

Medicina respiratoria

2.ª ÉPOCA | Vol. 3 | Número 2 | JULIO 2025



- Esperanza de vida en la prehistoria
- Asma y mujer
- Por qué vacunar a los adultos
- Papel de la CPAP en asma grave
- Rinosinusitis y asma

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

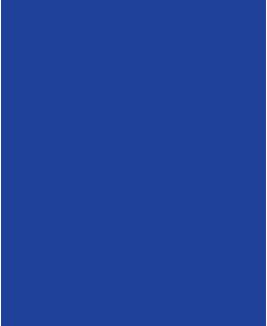
* Fotografía de portada: Servicio de Fotografía. Museo Nacional de Ciencias Naturales (CSIC). Madrid

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

2ª ÉPOCA. Vol. 3 Número 2. JULIO 2025

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

Fibrosis pulmonar: cómo abordarla en la práctica clínica

MARÍA MOLINA MOLINA

5

Esperanza de vida y longevidad en la prehistoria:
su relación con la salud y la enfermedad

JOSÉ MARÍA BERMÚDEZ DE CASTRO

11

El asma en la mujer

EVA MARTÍNEZ MORAGÓN

21

Vacunación del adulto frente a enfermedades respiratorias:
fundamentos, coberturas y calendario vacunal

RAQUEL ALFARO GRECIANO

LEOVIGILDO GINEL MENDOZA

29

Papel de la CPAP en el tratamiento del asma grave

ELENA ÁVALOS PÉREZ-URRIA

CAROLINA CISNEROS.

39

Rinosinusitis crónica y asma: una vía aérea,
un fuerte vínculo, dos síndromes

ALFONSO DEL CUVILLO BERNAL

JOSÉ GREGORIO SOTO CAMPOS

45

FE DE ERRATAS (bibliografía cap. 4. vol. 3 núm. 1)

55

INSTRUCCIONES para los AUTORES

57

Fibrosis pulmonar: cómo abordarla en la práctica clínica

MARÍA MOLINA MOLINA

Unidad Funcional de Intersticio Pulmonar (UFIP). Servicio de Neumología
Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Universitat de Barcelona. CIBERES

La fibrosis constituye uno de los principales retos en la salud contemporánea y uno de los órganos más frecuentemente afectados es el pulmón en forma de fibrosis pulmonar. Esta alteración reparativa del intersticio se asocia a procesos de envejecimiento anómalos que producen un remodelado aberrante del pulmón. Por ello, el progresivo envejecimiento poblacional se ha identificado como uno de los factores asociados al incremento en su prevalencia. Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes se clasifican en función de su origen y características¹. La irreversibilidad y pérdida funcional progresiva respiratoria asociada a las EPI fibrosantes provocan una elevada morbilidad¹⁻⁵. Sin embargo, los avances en investigación de las dos últimas décadas han permitido mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes, y con ello el pronóstico (Figura 1).

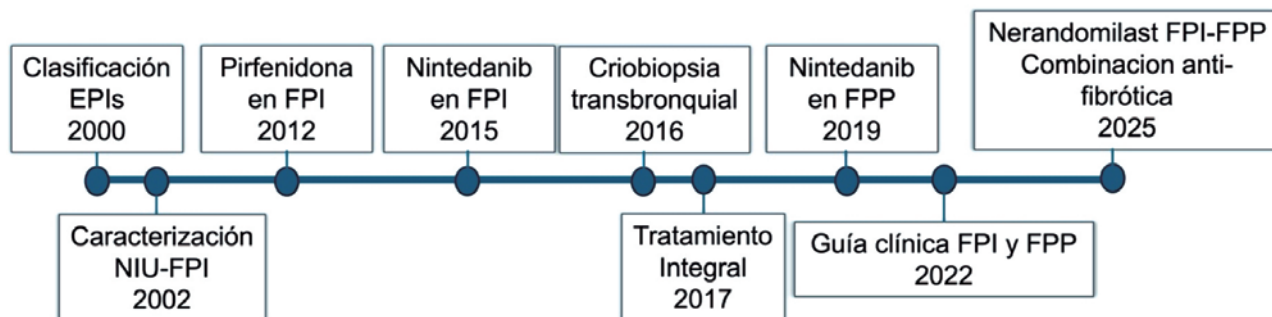
IDENTIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD: RECONOCER ANTES DE QUE MUERDA

Los síntomas iniciales de la fibrosis pulmonar, disnea de esfuerzo y/o tos seca, son muy similares a los de otras enfermedades respiratorias más prevalentes, por lo que con frecuencia la orientación diagnóstica inicial

Figura 1.

Avances en investigación que han impactado en la práctica clínica durante este siglo.

Avances clínicos en Fibrosis Pulmonar



es errónea y conlleva empirismo con tratamientos fútiles y un retraso en el diagnóstico multidisciplinar de certeza de hasta más de un año⁵. El trabajo en red entre Medicina Primaria y hospitalaria, en algunas regiones del país, ha permitido mejorar la demora diagnóstica, estableciendo unos signos de alarma para la derivación rápida ante la sospecha en el diagnóstico diferencial inicial (Tabla I). Sin embargo, en muchas otras regiones la demora diagnóstica sigue siendo una terrible realidad que asocia un incremento en la mortalidad de los pacientes³.

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) representa la base para la identificación de fibrosis pulmonar; es el método más sensible para identificar o descartar este proceso y además permite identificar patrones radiológicos fundamentales para el diagnóstico diferencial de cada caso¹. Teniendo en cuenta que hasta el 20% de las radiografías de tórax parecen normales en fases iniciales de fibrosis pulmonar, la realización de la TCAR de tórax en pacientes que presentan signos de alarma resulta esencial en la identificación rápida¹. Integrar esta exploración en la rutina asistencial ha permitido identificar más pacientes en fase subclínica, sobre todo al realizarla en aquellos sujetos con mayor riesgo para esta enfermedad¹: a) adultos de más de 40 años con exposición laboral a antígenos inorgánicos u orgánicos durante más de 5-10 años o bien a potenciales productos neumotóxicos (radioterapia, bleomicina, amiodarona...), b) antecedentes familiares de primer grado de fibrosis pulmonar o portadores de variantes genéticas patogénicas para estas enfermedades. Actualmente, el diagnóstico diferencial en casos incipientes representa un nuevo reto clínico que se encara con la esperanza de poder frenar la

Tabla I.

Clasificación de las EPI fibróticas en función del origen para el diagnóstico diferencial.

Idiopáticas	Inducidas o asociadas	Granulomatosas	Ultrararas
- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) - Neumonía intersticial no específica fibrótica (NINEf) - Fibrosis pulmonar no clasificable (uILD) - Fibrosis pulmonar con rasgos autoinmunes (IPAF) - Fibroelastosis pleuropulmonar (FEPP) - Neumonía organizativa criptogénica crónica	- EPI fibrótica asociada a enfermedad autoinmune sistémica (EPIDf-EAS) - Fibrosis pulmonar inducida por fármacos o radioterapia - Fibrosis pulmonar asociada al tabaco (SRIF) - Fibrosis pulmonar por exposición a tóxicos - Neumoconiosis	- Sarcoidosis pulmonar fibrosante - Otras granulomatosis	- Histiocitosis X fibrosante - Proteinosis alveolar pulmonar fibrosante - Neumonía eosinofílica crónica

fibrosis en una fase que no limite la vida del paciente¹⁻⁵. También sigue en investigación cada cuánto hay que repetir la TCAR de tórax en casos de alto riesgo sin enfermedad en la exploración inicial, en qué lugar queda la clásica radiografía de tórax, y cómo abordar los circuitos rápidos de diagnóstico.

DIAGNÓSTICO MULTIDISCIPLINAR DE CERTEZA PARA UN TRATAMIENTO DIRIGIDO

El diagnóstico de estos pacientes se realiza en comité multidisciplinar de expertos en Neumología, Radiología, Anatomía Patológica, enfermedades autoinmunes y Cirugía Torácica¹. Este abordaje multidisciplinar ha demostrado mejorar la precisión diagnóstica, reducir la variabilidad interobservador y facilitar las decisiones diagnóstico-terapéuticas en consenso⁴. De forma simplificada, el diagnóstico diferencial engloba una serie de entidades posibles en función de la evaluación conjunta de: a) historia clínica y signos guía (edad, sexo, semiología asociada), b) patrones radiológicos: neumonía intersticial usual (NIU) frente a otros patrones no

NIU, c) resultados serológicos del estudio de IgG específicas y batería completa de anticuerpos autoinmunes. Barajando los resultados de estos componentes se ha demostrado llegar al diagnóstico de confianza en un 60-80% de los casos⁴. En el resto sigue siendo necesario un abordaje invasivo para biopsia pulmonar y análisis del patrón histológico. En este sentido, la incorporación de la criobiopsia transbronquial mediante broncoscopia ha mejorado la precisión diagnóstica en muchos casos, con menor morbilidad que la clásica biopsia pulmonar quirúrgica por videotoracoscopia (VTC)⁴. Actualmente se dispone de ambas opciones procedimentales para biopsia pulmonar y la decisión entre una u otra dependerá de las imágenes de la TCAR de tórax al analizar la probabilidad de acceder al área afecta, las comorbilidades del paciente y riesgos asociados, y la disponibilidad-experiencia del equipo que las realiza.

La mejor calidad de las TCAR y el avance en la interpretación de los patrones radiológicos a través de su correspondencia con patrones histológicos ha permitido evitar procedimientos invasivos en casos como la fibroelastosis pleuropulmonar (FEPP) y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)¹. En un contexto clínico apropiado (adulto mayor de 60 años), sin causas o asociaciones identificadas, un patrón TCAR de tórax de NIU consistente o probable permite llegar a un diagnóstico consensuado de FPI⁴. Igualmente, una TCAR de tórax con patrón típico de neumonitis por hipersensibilidad, exposición identificada y linfocitosis en el lavado broncoalveolar, tampoco requiere biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico. Clásicamente, el diagnóstico clínico-radiológico también es posible en la mayoría de los pacientes con neumoconiosis que refieren exposición a partículas inorgánicas, así como las EPI fibróticas asociadas a enfermedad autoinmune sistémica (EAS) conocida o los casos expuestos a neumotóxicos (fármacos, radioterapia, tóxicos inhalados o aspirados). Si después de la valoración clínico-radiológica aún se barajan 2 o más diagnósticos probables, la biopsia pulmonar suele ser necesaria para acabar de consensuar el diagnóstico final.

NUEVA ERA TERAPÉUTICA: TRATAMIENTO ANTIFIBRÓTICO Y MANEJO INTEGRAL

Los fármacos antifibróticos inhiben la progresión de la enfermedad al enlentecer la caída de la capacidad vital forzada (CVF), lo que representa un gran avance para los pacientes con EPI fibróticas⁶⁻⁸. Siguiendo las guías clínicas internacionales, los pacientes con FPI reciben nintedanib o pirfenidona al diagnóstico⁴. Los pacientes con otras EPI fibróticas no FPI pueden presentar progresión de la fibrosis a pesar del tratamiento inicial dirigido, lo que se conoce como fibrosis pulmonar progresiva (FPP)(4). En estos casos nintedanib también está indicado^{4,5}. Recientemente, un nuevo fármaco antifibrótico, nerandomilast, ha demostrado beneficio clínico en FPI y FPP al ser administrado en monoterapia o en combinación con otro de los fármacos antifibróticos aprobados^{9,10}. Esto representa que en un futuro próximo se utilizará la combinación anti-fibrótica en la práctica clínica, más allá de los ensayos que ya se realizan actualmente.

Además del tratamiento dirigido, es igualmente importante abordar cualquier comorbilidad y evitar posibles factores que puedan incrementar el daño pulmonar y el riesgo de progresión, como infecciones víricas, exposición a humos o tóxicos inhalados, y el reflujo gastroesofágico. El papel de la enfermera especializada en EPI es fundamental para optimizar el abordaje integral, identificando necesidades del paciente (emocionales y físicas) y monitorizando el control de síntomas y posibles efectos adversos del tratamiento farmacológico. La estrategia terapéutica integral también puede requerir rehabilitación pulmonar, apoyo psicológico y nutricional, oxigenoterapia domiciliaria y trasplante pulmonar dependiendo de la fase o estadio de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Los avances en investigación llevados a la práctica clínica, incluyendo la identificación rápida, el diagnóstico de certeza, y los nuevos tratamientos que modifican el curso natural de la fibrosis pulmonar han mejorado el pronóstico y la calidad asistencial de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2023;383(10):958-968.
- [2] Putman RK, et al. Interstitial lung abnormalities are associated with acute respiratory disease and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):976-984.
- [3] E Cano-Jiménez E, Villar Gómez A, Velez Segovia E, Aburto Barrenechea M, Sellarés Torres J, Francesqui J, et al. Prognostic factors of progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a large, retrospective, multicentre, observational cohort study. *ERJ Open Res*. 2024;10(1):00405.
- [4] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47.
- [5] Molina-Molina M, Buendia-Roldan I, Castillo D, Caro F, Valenzuela C, Selman M. Diagnostic and Therapeutic Developments in Progressive Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(5):418-424.
- [6] Noble PW, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-69.
- [7] Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082.

- [8] Flaherty KR, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-1727.
- [9] Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Kreuter M, Maher TM, Martinez FJ, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2025;392(22):2193-2202.
- [10] Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, et al. Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2025;392(22):2203-2214.

