospitalized due to COVID-19 in Spain: a comparison between the first and second wave. *Rev Clin Esp*. 1 de mayo de 2023;223(5):298-309.
- [25] Ministerio de Sanidad. Calendario común de vacunaciones e inmunizaciones a lo largo de toda la vida [Internet]. 2024 [citado 23 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
- [26] Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. Febrero de 2021;21(2):83-100.
- [27] ANDAVAC. Nueva instrucción: Vacunación frente a neumococo en Andalucía [Internet]. 2023 [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.andavac.es/nueva-instruccion-vacunacion-frente-a-neumococo-en-andalucia/>
- [28] Tenforde MW, Kondor RJG, Chung JR, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, et al. Effect of Antigenic Drift on Influenza Vaccine Effectiveness in the United States-2019-2020. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de diciembre de 2021;73(11):e4244-50.
- [29] McElhaney JE, Verschoor CP, Andrew MK, Haynes L, Kuchel GA, Pawelec G. The immune response to influenza in older humans: beyond immune senescence. *Immun Ageing*. 2020;17:10.
- [30] Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 16 de febrero de 2023;388(7):595-608.
- [31] Walsh Edward E., Pérez Marc Gonzalo, Zareba Agnieszka M., Falsey Ann R., Jiang Qin, Patton Michael, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 19 de abril de 2023;388(16):1465-77.
- [32] Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2023-2024 en España. Actualización. [Internet]. 2023 [citado 24 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/>

areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/RecomendacionesVacunacion_Gripe-Covid19.pdf

- [33] Junta de Castilla y León. INSTRUCCIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA VACUNACIÓN FRENTE A HERPES ZÓSTER EN PERSONAS CON FACTORES DE RIESGO [Internet]. 2023 [citado 23 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/vacunacion-personas-pertenecientes-grupos-riesgo/vacunacion-frente-herpes-zoster.ficheros/2568505-INSTRUCCI%C3%93N%20VACUNACI%C3%93N%20HERPES%20ZOSTER%20EN%20PERSONAS%20CON%20FACTORES%20DE%20RIESGO%20EN%20CASTILLA%20Y%20LE%C3%93N_Actualizaci%C3%B3n%20octubre%202023_DEF_firma%20F.pdf

pes-zoster.ficheros/2568505-INSTRUCCI%C3%93N%20VACUNACI%C3%93N%20HERPES%20ZOSTER%20EN%20PERSONAS%20CON%20FACTORES%20DE%20RIESGO%20EN%20CASTILLA%20Y%20LE%C3%93N_Actualizaci%C3%B3n%20octubre%202023_DEF_firma%20F.pdf

- [34] ISCIII. Sistema de vigilancia de la gripe en España [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://vgripe.isciii.es/inicio.do>

INSTRUCCIONES para los AUTORES

Medicina Respiratoria es una publicación periódica, independiente y especializada, escrita en castellano, dirigida principalmente a neumólogos y otros especialistas con interés prioritario en el ámbito de la Neumología. Tiene como objetivos la formación continuada y la difusión de conocimientos científicos de interés clínico y profesional relacionados con la Neumología. La revista publica artículos cuyo estilo y alcance deben ser los de una revisión selectiva, que refleje el estado conceptual y las opiniones actuales sobre los aspectos más relevantes del tema escogido. El texto debe apoyarse en y referirse a bibliografía seleccionada, no exhaustiva.

Normas de publicación

Las Instrucciones para los Autores están en consonancia con los requisitos uniformados propuestos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1991;324:424-8) y *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (N Engl J Med 1997;336:309-15).

Las revisiones a publicar en Medicina Respiratoria serán encargadas por los directores u otros miembros del Comité Editorial. No obstante, la participación espontánea que satisfaga los requisitos y estilo de la revista será considerada con especial atención por su Comité Editorial. Los interesados en contribuir con un manuscrito deberán antes enviar su propuesta a la editorial de la revista. La propuesta debe incluir una descripción breve del objetivo y el método de la revisión que se pretende. Los manuscritos se presentarán en la forma más atractiva e inteligible, con intención de llegar a todos los lectores. En ocasiones resultará inevitable tratar temas de interés restringido, pero es deseable que los temas sean de interés general.