Esperanza de vida y longevidad en la prehistoria: su relación con la salud y la enfermedad

JOSÉ MARÍA BERMÚDEZ DE CASTRO

RESUMEN

La esperanza de vida al nacimiento durante el Pleistoceno, el período comprendido entre hace 2.600.000 y 10.000 años, habría sido muy baja en todas las especies de la genealogía humana. A juzgar por lo que se conoce hasta la fecha en el registro fósil, la longevidad de aquellas especies no habría superado los 50-55 años, con ausencia de menopausia y vida posmenopáusica en las especies más antiguas. La selección natural habría eliminado las mutaciones perjudiciales y el patrimonio genético de las poblaciones reproductoras habría sido excelente. No obstante, el estilo de vida de aquellos cazadores y recolectores, sometidos a los peligros que suponen la obtención del alimento, los depredadores o las condiciones climáticas, habría sido causa de patrones de mortalidad elevada entre los jóvenes y los adultos reproductores. En cambio, aquellas poblaciones no habrían conocido las enfermedades que padecen los individuos de edad avanzada de las poblaciones recientes de países desarrollados. La paleontología molecular ha abierto una nueva etapa en el estudio de afecciones producidas en el Pleistoceno por patógenos bien conocidos en la actualidad por ser fuente de epidemias y pandemias.

Este trabajo ha sido realizado en el marco del proyecto: Project PID2021-122355NB-C33 financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, MCIN/AEI/10.13039/501100011033/ FEDER, UE

Palabras Clave: esperanza de vida, longevidad, hipoplasia del esmalte, Pleistoceno.

José María Bermúdez de Castro

PHD

Investigador *Ad-Honorem*,
Centro Nacional de Investigación
sobre la Evolución Humana (CENIEH)
Paseo de la Sierra de Atapuerca 2,
09002, Burgos.

josemaria.bermudezdecastro@cenieh.es
jmbermudezdecastro@gmail.com

Introducción

La esperanza de vida al nacimiento se define como el número medio de años que un individuo espera vivir al nacer, caso de mantenerse el patrón de mortalidad por grupos de edad que se observe en ese momento. Por ejemplo, si la tasa de mortalidad infantil es muy elevada, la esperanza de vida al nacimiento sería necesariamente muy baja, aunque un cierto número de individuos pudiera vivir una larga vida como adultos. La esperanza de vida al nacimiento de *Homo sapiens* en los países más desarrollados es muy alta y muy superior a la longevidad natural de nuestra especie. De acuerdo con los datos de 2022 del Instituto Nacional de Estadística, la esperanza de vida al nacimiento en los varones españoles supera los 80 años y se acerca a los 86 años en las mujeres. Desde principios del siglo XX, el incremento ha sido espectacular: los hombres y mujeres hemos añadido 46 y 50 años, respectivamente, a nuestra esperanza de vida al nacimiento. Ese avance tan llamativo se explica por el impresionante avance en las investigaciones médicas, el progreso tecnológico aplicado a la Medicina, la reducción de las tasas de mortalidad infantil, los cambios en la nutrición y el estilo vida, la mejora sustancial en la educación, la disponibilidad de recursos económicos y el consiguiente acceso a los servicios sanitarios.

La inmensa mayoría de los mamíferos fallece cuando finaliza su capacidad para la reproducción. En otras palabras, si los individuos ya no pueden tener descendencia, y por un principio de economía en los recursos disponibles, esos individuos deben terminar su existencia muy poco después de contribuir con sus genes a la siguiente generación. Uno de los rasgos más singulares de nuestra especie es la menopausia, que implica la prolongación de la vida tras el cese de la menstruación. Sin embargo, no somos los únicos mamíferos que poseen este rasgo en su historia vital. Estudios recientes han demostrado que hasta cinco especies de ballenas del grupo de las dentadas: belugas, narvales, ballenas piloto, calderones tropicales y orcas pueden vivir varias décadas después de alcanzar la menopausia¹. La hipótesis que se postula para esta excepción en el mundo de los mamíferos asume que la experiencia de las hembras no reproductivas es una ayuda inestimable tanto en la búsqueda de recursos como en la protección de la descendencia. En las sociedades matriarcales de estas ballenas las hembras mayores no compiten con las hembras fértiles para tener descendencia, un hecho que favorece la longevidad de estos animales. Este proceso adaptativo po-

dría ser similar en las especies humanas, en las que las hembras posmenopáusicas podrían colaborar de manera activa en la obtención de recursos, a la par que se pueden ocupar de la protección de las crías. Aunque se han observado claros síntomas hormonales de menopausia y cierta prolongación de la vida más allá del final del cese de la menstruación, en chimpancés del National Park Kibale (Uganda) las hembras no se ocupan de cuidar a las crías de sus hijas, por lo que la vida posmenopáusica en estos primates podría obedecer a procesos adaptativos diferentes².

Nuestra alta longevidad conlleva la pérdida de capacidades biológicas necesarias para la supervivencia en edades avanzadas. Sentidos, como la audición o la visión, pierden eficacia con los años. Además, ciertas dolencias han incrementado de manera más que notable su prevalencia en las últimas décadas, como la enfermedad de Alzheimer, artritis, cáncer, diabetes tipo 2, hipertensión, osteoporosis, Parkinson, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias, así como la osteopenia y la sarcopenia, que suponen la pérdida de masa ósea y muscular, respectivamente, con el consiguiente debilitamiento de los tejidos de sostén. En otras palabras, se puede afirmar que no estamos preparados biológicamente para vivir muchos años una vez que finaliza nuestra capacidad para la reproducción y que nuestra longevidad natural media podría no superar los 55-60 años. El tiempo extra que añadimos a nuestra vida se lo debemos a la ciencia y, en algunos casos, a una dotación genética excepcional.

Gracias al registro fósil, sabemos que durante el Pleistoceno —el período en el que vivieron las especies del género *Homo*— tanto los miembros de nuestra especie como los de otras especies extintas que nos han precedido solían fallecer a edades relativamente tempranas y rara vez alcanzaban edades superiores a los 50 años. La mortalidad infantil era muy elevada y muchos individuos perecían en la tercera década de la vida. Se conocen casos excepcionales de adultos con edad avanzada y síntomas de senilidad. En las poblaciones de cazadores y recolectores actuales, la esperanza de vida al nacimiento se ha estimado en poco más de 30 años³. Teniendo en cuenta que el desarrollo en las especies anteriores a la nuestra era más breve⁴, es muy posible que la esperanza de vida al nacimiento en los cazadores y recolectores del Pleistoceno fuera aún más baja. Por otro lado, sabemos que en *Homo sapiens* la menopausia de las mujeres se produce en un rango de edad de entre 45 y 55 años. Es posible que

en épocas remotas muy pocas mujeres alcanzaran la edad final de su vida reproductora. No obstante, y en un intento de justificar el éxito de nuestra genealogía, O'Connell, Hawks y Blurton Jones propusieron en 1999 la llamada *teoría de la abuela*, que postulaba una larga vida posmenopaúsica en las hembras de *Homo erectus* con la finalidad de ayudar a sus hijas en la crianza de la prole⁵. Esta teoría es perfectamente asumible para las sociedades modernas de *Homo sapiens*, pero colisiona con el hecho de que en el registro fósil de *Homo erectus* o de otras especies contemporáneas resulta excepcional el hallazgo de individuos adultos de edad avanzada. Además, como luego veremos, los síntomas de senescencia en estas especies podían aparecer antes que en las sociedades modernas por su peculiar y duro estilo de vida. ¿Cómo era ese estilo de vida?, ¿qué sabemos de la salud y la enfermedad en épocas pretéritas? En las líneas que siguen me referiré de modo general a todas las especies de la genealogía humana, pero citaré con frecuencia el abundante registro fósil humano de los yacimientos burgaleses de la sierra de Atapuerca, de los que se ha obtenido una valiosa información. Estos yacimientos están datados de entre hace un millón y medio de años y momentos muy recientes, y comprenden casi el 60 por ciento del Pleistoceno y la mayor parte del Holoceno.

La salud en las poblaciones del pasado

Una cuestión de gran importancia al abordar el estudio de la salud y la enfermedad en el pasado reside en el hecho de que las especies pretéritas estaban sometidas, como todas las demás especies, al riguroso filtro de la selección natural. En la teoría sintética moderna de la evolución, la selección natural se puede definir como la reproducción diferencial de los distintos fenotipos o formas de una especie determinada. El éxito evolutivo se mide pues en número de descendientes. Aquellos individuos que por cualquier motivo no alcanzan la edad reproductora no dejarán ningún descendiente a la siguiente generación. Por ejemplo, las enfermedades raras y otras dolencias más comunes que se conocen en la actualidad, todas ellas controladas por mutaciones perjudiciales, no llegaban a manifestarse en las poblaciones del pasado. Muchos individuos con carencias físicas o fisiológicas no tendrían oportunidad para la reproducción y sus genes no se podrían perpetuar. En cambio, aquellos individuos que llegaban a la época reproductora serían portadores de una selección de genes muy favorable, tanto para su propia existencia como para sus descendientes.

En la actualidad la Ética Médica, Bioética Clínica y las investigaciones biomédicas y biotecnológicas conducen a mantener la riqueza genética de nuestra especie, aunque muchas variantes genéticas sean poco o nada deseables. Esas variantes pueden llegar hasta las siguientes generaciones porque preservaremos la vida de aquellos individuos que las transmiten. En otras palabras, la selección natural ha quedado relegada por el progreso biomédico y moral de nuestras sociedades avanzadas.

En definitiva, cuando se aborda la cuestión de la salud y la enfermedad en el pasado partimos de la hipótesis de que los individuos reproductores tenían un envidiable estado de salud. El registro fósil, que incluye todos los especímenes obtenidos de yacimientos en un determinado período o lugar, estaría formado en su mayoría por los restos de individuos sanos, que en muchas ocasiones murieron por accidentes, víctimas de depredadores, de sus propios congéneres (canibalismo) o por condiciones climáticas adversas. Puesto que la mayoría de los restos pertenecieron a individuos jóvenes —los que mejor se conservan—tendremos una visión algo sesgada de la salud en épocas pretéritas. Por descontado, no vamos a encontrar restos de los individuos que murieron durante el parto o de individuos que pudieron sobrevivir unos pocos meses debido a sus problemas genéticos, malformaciones, etc., puesto que sus restos son muy frágiles y se degradan con facilidad. Con ese sesgo, ¿cómo aseverar que los individuos que formaban las poblaciones del Pleistoceno gozaban de buena salud? Encontramos la respuesta en los dientes.

Lo que nos dicen los dientes sobre la salud en el Pleistoceno

El proceso de desarrollo de los dientes es muy complejo y no cabe aquí realizar una descripción detallada de todo lo que sucede desde la formación de la yema dental hasta que se cierra el extremo inferior de las raíces. Pero nos interesa saber que los ameloblastos, las células responsables de la formación del esmalte, comienzan su función en la parte superior de las cúspides de los dientes y progresan como una verdadera funda de la corona hacia la zona de unión entre el borde inferior del capuchón de esmalte y la dentina de las raíces (línea amelocementaria). La duración de este proceso en la dentición permanente es variable según el tipo de diente, y se prolonga entre algo menos de tres años en los molares y hasta cinco años y medio

en los caninos⁶. Puesto que cada diente comienza a formarse en un momento determinado, el proceso puede seguirse desde el primer año de vida extrauterina (primeros molares e incisivos centrales) hasta que finaliza —hacia los once años— cuando termina la formación del esmalte del tercer molar permanente. Debido a la peculiar geometría en la formación de la funda de esmalte que cubrirá cada diente⁷, es posible estimar con cierta precisión la edad de muerte de un individuo inmaduro fósil si encontramos el momento *congelado* en el tiempo en el que quedaron sus dientes en desarrollo. El esmalte se va formando mediante capas superpuestas sucesivas, cada una de las cuales se deposita cada ocho días en promedio⁴. En los dientes deciduos la formación del esmalte es similar, pero el proceso es considerablemente más rápido y las capas de esmalte cubren el diente en muy pocas semanas.

Como sucede con todos los tejidos celulares de un ser vivo, cualquier alteración de su desarrollo por falta de nutrientes o por un proceso patológico afecta a la correcta formación de esos tejidos. Si se produce la recuperación a tiempo, ese ser vivo podrá continuar su desarrollo y no quedarán trazas de la crisis

padecida. No es el caso del esmalte, puesto que cualquier alteración significativa en su desarrollo deja una huella indeleble, que puede verse a simple vista si el proceso ha tenido una cierta duración y con lupas binoculares si el proceso no ha superado unos diez días, aproximadamente. El esmalte puede dejar de formarse durante un tiempo y quedan entonces cicatrices en la corona de los dientes que reciben el nombre de hipoplasias del esmalte. Por lo general, y dada la geometría en el proceso de formación del esmalte, las hipoplasias suelen rodear por completo la corona a modo de banda circular (hipoplasia lineal), cuya anchura será tanto mayor cuanto más larga haya sido la duración del proceso patológico o el estado de malnutrición. En ocasiones aparecen defectos en forma de fosas o hundimientos en la capa del esmalte, que pueden ser puntuales o afectar a la mayor parte de la corona.

Las hipoplasias del esmalte se observan con mucha frecuencia en ciertas poblaciones europeas del pasado reciente, puesto que durante la historia de nuestro continente fueron reiteradas las situaciones de hambruna y las epidemias (Figura 1). Estos defectos también se han estudiado en las poblaciones del Pleistoceno, puesto que nos ayudan a conocer posibles

Figura 1.

Mandíbula del individuo de una población histórica, que experimentó graves episodios de enfermedad o hambruna, según indican las graves hipoplasias del esmalte lineales y puntuales (fosas) en los incisivos, caninos y molares.



anomalías en el desarrollo de los individuos. Es el caso de los 28 homínidos adultos identificados en el yacimiento de la Sima de los Huesos de la sierra de Atapuerca, datados en aproximadamente 400.000 años antes del presente y asignados a una forma arcaica de la especie *Homo neanderthalensis*. El último estudio de las hipoplasias de esmalte realizado en estos homínidos data de 2004⁸. Se examinaron 467 dientes permanentes mediante lupa binocular y se observó que hasta un tercio de los individuos tenía algún defecto en el esmalte de los dientes. Sin embargo, y excepto en un caso, los defectos fueron lineales, y poco o nada graves (Figura 2). La mayoría de los defectos se produjeron a la edad de entre tres y cuatro años, y fueron atribuidos al estrés causado por el destete de los pequeños en aquella época¹⁰. La transición de una alimentación adecuada y segura a una dieta formada por alimentos duros, sin cocinar, podía ocasionar un estrés considerable en los individuos destetados, que causaba una cierta desnutrición y una alteración de escasa duración en el desarrollo. A esta misma conclusión llegaron Ogilvie, Curran y Trinkaus en 1989 en su estudio de una amplia muestra de neandertales

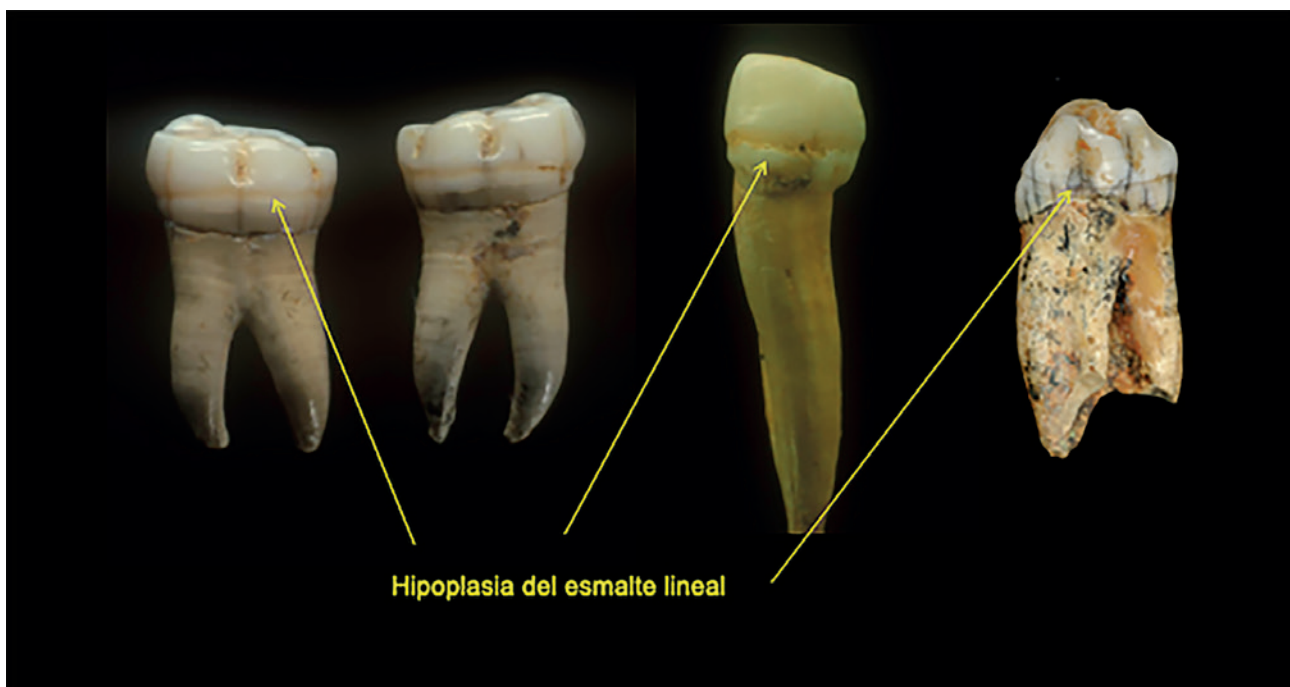
del Pleistoceno Tardío (neandertales clásicos), que mostraron una prevalencia de hipoplasias significativamente más elevada que en la muestra de los neandertales arcaicos de la Sima de los Huesos de la sierra de Atapuerca¹¹.

El nivel TD6 del yacimiento de la cueva de la Gran Dolina, también en la sierra de Atapuerca, ha proporcionado por el momento 160 restos humanos datados en 850.000 años y atribuidos a la especie *Homo antecessor*¹⁰. En esa muestra de fósiles se han identificado hasta un mínimo de ocho individuos, de los que solo uno presenta hipoplasia de esmalte lineal y poco grave en caninos y premolares y que pudo producirse cuando ese individuo contaba con unos cuatro años de edad (Figura 2).

Existen otras investigaciones en homínidos del Plioceno, con una antigüedad de hasta seis millones de años (ardipitecos, australopitecos, parántropos...), pero los resultados siempre indican prevalencias de hipoplasia del esmalte bajas y poco graves. En definitiva, la formación normal del esmalte de los dientes durante el

Figura 2.

Hipoplasias lineales en los primeros molares inferiores AT-141 y AT-556 (individuo X) y el canino inferior AT-1144 del yacimiento de la Sima de los Huesos de la sierra de Atapuerca, así como en el tercer premolar inferior ATD6-3 del yacimiento de la cueva de la Gran Dolina, también en la sierra de Atapuerca. Nótese que el canino inferior muestra una banda relativamente amplia, que indica un episodio de estrés de mayor duración que en los demás dientes.



desarrollo en las poblaciones del Pleistoceno sugiere que el estado de nutrición y de salud de los individuos que llegaban a sobrevivir a los problemas de la infancia era excelente. Aquellos cazadores y recolectores del pasado solían vivir en armonía con su medio ambiente y su baja densidad demográfica posibilitaba una alimentación suficiente y de calidad. Pero si únicamente los individuos más sanos formaban parte de las poblaciones, ¿qué enfermedades podían afectar a los miembros de esas poblaciones?

Enfermedades del Pleistoceno

Ante todo, es necesario advertir que solo podremos tener evidencia de enfermedades que dejan su huella en los huesos. En restos óseos se han descrito osteomas, osteocondromas, tuberculosis, sífilis, lepra, malformaciones congénitas, *cribra orbitalia*, osteomielitis, infecciones, y otras dolencias¹². No obstante, estas afecciones se suelen diagnosticar en poblaciones relativamente recientes, y rara vez se observan en restos fósiles del Pleistoceno. El surgimiento del Neolítico hace unos 10.000 años en diferentes lugares del planeta fue una nueva forma cultural caracterizada por la práctica de la agricultura y la domesticación de ciertas especies. Como consecuencia, se produjo el asentamiento y sedentarismo de los grupos humanos —con el consiguiente cambio en el estilo de vida—, un importante crecimiento demográfico y el frecuente hacinamiento de los grupos humanos. En contraste, la densidad de las poblaciones del Pleistoceno era muy baja. Los grupos de cazadores y recolectores del Pleistoceno estarían formados por 15 o 20 individuos, que ocasionalmente podrían reunirse en clanes mayores. Es por ello que las afecciones transmitidas por aerosoles debieron tener una prevalencia muy baja y, en todo caso, podrían acabar con la existencia de algún grupo aislado.

Los cazadores y recolectores del Pleistoceno vivían al aire libre y en raras ocasiones encontraban el abrigo rocoso de alguna cueva para pasar la noche. La mortalidad entre los adultos jóvenes pudo deberse a los azares de la caza, la posibilidad de ser depredados o a enfrentamientos entre grupos por los recursos. No es sencillo estimar la edad de muerte de los individuos del Pleistoceno y aún de épocas anteriores, entre otras razones —y como ya hemos citado más arriba— porque la duración del desarrollo y la erupción de las piezas dentarias no seguía el mismo patrón que en *Homo sapiens*. Los ardipteicos, australopitecos o los primeros representantes del género *Homo* (*Homo habilis*,

Homo ergaster, *Homo erectus*...) tenían un desarrollo acelerado con respecto a nuestra especie, por lo que su adultez comenzaba antes que en *Homo sapiens*^{4,13}. El desgaste dental, muy acusado en estas poblaciones que no empleaban el fuego para cocinar, puede llegar a confundir cuando se realiza una estimación de la edad de muerte (Figura 3). Considerando el desgaste de los incisivos en individuos inmaduros en la muestra de individuos de la Sima de los Huesos, Bermúdez de Castro et al. (2003) llegaron a estimar la velocidad a la que se perdía la corona de estos dientes en esa población¹⁴. La conclusión fue que los dientes anteriores dejaban de ser funcionales entre 40 y 50 años por un desgaste completo de la corona. Este hecho no implica necesariamente la pérdida de la vida, como ha demostrado el hallazgo excepcional de un cráneo desdentado en el yacimiento de Dmanisi (República de Georgia). Se trata de uno de los cinco cráneos (D3444/D3900) recuperados en ese yacimiento, que data de hace cerca de 1,8 millones de años (Figura 4). Este cráneo había perdido todos los dientes excepto el canino inferior izquierdo y el hueso alveolar había completado prácticamente su reabsorción. Este proceso dura unos tres años desde la pérdida de los dientes, por lo que debe explicarse cómo aquel *humano* logró sobrevivir en un tiempo en el que no se utilizaba el fuego para cocinar los alimentos. Es muy posible que ese individuo tuviese el apoyo de su grupo para alimentarse durante tanto tiempo y se puede considerar un verdadero caso de supervivencia extrema en una época tan remota¹⁵. En cualquier caso, la pérdida o el desgaste de los dientes hasta el nivel de la raíz comprometía seriamente las posibilidades de supervivencia. Lo demuestra el hecho de que apenas se registre información sobre individuos con dientes muy gastados. Si era así, se puede descartar que aquellas enfermedades que actualmente nos afectan durante la tercera edad aparecieran en las poblaciones del Pleistoceno.

Los accidentes producidos durante la vida de nuestros ancestros podían dejar heridas considerables. No nos cabe duda de que las poblaciones del pasado conocían bien remedios naturales para mitigar el efecto de las infecciones y otras dolencias, como la corteza del sauce blanco (*Salix alba*). Los restos de algunas de esas plantas han podido ser obtenidas en el examen de cálculos dentales¹⁶. Sin embargo, una infección podía causar graves problemas de salud, e incluso la muerte. El caso de la osteitis del maxilar del Cráneo 5 de la Sima de los Huesos (Figura 5) ha recibido atención en publicaciones previas (ver Figura 3 en Pérez et al., 1997)¹⁷ y puede ser observado en el Museo de la

Figura 3.

Desgaste dental extremo en premolares y molares del Cráneo 5 de la Sima de los Huesos, cuya edad de muerte quizá no supera los 40 años.



Evolución Humana de Burgos, donde se expone el original. Este cráneo presenta una superficie hinchada, porosa y rugosa entre los alveolos del incisivo lateral y el primer molar izquierdos, afectando el borde inferolateral de la apertura piriforme y el proceso frontal del maxilar. Este proceso se produjo probablemente por la rotura del primer premolar, en cuyo alveolo se observa un absceso dental y un canal de drenaje del pus. En la mandíbula también se observa un absceso dental y un amplio canal de drenaje a nivel del incisivo lateral (Figura 5).

La enfermedad periodontal también tuvo una alta prevalencia durante el Pleistoceno. La masticación prolongada de alimentos crudos contribuía a un desgaste muy rápido de los dientes y a una erupción compensatoria, que dejaba las raíces expuestas. La recesión del hueso alveolar por la falta de higiene y el desarrollo concomitante de la placa bacteriana (cálculos dentales) podía ser un factor adicional para el descalzado de los dientes, aun en edades relativamente tempranas.

El aspecto senescente de la boca de adultos de edad media era patente (Figura 5)^{17,18}. Además, el fuerte desgaste dental tenía un impacto importante en la articulación temporomandibular (ATM), provocando con una prevalencia muy elevada artropatía degenerativa en la ATM, que en la muestra de la Sima de los Huesos se observa en el 70 por ciento de los individuos¹⁷, incluyendo a los adultos jóvenes. En el registro fósil se han diagnosticado otras posibles afecciones registradas en los restos óseos fosilizados, que podrían engrosar la lista de esta sección, que incluyen sobre todo traumatismos más o menos graves, especialmente en los neandertales. Sin embargo, en los últimos años han surgido estudios novedosos acerca de las enfermedades del pasado, que conviene reseñar antes de dar por concluido este trabajo.

Desde un punto de vista puramente teórico, y como se explicó antes, la aparición del Neolítico y el incremento demográfico se han considerado siempre como el impulso definitivo para la aparición de ciertas en-

Figura 4.

Cráneo D3444 y mandíbula D3900 del cráneo 4 del yacimiento de Dmanisi (República de Georgia), que presenta prácticamente todo el hueso alveolar reabsorbido por pérdida de todos los dientes excepto el canino inferior izquierdo. Este espécimen está datado en 1,77 millones de años. © David Lordkipanidze.