Los manuscritos enviados a Medicina Respiratoria deberán ser originales y no encontrarse bajo consideración simultánea por otra revista. En caso de que exista, los autores deberán señalar su dependencia comercial, financiera o institucional en relación con el tema objeto de revisión. La opinión expresada por los autores no refleja necesariamente la opinión de la Dirección de Medicina Respiratoria. Todo material publicado, incluidas figuras y tablas, debe estar libre de *copyright* o acompañado de las autorizaciones correspondientes, y no es responsabilidad editorial la verificación de este punto.

Características del Manuscrito

Los manuscritos se publicarán en castellano. Especificarán el título y título resumido. Se acompañarán de resumen y de 3 o 4 palabras clave. Preferentemente, irán firmados por un solo autor y, en cualquier caso, las personas

listadas como autores serán aquellas que de forma sustancial y directa hayan contribuido a la concepción, diseño y desarrollo del trabajo, por lo que su número deberá restringirse al mínimo posible. La dirección para correspondencia será la del autor principal.

Todos los manuscritos deberán enviarse en papel y soporte electrónico (Word, sobre disquete o CD) con las páginas numeradas e identificadas con título abreviado. Se revisarán por el Comité Editorial y, si fuera necesario, sufrirán modificaciones menores de forma, en consonancia con el estilo de la revista. Si existen fuentes de financiación, éstas deben especificarse.

La primera página contendrá el título y, el nombre del autor, su afiliación y dirección para correspondencia, incluido el correo-e y las fuentes de financiación si las hubiera. En la parte inferior de la página se especificará el título abreviado propuesto y las palabras clave. La segunda contendrá el resumen, que deberá ser una breve explicación del contenido de la revisión, en menos de 200 palabras (1.500 - 1.800 espacios), entendible sin recurrir al texto. Los artículos se dividirán en las secciones que el autor considere oportuno, de manera que el artículo se desarrolle de una forma atractiva y fácilmente legible.

La longitud máxima del texto será en torno a 15-16 hojas Din A4 (sin contar las dos primeras páginas, las figuras, tablas, leyendas y bibliografía), escritas en Arial, cuerpo 12 (aprox. 20.000 espacios), a doble espacio (interlineado 2), y con un margen de 25 mm en ambos lados. Las abreviaturas y nombres inusuales deben describirse en su primera aparición en el texto. En beneficio de los lectores se deberá reducir su número al mínimo indispensable.

Las referencias bibliográficas, con un máximo aconsejable de 50, se citarán y numerarán según el orden consecutivo de aparición en el texto e incluirán el nombre de los primeros tres autores seguidos de *et al.*, o de todos ellos si no fueran más de seis. Las citas deben incluir el título completo y la fuente de información. El nombre de las revistas, libros y publicaciones electrónicas se abreviará como en el *Index Medicus*. El material no publicado o las experiencias personales no publicadas no deben citarse. Los artículos aceptados para su publicación, pero aún no publicados, deben aparecer con el nombre de la revista receptora seguido de la expresión (en prensa). La exactitud de las citas es responsabilidad de los autores.

Las figuras y tablas deberán ser originales y se citarán en el texto según orden de aparición. Es deseable que su número no pase de seis. Se les asignará un número (arábigo si se trata de una figura o romano si se trata de una tabla). Las figuras deben ser de calidad y estar adecuadamente dibujadas o fotografiadas. También se aceptarán figuras en formato electrónico. Una sola copia de cada imagen es suficiente. Podrán ser agrupadas, reducidas o incluso suprimidas, según consideración editorial. Para cada figura o tabla se enviará una breve leyenda conjuntamente en una hoja para tal fin.

Envío del manuscrito

Los manuscritos se deben enviar en formato electrónico a:

jlviejo4@gmail.com Secretario de la publicación.

El envío y subsiguiente publicación de un artículo en Medicina Respiratoria implican la cesión de su *copyright* a la propiedad de la revista, con el derecho exclusivo a su reproducción en cualquier forma.