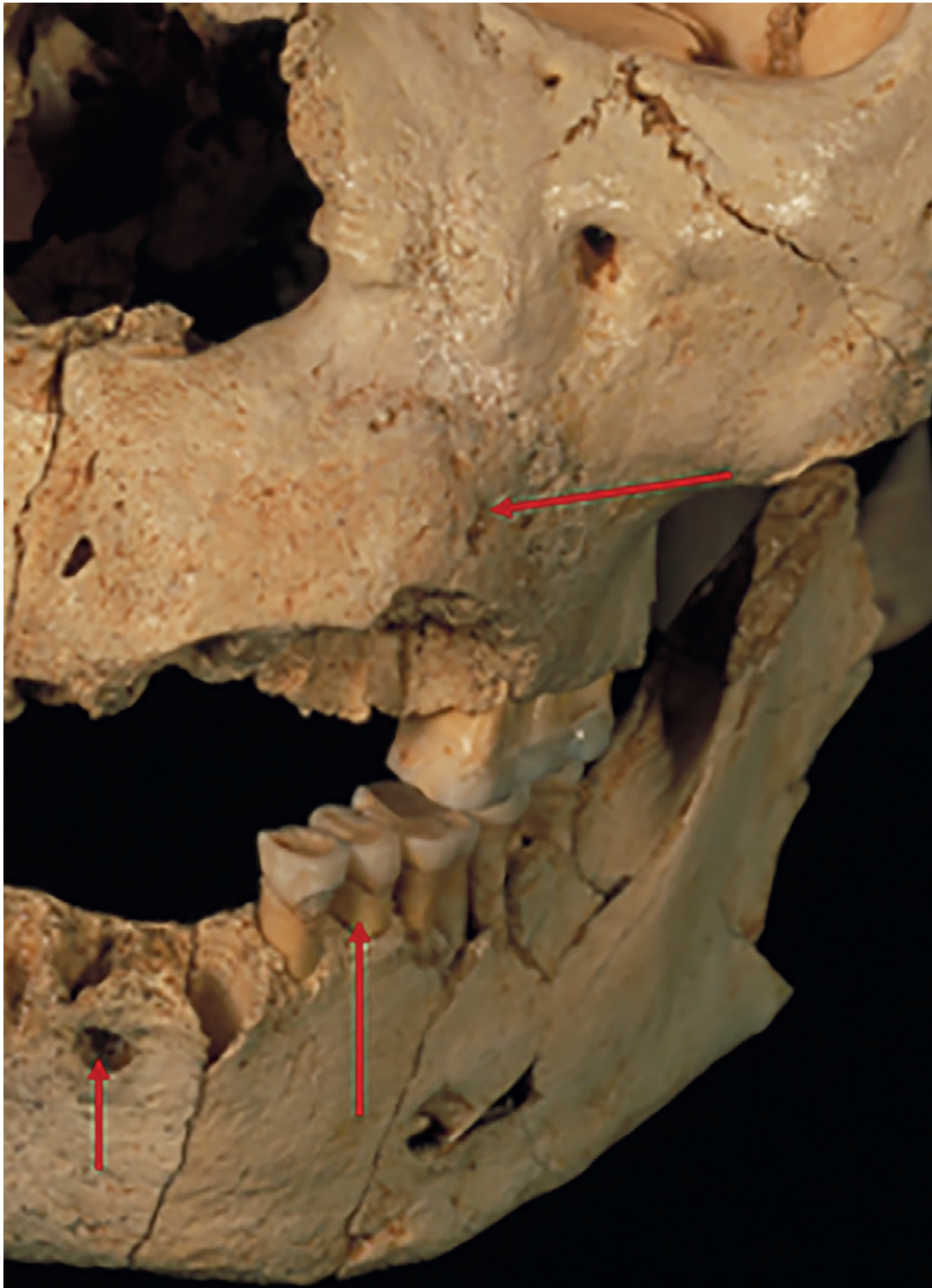


fermedades que han causado estragos en las poblaciones históricas. En la últimas décadas, sin embargo, han surgido investigaciones en el ámbito de la paleontología molecular que sostienen la presencia de esas enfermedades contagiosas entre las poblaciones del pasado¹⁹. El estudio del ADN en *Homo neanderthalensis*, *Homo sapiens* y los denisovanos han contribuido a revisar este marco teórico^{20,21}. Estas investigaciones han revelado que varias regiones del ADN de nuestra especie proceden de la introgresión o movimiento de genes de otras especies por hibridación y retrocruzamiento de los híbridos con sus progenitores o con individuos estrechamente emparentados. En particular, se han detectado esas introgresiones procedentes de los neandertales y los denisovanos y están relacionadas con la respuesta a las infecciones y la inmuni-

dad. Esos homínidos habrían adquirido su inmunidad contra numerosos microorganismos durante su larga trayectoria evolutiva en Euroasia. Nuestra colonización de ese continente habría sido en parte posible gracias a procesos de hibridación con las poblaciones euroasiáticas y el movimiento de algunas regiones de su ADN hacia nuestro genoma, que fuimos adquiriendo con el paso del tiempo. El análisis del ADN de los denisovanos ha revelado que estos humanos tendrían resistencia contra infecciones propias de Euroasia, pero no de las africanas, a las que ya nosotros éramos inmunes. Es posible que nuestra irrupción en Eurasia fuera un factor añadido a la desaparición tanto de neandertales como de denisovanos y otras especies de Euroasia¹⁹.

Figura 5.

En el Cráneo 5 de la Sima de los Huesos se observa una osteitis del maxilar, probablemente producida por la rotura de un premolar superior y la consiguiente infección del hueso. Las flechas indican la situación del agujero exterior del canal de drenaje de pus en el maxilar, y de una lesión similar en la mandíbula. Además, otra flecha muestra el descalzado de los dientes, seguramente provocado por la masticación de alimentos duros, sin cocinar y el estrés consiguiente en el hueso alveolar.



Así pues, desde la paleontología molecular podemos averiguar que muchas, si no todas, las afecciones producidas en la actualidad por patógenos zoonóticos (virus, bacterias o parásitos) y que hemos conseguido erradicar en parte gracias a las vacunas, ya estaban presentes en el Pleistoceno. No obstante, la baja densidad demográfica impedía la propagación epidémica a escala poblacional de estos patógenos, que también podría haber sido causa de muerte en grupos aislados. Podremos saber más de todo ello a medida que avancen las investigaciones del ADN de nuestros ancestros, como también seremos capaces de detectar más afecciones con el incremento del registro fósil.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature* 2024;627:579–585.
- [2] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science* 2023;382:6669.
- [3] Curven M, Kaplan H. Longevity among hunter-gatherers: A cross-cultural examination. *Popul Dev R.* 2007;33(2): 321-365.
- [4] Bromage TG, Dean MC. Re-evaluation of the age at death of immature fossil hominids. *Nature* 1985;317:585-527.
- [5] O'Connell JF, Hawkes K, Blurton Jones NG. Grandmothering and the evolution of *Homo erectus*. *J Hum Evol.* 1999; 36(5):46-485.
- [6] Reid DJ, Dean MC. Variation in modern human formation times. *J Hum Evol.* 2006;50(3):329-346.
- [7] Dean MC. Growth layers and incremental markings in hard tissues; a review of the literature and some preliminary observations about enamel structure in *Paranthropus boisei*. *J Hum Evol.* 1987;16(2):157-172.
- [8] Cunha E, Ramírez-Rozzi F, Bermúdez de Castro JM, et al. Enamel hypoplasias and physiological stress in the Sima de los Huesos Middle Pleistocene hominins. *Am J Phys Anthropol.* 2004;125(3):220-231.
- [9] Bermúdez de Castro JM, Pérez PJ. Enamel hypoplasia in the Middle Pleistocene hominids from Atapuerca (Spain). *Am J Phys Anthropol.* 1995;96(3):301-314.
- [10] Bermúdez de Castro JM, Arsuaga JL, Carbonell E, Rosas A, Martínez I, Mosquera M. A hominid from the Lower Pleistocene of Atapuerca, Spain: possible ancestor to Neanderthals and modern humans. *Science.* 1997;276:1392-1395.
- [11] Ogilvie MD, Currant BK, Trinkaus E. Incidence and patterning of dental enamel hypoplasia among the Neandertals. *Am J Phys Anthropol.* 1989;79(1):25-41.
- [12] Steinbock RT. Paleopathological Diagnosis and Interpretations. *Bone diseases in Ancient Human Populations.* Illinois: Charles C. Thomas 1976.
- [13] Robson SL, Wood B. Hominin life history: reconstruction and evolution. *J Anat.* 2008;212(4):394-425.
- [14] Bermúdez de Castro JM, Martín-Torres M, Sarmiento S et al. Rates of anterior tooth wear in Middle Pleistocene hominins from Sima de los Huesos (Sierra de Atapuerca, Spain). *Proc Ntl Acad Sci, USA.* 2003;100(21):11922-11996.
- [15] Lordkipanidze D, Vekua A, Ferring R, et al. A fourth hominid skull from Dmanisi, Georgia. *Anat Rec. Part A.* 2006; 288A:1146-1157.
- [16] Buckley S, Usai D, Jakob T, et al. Dental Calculus Reveals Unique Insights into Food Items, Cooking and Plant Processing in Prehistoric Central Sudan. *PLoS ONE* 2014;9(7): e100808.
- [17] Pérez P-J, Gracia A, Martínez I, Arsuaga JL. Paleopathological evidence of the cranial remains from the Sima de los Huesos Middle Pleistocene site (Sierra de Atapuerca, Spain). Description and preliminary inferences. *J Hum Evol.* 1997;33(2-3):409-421.
- [18] Martín-Torres M, Martín-Francés L, Gracia A. et al. The Early Pleistocene human mandible from Sima del Elefante (TE) cave site in Sierra de Atapuerca (Spain): A palaeopathological study. *J Hum Evol.* 2011;61(1):1-11.
- [19] Houldcroft CJ, Underdown S. Infectious disease in the Pleistocene. Old friends or old foes? *Am J Biol Anthropol.* 2023;182(4):513-531.
- [20] Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J. Origins of major infectious diseases. *Nature* 2007;447:270-283.
- [21] Houldcroft CJ, Underdown S. Neanderthal genomics suggests a pleistocene time frame for the first epidemiologic transition. *Am J Phys Anthropol.* 2016;160(3):379-388.

El asma en la mujer

EVA MARTÍNEZ MORAGÓN.

RESUMEN

El asma afecta de un modo relevante a las mujeres, presentando desafíos únicos y cambiantes a lo largo de las etapas de la vida. En términos globales, la prevalencia de asma es mayor en mujeres que en hombres, especialmente después de la pubertad y puede agravarse con los cambios hormonales que se producen durante el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia. El asma en la mujer adulta suele ser más grave y estar peor controlado, de hecho en las series de pacientes tratados con biológicos en situación de práctica clínica habitual el porcentaje de mujeres es claramente superior al de hombres. Además de diferencias hormonales y biológicas, hay problemas psicosociales más amplios como el acceso a la atención médica y las disparidades socioeconómicas que desempeñan un papel fundamental en los resultados del asma femenina. Se requiere abordar también estos aspectos para conseguir una atención integral y mejorar la calidad de vida de las mujeres asmáticas. En la presente revisión comentaremos estos aspectos diferenciales del asma en la mujer, con especial atención al embarazo y a la menopausia.

Palabras Clave: asma, mujer, menopausia, embarazo.

Eva Martínez Moragón

Jefa Servicio Neumología.
Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia).
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017. Valencia

evamartinezmoragon@gmail.com

Introducción: la mujer en la historia natural del asma

La prevalencia de asma en la infancia es mayor en niños que en niñas, sin embargo, esta relación se va invirtiendo a partir de los 15 años. El asma que se inicia en la edad adulta, sin evidencias de asma en la infancia, tiene el doble de probabilidades de aparecer en mujeres que en hombres¹. Las razones de esta variación en función del género no están perfectamente aclaradas, pero existen factores específicos relacionados con ser mujer. Tantisira KG y cols.², estudiaron con metacolina a 1.041 niños asmáticos entre 5-12 años y volvieron a medirles la hiperrespuesta bronquial 8 años después; las niñas pospuberales tenían una mayor hiperrespuesta que los niños, incluso después del ajuste para la función pulmonar basal y otros posibles factores de confusión². Esto apoyaría que el asma en la mujer adulta además de ser más frecuente sea también más grave. Las mujeres se hospitalizan más por asma y puntúan peor en síntomas y en calidad de vida relacionada con la enfermedad. Pueden influir mecanismos hormonales, mecanismos fisiológicos como la diferencia de tamaño de la vía aérea entre hombres y mujeres, pero también factores psicosociales y emocionales. Se han descrito en las mujeres alteraciones en la percepción de obstrucción con retraso en acudir a los servicios sanitarios y otros trabajos muestran un peor acceso al tratamiento por razones económicas y sociales³.

Entre la población femenina, la tasa de inicio de asma del adulto aumenta en la menopausia/perimenopausia. Un estudio longitudinal del norte de Europa⁴ evaluó la salud respiratoria en 2.322 participantes femeninas en el momento inicial y 10-12 años después, cuando tenían entre 45 y 65 años. Las posibilidades de asma de nueva aparición aumentaron en aquellas perimenopáusicas (*odds ratio* 2, 40, IC del 95% 1,09-5,3), posmenopáusicas tempranas (*odds ratio* 2,11, IC 95% 1,06-4,20) y posmenopáusicas tardías (*odds ratio* 3,44, IC del 95% 1,31-9,05), en comparación con el grupo no menopáusico. El ajuste por tabaquismo no afectó a estos resultados.

En la presente revisión, enfocada a hablar de cómo afecta específicamente el asma a las mujeres, vamos a analizar dos momentos relevantes de la vida femenina donde los factores hormonales están muy presentes: el embarazo y la menopausia.

Asma en las embarazadas

El asma está presente aproximadamente en el 4% de todos los embarazos; de hecho, es la patología crónica más frecuente entre las embarazadas.

Se sabe que el embarazo puede alterar el curso del asma. Sin embargo, los mecanismos involucrados no están claros y los efectos del embarazo sobre el asma son impredecibles. Se estima que aproximadamente un tercio de las pacientes mejoran de su asma, un tercio empeora y el tercio restante permanece estable, volviéndose a recuperar la situación inicial, previa al embarazo, tres meses después del parto. En varios estudios se recoge que las pacientes con asma grave tienen más riesgo de empeorar durante el embarazo (52-65%) que las que tienen asma leve o moderada (8-13%).

Aunque existen datos contradictorios, los estudios poblacionales sugieren que el asma en el embarazo incrementa el riesgo de complicaciones durante el mismo, como bajo peso al nacer, prematuridad, preeclampsia, malformaciones congénitas (paladar hendido) y aumento de la mortalidad perinatal. Estas complicaciones que se muestran en la Tabla I afectan sobre todo a mujeres con asma mal controlada o con mayor gravedad.

En las mujeres asmáticas aparecen durante el embarazo hasta un 40% de exacerbaciones que requieren tratamiento médico, y un 6% necesitan hospitalización⁵. Las principales causas de exacerbación del asma son las infecciones virales y la mala adherencia a los glucocorticoides inhalados (GCI). El tratamiento de mantenimiento del asma con GCI reduce el riesgo de exacerbación durante el embarazo, por eso es preocupante que cerca del 40% de las asmáticas mal controladas solo usen medicación de rescate y no un tratamiento continuo.

Todos estos datos apoyan la necesidad de que a las embarazadas con asma se les realice un control más estrecho y se ajuste adecuadamente el tratamiento para conseguir un embarazo lo más controlado posible y una menor tasa de complicaciones, tanto para la madre como para el recién nacido. Se ha propuesto que un enfoque que considere la evaluación de la inflamación de las vías respiratorias utilizando óxido nítrico exhalado fraccional (FeNO), puede resultar muy apropiado. En 2017 tras una revisión de la literatura propusimos un algoritmo muy práctico de manejo del asma en la embarazada (Figura 1)⁶. En este algoritmo se recomienda remitir a las gestantes a una consulta especializada y realizar al menos una visita por

Tabla I.
Riesgos del mal control del asma durante el embarazo.

Para la madre:

- Preeclampsia y diabetes gestacional en gestantes obesas
- Hiperemesis gravídica
- Hemorragia ante y posparto
- Placenta previa
- Rotura prematura de membranas
- Parto pretérmino
- Mayor riesgo de cesárea

Para el feto:

- Crecimiento intrauterino retardado
- Parto pretérmino
- Bajo peso al nacer
- Aumento de la mortalidad perinatal
- Ciertas malformaciones congénitas: paladar hendido
- Complicaciones posteriores al nacimiento: hiperbilirrubinemia, distrés respiratorio del recién nacido, hemorragia cerebral, aumento de la mortalidad perinatal

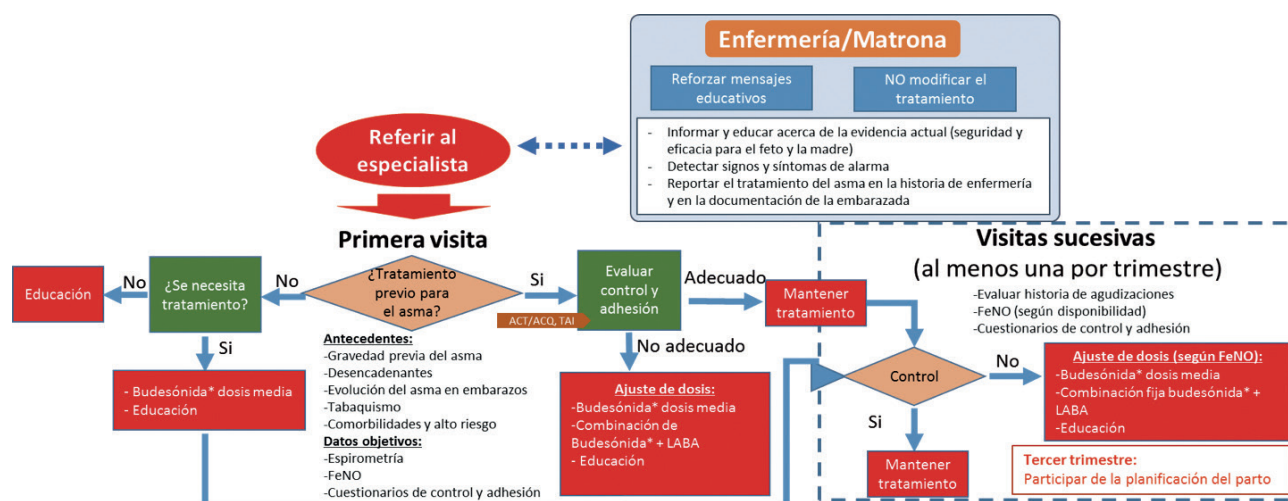
trimestre para asegurar un mejor control del asma durante toda la gestación.

El tratamiento del asma durante el embarazo tiene el mismo objetivo y se guía, en general, por los mismos principios terapéuticos que en pacientes no gestantes. El tratamiento ajustado a la gravedad y en las dosis más bajas posibles para conseguir el control del asma es claramente beneficioso frente a los riesgos potenciales del uso de los fármacos; se han venido publicando sucesivos estudios que refuerzan la importancia y la necesidad de conseguir el control del asma durante el embarazo, incluyendo el cese del tabaquismo.

Las recomendaciones clínicas actuales enfatizan los siguientes puntos⁷:

- Todas las pacientes deben tener acceso a inhaladores de rescate para aliviar síntomas de asma, que incluyan beta2agonistas de acción corta o una combinación de formoterol y budesonida a dosis bajas.
- Las pacientes con asma persistente no deben suspender los GCI, siendo budesonida el GCI preferible en la gestación debido a tener más datos de seguridad. Sin embargo, si la paciente está bien controlada con otro GCI antes del embarazo no es

Figura 1.
Algoritmo para el manejo del asma en el embarazo (tomado de⁶).



*Budesónida es el corticosteroide inhalado con mayor evidencia de eficacia y seguridad durante el embarazo

necesario que cambiemos la molécula. Disponemos de amplios estudios poblacionales y bases de datos retrospectivas de madres expuestas a GCI que no han detectado riesgo de complicaciones fetales. En ensayos clínicos aleatorizados han demostrado su seguridad, la reducción de exacerbaciones y la mejora de la función pulmonar de las embarazadas⁸.

- Se pueden emplear broncodilatadores de acción prolongada, pero siempre combinados con GCI. Las grandes series retrospectivas no han mostrado datos de complicaciones relacionadas con su administración en el embarazo.
- Los modificadores de leucotrienos no son la terapia preferida en el embarazo, pero pueden emplearse añadidos a los GCI, especialmente en pacientes con buena respuesta a los mismos antes de la gestación.
- Respecto a los anticolinérgicos, se han descrito efectos adversos con dosis altas de tiotropio en estudios con animales, pero no se ha detectado ningún efecto adverso en humanos. El efecto cronotrópico mínimo del ipratropio inhalado en la madre, sugiere efectos cronotrópicos insignificantes en el feto. Disponemos de evidencias de que el uso, al menos intermitente, de anticolinérgicos es seguro durante el embarazo.
- La medicación tópica (inhalada) es preferible a la sistémica, debido a la menor probabilidad de paso a la circulación sistémica y transferencia transplacentaria al feto.
- Los glucocorticoides orales (GCO) se han empleado desde hace muchos años para tratar las exacerbaciones de las gestantes y más raramente para controlar el asma grave. El riesgo de un asma mal controlada en el embarazo (incluyendo muerte de la madre y del feto) hace que debamos administrarlos de mantenimiento cuando es el único modo de conseguir el control de la enfermedad. Con su empleo en el embarazo, en algunos estudios se ha demostrado un incremento de riesgo de bajo peso y de prematuridad. Se les atribuye riesgo potencial de algunas malformaciones (especialmente paladar hendido), preeclampsia, diabetes gestacional, bajo peso e insuficiencia adrenal neonatal^{9,10}. Es posible que sea el asma mal controlada con exacerbaciones y no los propios GCO los responsables de alguno de estos efectos adversos. Una vez más hay que valorar de forma individual el beneficio de administrarlos frente a los potenciales riesgos del mal control de la enfermedad.
- No se recomienda iniciar inmunoterapia debido al riesgo de una reacción alérgica sistémica. Sin em-

bargo si la paciente ya la tomaba, la toleraba bien y le estaba produciendo beneficios se podría mantener en el embarazo.

- No se recomienda iniciar terapia biológica con omalizumab durante el embarazo. Si la mujer lo estaba recibiendo previamente con buena respuesta podría mantenerse. Un registro prospectivo de 250 embarazadas expuestas a omalizumab no mostró riesgo adicional de prematuridad, bajo peso o malformaciones congénitas¹¹. Es la terapia biológica con más datos de seguridad en el embarazo.
- Respecto a los biológicos anti IL-5, con benralizumab no hay evidencia de daño fetal en monas a dosis 310 veces superiores a la dosis humana. Hay un caso publicado de síndrome hipereosinofílico tratado con benralizumab en la gestación con el resultado de eosinopenia infantil transitoria hasta los 7 meses de edad, pero ningún otro efecto adverso¹². De forma análoga, no hay evidencia de daño fetal en monas tratadas con mepolizumab endovenoso. Y se ha publicado algún caso de asmática grave que no suspendió el tratamiento con mepolizumab sin complicaciones para el bebé.
- Con dupilumab (antiinterleucina 4/13) no se han apreciado efectos adversos en monas embarazadas tratadas con dupilumab subcutáneo con dosis superiores más de 10 veces a las aprobadas en humanos. No hay casos de asmáticas gestantes tratadas con dupilumab, pero sí 7 embarazadas con dermatitis atópica; un bebé tuvo bajo peso y otro fue prematuro, pero no se apreciaron complicaciones mayores. En general los biológicos para el asma parecen seguros en las gestantes¹³.
- Respecto a tezepelumab (antiTSLP), no hay evidencia de daño fetal en monas embarazadas sometidas a tratamiento endovenoso, pero se carece de datos en humanos.

Cuando hay una exacerbación de asma, el tratamiento de la crisis difiere poco en líneas generales del manejo en condiciones habituales. El control más exhaustivo sobre la oxigenación y el posible sufrimiento fetal es el eje diferenciador que va a requerir una monitorización más estrecha y la evaluación conjunta con Obstetricia y Neonatología¹⁴. En primer lugar, hay que realizar el diagnóstico diferencial de cualquier episodio de disnea aguda en el embarazo y, una vez establecido el diagnóstico de crisis asmática, evaluar la gravedad de la crisis. En el diagnóstico diferencial de pacientes embarazadas con disnea súbita, deberemos tener en cuenta, en función de la cronología y los factores de riesgo, la posibilidad de tromboembolismo pulmonar, el embolismo del líquido amniótico o el edema car-

diogénico. Una vez descartados estos, el inicio y la valoración de la exacerbación se deben hacer lo más rápido posible, con métodos objetivos.

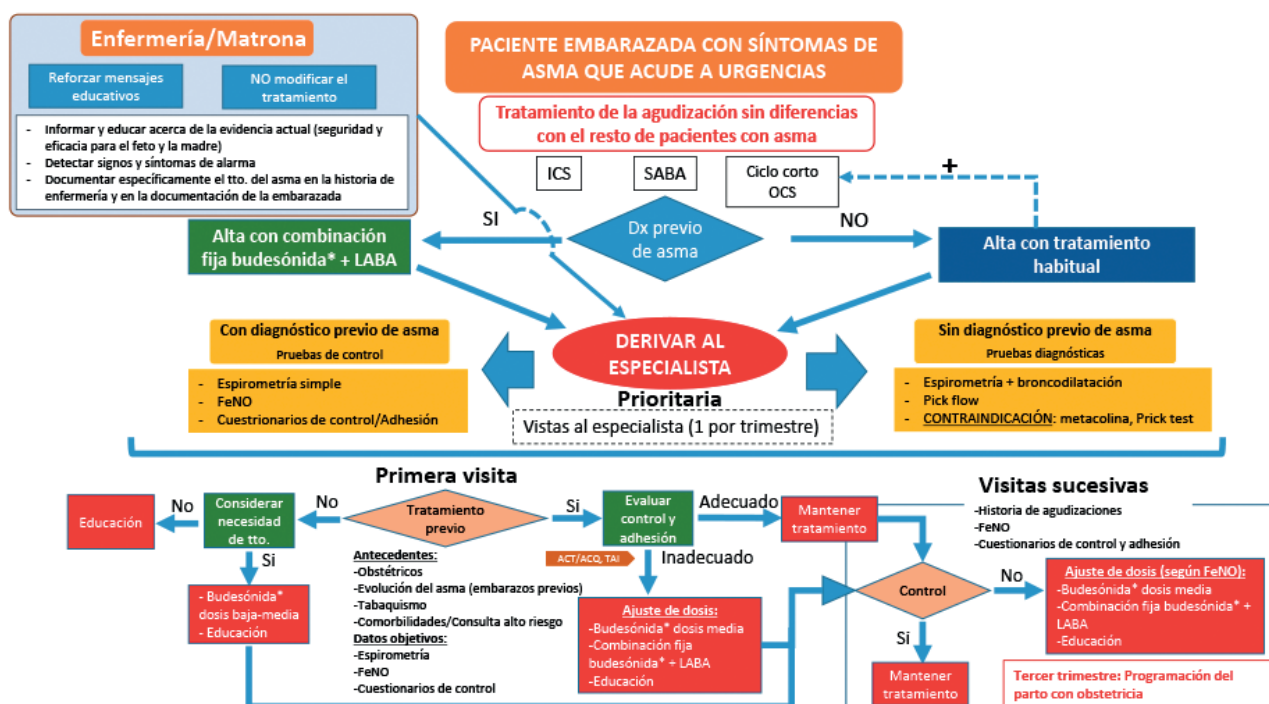
Tras descartar los signos o síntomas que nos indiquen un riesgo vital, se procederá a la obtención de una gasometría arterial (si procede) y a la medición del flujo espiratorio máximo (FEM). En la evaluación del intercambio gaseoso hay que tener en cuenta que los límites permitidos de acidosis y alcalosis deben ser más estrechos que en no embarazadas. La alcalosis respiratoria empeora la hipoxia fetal, mientras que la acidosis materna puede dar lugar a una incapacidad del feto para eliminar el anhídrido carbónico si el gradiente entre la arteria umbilical fetal y venoso materno está disminuido. Es conocido que conforme el embarazo progresa, la PaCO_2 normal disminuye hasta 27-32 mmHg, por lo que una $\text{PaCO}_2 > 35$ mmHg durante la exacerbación asmática es indicativa de fallo ventilatorio. Como medida general es conveniente que en todos los embarazos de más de 23 semanas y exacerbaciones moderadas o graves se instauran medidas de monitorización fetal y tratamiento conjunto con especialistas de Obstetricia. Si hay signos de sufrimiento fetal o existe hipercapnia refractaria, se aconseja su tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En el tratamiento de la crisis de asma en una embarazada, el oxígeno suplementario se administra para mantener la pO_2 por encima de 70 mmHg. Como medicación de la crisis, se deben administrar beta2adrenérgicos y bromuro de ipratropio inhalados, así como glucocorticoides orales o endovenosos. El miedo a utilizar glucocorticoides o broncodilatadores debe ser erradicado, no solo en las crisis más graves, sino también en las crisis más leves, siempre que sea necesario y sobre todo mantenerlos al alta. El sulfato de magnesio pertenece a la categoría A, es decir, no se han detectado efectos teratogénicos y debe usarse para tratar la crisis cuando está indicado en función de la gravedad de esta.

La exacerbación aguda del asma es rara en el momento del parto y se puede tratar con los medicamentos habituales. Las mujeres que reciben más de 7,5 mg de prednisona al día, durante más de 2 semanas antes del parto, deben recibir 50 mg de hidrocortisona cada 6-8 horas durante el parto.

En la Figura 2 se muestra un algoritmo orientativo del manejo de la asmática que se ha exacerbado, con especial énfasis a los cuidados al alta⁶. En general recomendamos que las asmáticas embarazadas sean atendidas en Unidades de Asma, donde no solo se

Figura 2.
Manejo de la asmática embarazada que se exacerba (tomado de⁶).



* El ICS con mayor evidencia de eficacia y seguridad es budesónida (GEMA 4.0. Guía Española Para el Manejo del Asma. Arch Bronconeumol 2015;51 (Supl 1):2-54

haga énfasis en terapia farmacológica, sino que no se descuiden otros aspectos como la educación, evitación de alérgenos, supresión del tabaquismo, etc. El tabaco es especialmente nocivo en el embarazo.

Asma en la menopausia

Los estudios epidemiológicos sobre la menopausia y el asma son escasos, y sugieren que las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar asma después de la menopausia, lo que puede estar asociado con la disminución de los niveles de estrógeno en el cuerpo. La inflamación de las vías respiratorias en pacientes con asma posmenopáusica parece diferir de la de las pacientes con asma de inicio temprano, y se caracteriza por ser un asma más grave con exacerbaciones frecuentes y mala respuesta a la terapia antiinflamatoria. Después de la menopausia, las mujeres entran gradualmente en la vejez. Debido a la degeneración orgánica, la función fisiológica y la disminución de la función inmunitaria, y muchas otras enfermedades, el manejo del asma es más complicado en la vejez¹⁵. A medida que se aprueben más productos biológicos para el tratamiento del asma, debemos aclarar aún más sus diferencias en la eficacia por sexo y edad. Estos estudios fortalecerán nuestra comprensión de la patogénesis del asma y proporcionarán planes individualizados de tratamiento y manejo para diferentes poblaciones en todas las etapas.

La edad en el momento de la menopausia también es relevante para el riesgo de desarrollar asma¹⁶. Las mujeres que experimentan la menopausia a una edad mayor de 55 años tienen un 30% más de riesgo de desarrollar asma en comparación con las que pasan por la menopausia natural antes. Se ha sugerido que la menopausia tardía se correlaciona con una mayor incidencia de asma, debido a la exposición prolongada a las fluctuaciones hormonales.

El género femenino también se asocia con diagnósticos más frecuentes de asma grave¹⁷, y disminución de la expresión de los receptores de glucocorticoides (GC) en los leucocitos circulantes. La estrategia de tratamiento del asma grave incluye altas dosis de GC, que a menudo resultan ineficientes en las mujeres. Los patrones de expresión asociados al género de los receptores de GC podrían ser responsables de las diferencias observadas en la capacidad de respuesta de GC entre hombres y mujeres.

Las hormonas sexuales regulan muchas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, incluida el asma, mediante la modulación de varios aspectos de las res-

puestas inmunitarias innatas y adaptativas. Múltiples células y tejidos expresan receptores de estrógenos y andrógenos (testosterona) en su superficie, incluidas las células estrechamente relacionadas con los mecanismos del asma, como los eosinófilos, los mastocitos y las células T. El dimorfismo sexual observado en la prevalencia del asma está asociado con la producción fisiológica de estrógeno y testosterona. Los andrógenos (testosterona) disminuyen las respuestas inmunitarias innatas, mientras que el estrógeno y la progesterona mejoran la inflamación de tipo 2 (T2)¹⁸. La supresión externa de la producción de esteroides sexuales por anticonceptivos en mujeres jóvenes puede mejorar los síntomas del asma¹⁹. Por el contrario, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) utilizada en mujeres posmenopáusicas podría empeorar o incluso inducir el asma²⁰.

En un estudio reciente, Vijeyakumaran y cols²¹, investigaron la asociación entre la inflamación T2 y la señalización del receptor de estrógeno en las células Th2 en el asma grave. *In vivo*, las mujeres diagnosticadas con asma grave presentaron niveles elevados de células circulantes Th2. El aumento de las respuestas T2 y los niveles de IL-13 en el suero se relacionaron con hospitalizaciones más frecuentes, en comparación con las mujeres diagnosticadas con asma leve/moderada. Curiosamente, la correlación entre las características clínicas del asma y las células Th2 se observó en mujeres, pero no en pacientes masculinos. Este estudio mostró que las mujeres con asma grave tenían niveles más altos de células Th2 circulantes, lo que podría explicarse parcialmente por la mejora mediada por estrógeno de la supervivencia Th2 y la producción de citocinas T2.

Sea por la razón que fuere, lo más importante es que las mujeres menopáusicas presentan más síntomas de asma y peor control en comparación con sus homólogas no menopáusicas. En la mayoría de las series el 80% de menopáusicas se clasifican como asma moderada o grave. También son más prevalentes en ellas otras comorbilidades como hipertensión arterial y obesidad y suelen tener peor función pulmonar. El asma que se inicia en la menopausia muestra como decimos unas características diferenciales. Además ninguna de las que tienen asma de inicio menopáusico suele tener atopia²² o rinitis alérgica, siendo más frecuente la sinusitis crónica.

En la misma línea se ha publicado un estudio descriptivo realizado en 82 mujeres asmáticas de Túnez²³. La edad media de las pacientes fue de 50 años; el 60% eran menopáusicas. Las mujeres menopáusicas presentaron más comorbilidades, especialmente hiper-

tensión arterial ($p < 0,0001$), eran menos atópicas y tenían más exacerbaciones ($p = 0,006$). Las mujeres menopáusicas con asma mostraron una función pulmonar significativamente más deteriorada en comparación con las mujeres no menopáusicas. En el análisis multivariante, la menopausia se confirmó como un factor significativamente asociado con la gravedad del asma ($p = 0,01$; OR=5,02, IC 95% [1,36-18,46]) mientras que la obesidad mostró una tendencia hacia la significancia ($p = 0,06$; OR=0,28, IC 95% [0,07-1,09]), pero no alcanzó la significación estadística.

Todos los datos referidos muestran que el asma de nueva aparición en la menopausia y el período posmenopáusico a menudo muestra más síntomas y exacerbaciones, una respuesta al tratamiento relativamente pobre, menos componente de alergia, más sinusitis crónica, niveles más altos de eosinófilos y peor función pulmonar. No es de extrañar por estos motivos que se prescriba más terapia biológica en mujeres que en hombres. En una reciente publicación multicéntrica española que evalúa la respuesta a los biológicos en 272 pacientes, el 71,1% eran mujeres²⁴. Nos faltan estudios que nos indiquen si la terapia biológica en hombres y mujeres tiene una diferente respuesta.

Determinantes sociales en la mujer

Cada vez somos más conscientes de la importancia de los determinantes sociales en la salud respiratoria²⁵. El bajo nivel socioeconómico se asocia con el tabaquismo o la alta exposición al humo de segunda mano, la mala calidad de la vivienda, el aumento de la exposición a la contaminación del aire, la obesidad y la menor adherencia al tratamiento, cada uno de los cuales es un predictor importante de mala salud respiratoria. La falta de equidad en salud es particularmente evidente en las enfermedades respiratorias, que parecen estar más ligadas a la pobreza que las enfermedades de otros órganos. Otras causas relevantes de las desigualdades en salud son la inmigración y el origen étnico. Ambas condiciones no dependen únicamente de variables socioeconómicas, están influenciadas por las barreras de acceso y el uso ineficaz de los servicios de salud debido a las dificultades de adaptación e incluso a la discriminación. Del mismo modo, se han identificado vulnerabilidades específicas de las mujeres. Entre ellas, la precariedad de empleo y las desigualdades en el trabajo doméstico derivadas de la persistencia de roles sociales tradicionales. Esta vulnerabilidad de la mujer en el aspecto psicosocial contribuye también a que en ella el asma sea más grave y más difícil de controlar.

Conclusiones

El asma en la mujer tiene sus propias características y la aparición de asma en las mujeres es diferente a la de los hombres. Las mujeres pasan por varias etapas hormonales a lo largo de la vida: infancia, menarquia, años reproductivos, embarazo, menopausia y posmenopausia, y cada una afecta al asma.

El asma afecta al embarazo y se recomienda que las mujeres embarazadas con asma sean manejadas por especialistas respiratorios, obstetras y ginecólogos de manera multidisciplinaria y colaborativa. Se debe fortalecer la educación, incluyendo dejar de fumar y el cumplimiento de la medicación que permita controlar la enfermedad.

En comparación con el período premenopáusico, el asma de nueva aparición en la menopausia/posmenopausia a menudo muestra más síntomas, una respuesta al tratamiento relativamente pobre, menos alergia, más sinusitis crónica, niveles más altos de eosinófilos y mayor hiperreactividad.

Los determinantes sociales desfavorables también inciden en mayor medida sobre el sexo femenino y por todo ello no es de extrañar que las mujeres estén sobrerrepresentadas entre los pacientes con asma grave, incluidos aquellos a los que se les recetan terapias biológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Tan DJ, Lodge CJ, Walters EH, et al. Longitudinal Asthma Phenotypes from Childhood to Middle-Age: A Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jul 15;208(2):132-141.
- [2] Tantisira KG, Colvin R, Tonascia J, Strunk RC, Weiss ST, Fulbright AL; Childhood Asthma Management Program Research Group. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 15;178(4):325-31.
- [3] Schatz M, Camargo CA Jr. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Dec;91(6):553-8.
- [4] Triebner K, Johannessen A, Puggini L, et al. Menopause as a predictor of new-onset asthma: A longitudinal Northern European population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):50-57.e6.

- [5] Bravo-Solarte DC, García-Guaqueta DP, Chiarella SE. Asthma in pregnancy. *Allergy Asthma Proc.* 2023 Jan 1;44(1):24-34.
- [6] Martínez-Moragón E, Romero-Falcón A, García-Rivero JL. Algorithm for the management of asthma in pregnant women: a protocol to optimize processes in healthcare. *Expert Rev Respir Med.* 2017 Dec;11(12):1003-1012.
- [7] Schatz M, Weinberger SE. Management of asthma during pregnancy. In: UpToDate 2025, Dixon AEm Lockwood CJ (Ed), UpToDate, Dieffenbach P, (Accessed on Feb 24, 2025.)
- [8] Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jul;175(1):150-4.
- [9] Garne E, Vinkel Hansen A, Morris J, et al. Risk of congenital anomalies after exposure to asthma medication in the first trimester of pregnancy - a cohort linkage study. *BJOG.* 2016 Sep;123(10):1609-18.
- [10] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000 Dec;62(6):385-92.
- [11] Namazy JA, Blais L, Andrews EB, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Feb;145(2):528-536.
- [12] Manetz S, Maric I, Brown T, et al. Successful pregnancy in the setting of eosinophil depletion by benralizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Mar;9(3):1405-1407.e3.
- [13] Shakuntulla F, Chiarella SE. Safety of Biologics for Atopic Diseases During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Dec;10(12):3149-3155.
- [14] Asma y embarazo: dos escenarios para cuidar. Editorial Respira. SEPAR 2015. ISBN: 978-84-944876-0-6
- [15] Kesibi D, Rotondi M, Edgell H, Tamim H. The association between age at natural menopause and risk of asthma among postmenopausal women from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause.* 2024 Dec 1;31(12):1069-1077.
- [16] The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003 Sep;22(3):470-7.
- [17] Radzikowska U, Golebski K. Sex hormones and asthma: The role of estrogen in asthma development and severity. *Allergy.* 2023 Mar;78(3):620-622.
- [18] Nwaru BI, Tibble H, Shah SA, et al. Hormonal contraception and the risk of severe asthma exacerbation: 17-year population-based cohort study. *Thorax.* 2021 Feb;76(2):109-115.
- [19] Hansen ESH, Aasbjerg K, Moeller AL, Gade EJ, Torp-Pedersen C, Backer V. Hormone Replacement Therapy and Development of New Asthma. *Chest.* 2021 Jul;160(1):45-52.
- [20] Vijeyakumaran M, Jawhri MA, Fortunato J, et al. Dual activation of estrogen receptor alpha and glucocorticoid receptor upregulate CRTh2-mediated type 2 inflammation; mechanism driving asthma severity in women? *Allergy.* 2023 Mar;78(3):767-779.
- [21] Zaibi H, Touil A, Fessi R, Ben Amar J, Aouina H. Asthma in Menopausal Women: Clinical and Functional Particularities. *Tanaffos.* 2020 Jul;19(3):216-222.
- [22] Hu Q, Chen X, Fu W, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis, treatment, and management of asthma in women across life. *J Thorac Dis.* 2024 Jan 30;16(1):773-797.
- [23] Foschino Barbaro MP, Costa VR, Resta O, et al. Menopausal asthma: a new biological phenotype? *Allergy.* 2010 Oct;65(10):1306-12.
- [24] Dacal Rivas D, Martínez-Moragón E, Plaza V, et al; REMOTE study group. Early Failure, Late Failure, and Sustained Response to Biologics in Severe Asthma: A Long-term, Real-world, Multicentre study. *Arch Bronconeumol.* 2025 Apr 26:S0300-2896(25)00139-5.
- [25] Perpiñá-Tordera M, Almonacid C; Social Determinants of Respiratory Health Working Group. SEPAR; Annex. Members of the SEPAR group. Social Determinants of Respiratory Health: Opening the Door. *Arch Bronconeumol.* 2024 Nov;60(11):675-677.

Vacunación del adulto frente a enfermedades respiratorias: fundamentos, coberturas y calendario vacunal

RAQUEL ALFARO GRECIANO
LEOVIGILDO GINEL MENDOZA

RESUMEN

La vacunación del adulto se ha consolidado como una herramienta clave en salud pública ante el envejecimiento progresivo de la población, la inmunosenescencia y el aumento de enfermedades crónicas. A pesar de los avances en los calendarios vacunales, persisten importantes desigualdades y barreras que limitan su aplicación efectiva. Este artículo revisa las principales vacunas indicadas en la edad adulta, especialmente las dirigidas a prevenir infecciones respiratorias como gripe, enfermedad neumocócica, COVID-19 y virus respiratorio sincitial (VRS), cuyo impacto clínico es considerable en personas vulnerables. Se analizan los calendarios comunes para población general y grupos de riesgo, así como las estrategias para mejorar las coberturas, entre ellas, la recomendación activa desde las consultas, la accesibilidad durante todo el año y la formación de los profesionales sanitarios. El conocimiento del calendario vacunal y la implicación de los profesionales sanitarios en su aplicación son determinantes para reducir la morbimortalidad asociada a infecciones prevenibles. Esta revisión pretende servir de actualización práctica para neumólogos y médicos de Atención Primaria, subrayando la importancia de integrar la vacunación como parte estructural del seguimiento clínico en pacientes adultos.

Palabras Clave: vacunación del adulto; inmunosenescencia; gripe; neumococo; virus respiratorio sincitial; Atención Primaria; estrategias de vacunación.

Raquel Alfaro Greciano¹

Leovigildo Ginel Mendoza²

¹ Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
Centro de Salud La Milagrosa, Jerez

² Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
Centro de Salud Ciudad Jardín, Málaga

raquelalfarog@gmail.com
lginel@gmail.com

Calendario vacunal del adulto

Hasta 2018, el calendario vacunal del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) se limitaba a las recomendaciones para la población infantil hasta los 14 años¹. En 2019 se publicó por primera vez el “Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida” (Figura 1), incorporando así la vacunación en todas las etapas, incluyendo a mujeres embarazadas y adultos, y reconociendo la importancia de proteger la salud a lo largo del ciclo vital².

El último calendario vacunal publicado es el del año 2025³, ha cambiado su nombre a **Calendario de Vacunación e Inmunización a lo largo de toda la vida**, ya que incluye la inmunización pasiva frente al virus respiratorio sincitial (VRS) con el anticuerpo monoclonal nirsevimab en los lactantes (Figura 2).

Una vez publicado el calendario por el CISNS, cada comunidad autónoma implementa estas recomenda-

ciones y lo adapta en sus calendarios regionales lo que genera algunas desigualdades. Un calendario único y armonizado a nivel nacional continúa siendo una asignatura pendiente.

Además del calendario de vacunación para la población general, el CISNS ha actualizado este año el Calendario de Vacunación para Grupos de Riesgo⁴, que aparece en la Figura 3.

Importancia de la vacunación en el adulto

El sistema inmunitario experimenta una serie de modificaciones progresivas con el envejecimiento, que afectan de forma significativa su capacidad de respuesta frente a estímulos inmunológicos. A partir de los 50 años, estos cambios adquieren especial relevancia clínica, ya que se asocian a una menor eficacia de la respuesta vacunal y a una mayor susceptibilidad frente a determinadas infecciones. Este proceso, co-

Figura 1.
Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. 2019.

Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA

Calendario recomendado año 2019

		EDAD														
VACUNACIÓN		Prenatal*	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años	15-18 años	19-64 años	≥ 65 años	
Poliomielitis				VPI	VPI	VPI				VPI ^(a)						
Difteria-Tétanos-Pertussis	dTpa			DTPa	DTPa	DTPa				DTPa ^(a)		Td	Td ^(b)	Td ^(b)	Td	
Haemophilus influenzae b				Hib	Hib	Hib										
Sarampión-Rubéola-Parotiditis							TV		TV				TV ^(c)	TV ^(c)		
Hepatitis B ^(d)			HB ^(d)	HB	HB	HB							HB ^(e)			
Enfermedad meningocócica C					MenC ^(f)		MenC				MenACWY	MenACWY ^(g)				
Varicela								VZV	VZV		VZV ^(h)		VZV ^(h)	VZV ^(h)		
Virus del Papiloma Humano										VPH ⁽ⁱ⁾		VPH ⁽ⁱ⁾				
Enfermedad neumocócica				VCN1	VCN2	VCN3									VN ^(k)	
Gripe	gripe														gripe anual	

* Se administrará una dosis de vacuna frente a toxferina en embarazadas entre las semanas 27 y 36 de gestación. En temporada de gripe se vacunará a embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

^(a) Se administrará la vacuna combinada DTPa/VPI a los menores vacunados con pauta 2+1 cuando alcancen la edad de 6 años. Los menores vacunados con pauta 3+1 recibirán dTpa.

^(b) Vacunar o completar vacunación en caso de no tener administradas 5 dosis durante la infancia y adolescencia.

^(c) Vacunar con dos dosis si susceptible.

^(d) Pauta 0, 2, 4, 11 meses. Se administrará la pauta 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada y la vacunación de hijos/as de madres portadores de AghBis en las primeras 24 horas de vida junto con administración de inmunoglobulina HB.

^(e) En personas no vacunadas con anterioridad se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses.

^(f) Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

^(g) Se administrará 1 dosis en las personas no vacunadas después de los 10 años de edad.

^(h) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

⁽ⁱ⁾ Vacunar solo a las niñas con 2 dosis.

^(j) Vacunar solo a las mujeres no vacunadas con anterioridad, con pauta de 3 dosis.

^(k) Vacunación frente a neumococo a los 65 años de edad.

Calendario aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS el 6 de mayo de 2019

* Se administrará una dosis de vacuna frente a tóxerina en embarazadas entre las semanas 27 y 36 de gestación. En temporada de gripe se vacunará a embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

^(a) Se administrará la vacuna combinada DTPa/VPI a los menores vacunados con pauta 2+1 cuando alcancen la edad de 6 años. Los menores vacunados con pauta 3+1 recibirán dTpa.

^(b) Vacunar o completar vacunación en caso de no tener administradas 3 dosis durante la infancia y adolescencia.

^(c) Vacunar con dos dosis si es susceptible.

^(d) Pauta 0, 2, 4, 11 meses. Se administrará la pauta 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada y la vacunación de hijas/os de madres portadoras de AghBs en las primeras 24 horas de vida junto con administración de inmunoglobulina HB.

^(e) En personas no vacunadas con anterioridad se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses.

^(f) Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

^(g) Se administrará 1 dosis en las personas no vacunadas después de los 10 años de edad.

^(h) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad.

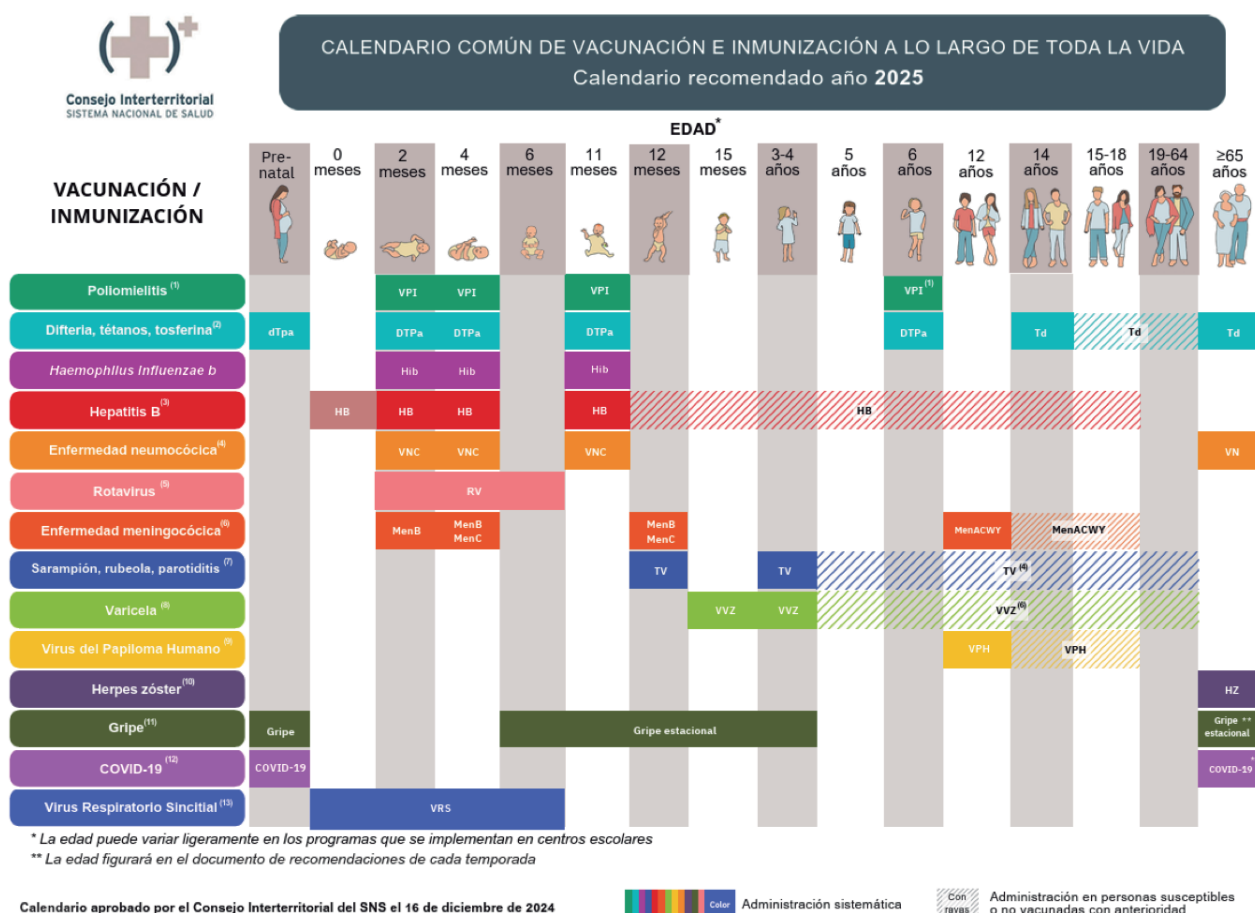
⁽ⁱ⁾ Pauta con 2 dosis.

^(j) Vacunar solo a las niñas con 2 dosis.

^(k) Vacunar solo a las mujeres no vacunadas con anterioridad, con pauta de 3 dosis.

^(l) Vacunación frente a neumococo a los 65 años de edad.

Figura 2.
Calendario de Vacunación e Inmunización a lo largo de toda la vida. 2025.



nocido globalmente como inmunosenescencia, implica una disminución funcional del sistema inmune, lo que conlleva una mayor gravedad de infecciones víricas y bacterianas (*influenza*, VRS, herpes zóster o neumococo, así como un incremento en la probabilidad de desarrollar secuelas a largo plazo en comparación con adultos jóvenes^{5,6}.

Vacunas recomendadas en la población adulta para la prevención de infecciones respiratorias

Gripe

La gripe es una infección respiratoria estacional causada por el virus *influenza*, responsable de una elevada morbilidad, especialmente entre los adultos mayores y las personas con condiciones de riesgo.

Cada año, se emiten recomendaciones específicas de vacunación para la temporada otoño-invierno, dirigidas a los grupos con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones en caso de infección, así como a aquellos que pueden actuar como transmisores del virus a personas especialmente vulnerables⁷. Estas recomendaciones incluyen a los adultos a partir de 60 años y aquellos con patologías crónicas, como personas con enfermedades cardiovasculares, respiratorias o personas inmunodeprimidas entre otras. Dentro de estas recomendaciones se incluye también la mujer embarazada, ya que tiene un riesgo importante de complicaciones tanto ella como el recién nacido. Los convivientes de personas de riesgo o personas de servicios esenciales son también objeto de esta recomendación.

El objetivo de estas estrategias es doble: reducir la carga clínica y asistencial derivada de la enfermedad, y preservar la capacidad operativa de los servicios sanitarios y sociosanitarios.

Figura 3.

Calendario de vacunación específica en personas adultas (>18 años) con condiciones de riesgo. 2025.



CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN PERSONAS ADULTAS (>18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO*

Calendario recomendado año 2025

VACUNACIÓN	CONDICIONES DE RIESGO*								
	Immunodepresión (ID)	Infección por VIH		Asplenia, deficiencias complemento, eculizumab o ravulizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodíalisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónicas	Enfermedad hepática y alcoholismo crónico	Personal sanitario	Hombres que tienen sexo con hombres
		CD4 <200/μl	CD4 ≥200/μl						
Difteria, tétanos, tosferina	Td si susceptible o vacunación incompleta; dTpa en TOS y cáncer/hemopatías malignas								
Haemophilus influenzae b				Hib					
Sarampión, rubeola, parotiditis	Contraindicada	TV si susceptible							
Hepatitis B		HB			HB		HB	HB	HB
Hepatitis A		HA					HA		HA
Enfermedad meningocócica		MenACWY		MenACWY MenB					
Varicela	Contraindicada	VVZ si susceptible							
Herpes zóster		HZ/su							
Virus del Papiloma Humano		VPH							VPH
Enfermedad neumocócica		VN							
Gripe		Gripe estacional							
COVID-19		COVID-19							

* Se incluyen las condiciones más frecuentes en las que se recomiendan específicamente más vacunas. Para condiciones concretas consultar las recomendaciones correspondientes. Ver enlace a las recomendaciones de mpxx al final del documento.

Calendario aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS el 16 de diciembre de 2024

Recomendación específica por patología o condición Contraindicada
Recomendación general No recomendada

Se estima que anualmente entre el 50-70% de las hospitalizaciones por gripe ocurre en individuos con más de 65 años, y el 70-90% de muertes relacionadas con este virus acontece en este grupo de edad⁽⁶⁾, debido a la inmunosenescencia y a la comorbilidad. En España, un 78,2% de los hombres y un 85,2% de las mujeres mayores de 65 años tienen un problema de salud crónico⁽⁸⁾, por lo que la vacunación antigripal en estos grupos de riesgo es crucial para evitar morbilidad y mortalidad en estas personas.

Beneficios de la vacunación antigripal.

En los últimos años, se ha evidenciado que las infecciones respiratorias, como la gripe, no solo provocan síntomas agudos, sino que también pueden desencadenar descompensaciones en enfermedades crónicas preexistentes, incrementando el riesgo de complicaciones cardiovasculares, respiratorias y metabólicas.

La vacunación antigripal ofrece beneficios que trascienden la mera prevención de la infección por el virus *influenza*. Aunque la mayoría de las estimaciones

globales sobre la carga de la gripe se centran en los síntomas respiratorios, numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han puesto de manifiesto una carga adicional oculta, derivada de su impacto sobre otras condiciones de salud. Entre estas se incluyen la exacerbación de enfermedades crónicas, una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas secundarias, la aparición de efectos cardiovasculares adversos y el deterioro funcional.

Diversos estudios han demostrado que el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) se multiplica entre 6 y 10 veces durante la primera semana tras una infección gripal^(9,10), mientras que el riesgo de ictus aumenta entre 3 y 8 veces en las semanas posteriores^(10,11).

La vacunación antigripal ha mostrado reducir significativamente estos episodios: solo el 3,6% de los vacunados experimentaron un efecto cardiovascular adverso grave en los 12 meses siguientes, frente al 5,4% de los no vacunados. Este beneficio es aún mayor en pacientes con síndrome coronario agudo reciente, en quienes se ha observado una reducción del riesgo del 45%⁽¹²⁾.

Asimismo, en personas con enfermedades respiratorias crónicas como EPOC o asma, la infección gripal se asocia a un aumento de hospitalizaciones, neumonía e incluso progresión de la enfermedad, además de una mayor predisposición a infecciones bacterianas secundarias. En este grupo, la vacunación se ha relacionado con un menor número de consultas, hospitalizaciones y muertes¹³.

En pacientes con diabetes, la gripe incrementa los niveles de glucosa en el 75% de los casos y se asocia a un mayor riesgo de hospitalización, ingreso en unidades de Unidades de Cuidados Intensivos y mortalidad. Además, tras una hospitalización por gripe, hasta un 8,2% de los adultos mayores presentan un deterioro funcional persistente, y un 9,9% sufre una discapacidad catastrófica, definida como pérdida grave de la autonomía para las actividades básicas de la vida diaria¹⁴.

Dada esta evidencia, la vacunación antigripal resulta fundamental en los grupos de población más vulnerables. En este sentido, la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) de Estados Unidos recomienda, para personas mayores de 65 años, el uso preferente de vacunas de alta dosis, vacunas recombinantes o con adyuvante, con el fin de potenciar la respuesta inmunitaria y mejorar la protección en esta franja etaria¹⁵.

Enfermedad neumocócica

La enfermedad neumocócica, causada por *Streptococcus pneumoniae*, continúa representando una

carga significativa de morbilidad y mortalidad en la población adulta, especialmente en personas mayores o con factores de riesgo. La forma más grave es la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) que se manifiesta en forma de neumonía, bacteriemia y meningitis, siendo la neumonía neumocócica no bacteriémica la presentación más frecuente en adultos¹⁶.

La vacunación frente al neumococo constituye una de las principales herramientas para prevenir estas formas clínicas, especialmente en grupos vulnerables. En España, el calendario común de vacunación incluye la inmunización sistemática frente al neumococo en personas mayores de 65 años y en adultos con determinadas condiciones de riesgo, siguiendo las recomendaciones actualizadas del Consejo Interterritorial del SNS¹⁷.

En la actualidad, están disponibles dos tipos de vacunas antineumocócicas: las vacunas polisacáridas (VNP23) y las vacunas conjugadas (VNC13, VNC15 y VNC20). Las vacunas conjugadas, al inducir una respuesta inmunitaria T-dependiente, ofrecen una protección más duradera y eficaz, especialmente en personas con inmunosenescencia. Recientemente la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado la vacuna neumocócica conjugada de 21 serotipos (VNC21)¹⁸.

Indicaciones y grupos de riesgo.

Aunque los criterios de vacunación varían según la comunidad autónoma, generalmente se financia conforme a los criterios de la Tabla I.

Tabla I.

Indicaciones generales de vacunación frente al neumococo en adultos. Fuente: elaboración propia basada en Enfermedad Neumocócica Invasiva. Ministerio de Sanidad¹⁶.

Criterio	Indicaciones específicas en adultos
Edad	Personas ≥ 60 o ≥ 65 años (según CCAA)
Condiciones médicas crónicas	Cardiopatía crónica, EPOC, asma, hepatopatía crónica, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad neurológica grave, celiaquía, obesidad mórbida
Inmunodepresión	Infección por VIH, tratamiento inmunosupresor, trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, inmunodeficiencias primarias, asplenia
Situaciones especiales	Implante coclear o en espera, fistula de LCR, antecedentes de ENI o neumonía grave, institucionalización, tabaquismo y alcoholismo crónico

El Ministerio de Sanidad recomienda actualmente una estrategia secuencial en función del riesgo: el uso preferente de vacunas conjugadas de mayor valencia (VNC20 seguida de VNP23), en personas inmunocomprometidas¹⁶.

Beneficios de la vacunación antineumocócica.

Diversos estudios han demostrado que la vacunación frente al neumococo reduce significativamente la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos¹⁹. La vacunación también ha mostrado reducir la necesidad de hospitalización, el uso de antibióticos y el riesgo de mortalidad asociada a infecciones neumocócicas, con mayor impacto en mayores de 65 años²⁰.

En pacientes con EPOC o asma, la infección por neumococo puede desencadenar exacerbaciones graves. La vacunación reduce la frecuencia y la gravedad de estos episodios, mejorando la calidad de vida y disminuyendo la carga asistencial. En personas con diabetes, enfermedad cardiovascular o renal, el riesgo de NAC y ENI es significativamente mayor, por lo que la inmunización ofrece una medida preventiva coste-efectiva^{21,22}.

Además, la coinfección con virus respiratorios como la gripe o el VRS aumenta el riesgo de infección neumocócica secundaria^{23,24}. Por ello, la estrategia de vacunación integrada frente a múltiples patógenos respiratorios cobra especial relevancia.

Vacunación frente al SARS-CoV-2

Desde su aparición a finales de 2019, el virus SARS-CoV-2 ha supuesto un hito en la salud pública mundial, provocando una pandemia sin precedentes en la era moderna. La vacunación frente a la COVID-19 ha sido la herramienta más eficaz para controlar la enfermedad, reduciendo notablemente la gravedad clínica, las hospitalizaciones y la mortalidad, especialmente en los grupos de mayor riesgo. En los últimos años, la estrategia vacunal se ha ido adaptando conforme ha evolucionado el conocimiento sobre la enfermedad, la aparición de nuevas variantes y la disponibilidad de vacunas con perfiles de inmunogenicidad y seguridad mejorados²⁵.

A diferencia de la primera etapa de vacunación universal masiva, centrada en la inmunización primaria y la administración de dosis de recuerdo en toda la población adulta, en la actualidad las recomendaciones

se enfocan en proteger a las personas más vulnerables. El objetivo es mantener una protección adecuada frente a formas graves de la COVID-19 en quienes presentan mayor riesgo por edad avanzada, comorbilidades o condiciones de inmunosupresión.

Grupos prioritarios para vacunación.

Según las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y las comunidades autónomas, para la temporada 2024-2025 se recomienda la administración conjunta de la vacuna frente a la gripe y el SARS-CoV-2 a los siguientes grupos⁷:

- Personas de 60 años o más.
- Personas residentes en centros de mayores o con discapacidad.
- Personas a partir de los 12 años con enfermedades crónicas: cardiovasculares, respiratorias (incluido asma grave y EPOC), neurológicas, metabólicas (diabetes *mellitus*), hepáticas, renales, hematológicas o con inmunosupresión.
- Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación y en el puerperio inmediato (hasta los 6 meses si no se vacunaron en el embarazo).
- Convivientes de personas inmunodeprimidas.
- Personal sanitario y sociosanitario, así como trabajadores de servicios esenciales como cuerpos de seguridad, bomberos y protección civil.
- La vacunación también puede considerarse en personas fumadoras y con otras condiciones clínicas que puedan aumentar el riesgo de complicaciones, siempre según criterio clínico individualizado.

Tipos de vacunas disponibles.

Actualmente, las vacunas frente al SARS-CoV-2 utilizadas en los programas de vacunación estacional son vacunas adaptadas a las variantes circulantes más recientes. Se trata principalmente de vacunas de plataforma ARNm actualizadas, con un buen perfil de seguridad y eficacia en la prevención de enfermedad grave y hospitalización. Entre ellas se encuentran las versiones bivalentes y monovalentes adaptadas a variantes como Ómicron (sublinajes XBB y más recientemente JN.1), autorizadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)²⁶.

La pauta consiste en una única dosis anual, administrada preferentemente al inicio del otoño junto con la

vacuna antigripal, en el mismo acto vacunal, pero en lugares anatómicos diferentes.

Efectividad de la vacunación y justificación de su continuidad.

Aunque la mayoría de la población adulta en España ha recibido al menos una pauta de vacunación frente al SARS-CoV-2, la evidencia demuestra que la inmunidad —especialmente en personas mayores y con comorbilidades— disminuye con el tiempo. Además, la continua evolución del virus con nuevas variantes ha supuesto retos adicionales para mantener la protección frente a formas graves.

Los datos más recientes confirman que la vacunación estacional mantiene una elevada efectividad en la prevención de ingresos hospitalarios y mortalidad por COVID-19, incluso en población previamente vacunada. En personas mayores de 80 años, la eficacia vacunal frente a hospitalización se ha estimado entre un 50 y 70%, y frente a mortalidad, superior al 80%, cuando se administra una dosis de refuerzo adaptada en la temporada correspondiente²⁶.

Además, la vacunación repetida anual ha demostrado ser segura, sin aumento en la frecuencia ni gravedad de efectos adversos con dosis sucesivas. Esta estrategia permite mantener la memoria inmunológica y adaptar la respuesta frente a nuevas variantes, lo cual es especialmente relevante en población de riesgo. Asimismo, conviene recordar que las vacunas contra la COVID-19 están disponibles durante todo el año en la mayoría de los centros de salud, lo que permite su administración oportunista más allá de la campaña estacional.

Vacuna frente al VRS

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un patógeno muy contagioso, conocido clásicamente por ser el mayor causante de las bronquiolitis en lactantes y niños pequeños con un patrón estacional (de octubre a abril), con un máximo en diciembre. Consta de dos subtipos A y B, que cocirculan. Se transmite por contacto directo de persona a persona o indirecto a través de secreciones nasofaríngeas de personas infectadas y por aerosoles respiratorios. La infección por VRS no genera inmunidad permanente, por lo que son frecuentes las reinfecciones a lo largo de la vida.

Afecta en mayor medida a las edades extremas de la vida y en el adulto se asocia frecuentemente a la presencia de comorbilidades. Las comorbilidades más

frecuentemente asociadas a la infección por VRS en pacientes hospitalizados son la enfermedad respiratoria crónica (45,9%), la hipertensión arterial (40,6%), enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes (35,1%) y la enfermedad cardiovascular crónica (33%), entre otras.

En España, tenemos disponibles tres vacunas indicadas para adultos para la prevención de la infección respiratoria del tracto inferior causada por el VRS.

Vacuna VRS-PreF 120µg- Abrysvo®

Se trata de una vacuna bivalente de proteína F de prefusión estabilizada contra VRS-A y VRS-B (60 mcg de cada una). Está indicada para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior (LRTD, por sus siglas en inglés) asociada al VRS de lactantes hasta los 6 meses mediante la vacunación de mujeres embarazadas y para la prevención de LRTD asociado al VRS mediante inmunización activa de adultos ≥60 años. El 31 de marzo de 2025, la Comisión Europea (CE) ha concedido la aprobación de ABRYSVO®, para la inmunización activa frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior (ETRI) causada por el VRS en adultos de 18 a 59 años²⁷.

La decisión de la CE se basa en los datos del ensayo clínico pivotal de fase 3 (NCT05842967) MONeT (RSV *IMmunizatiON Study for AdULts at Higher Risk of Severe Illness*) que evaluó la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de ABRYSVO® en adultos de 18 a 59 años con enfermedades crónicas²⁷.

Vacuna RSVpref3 Arexvy®.

Es una vacuna recombinante monovalente de proteína F en su conformación prefusión, que incluye un adyuvante (AS01B), que mejora la respuesta inmunitaria. Está indicada para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS de adultos ≥60 años y para adultos de 50-59 años con mayor riesgo de contraer la enfermedad²⁸.

Vacuna ARNm-135 mResvia®.

Es una vacuna monovalente de ARN mensajero (ARNm-135) que codifica la proteína F del VRS en su conformación prefusión. Está indicada para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS de adultos ≥60 años y para adultos de 50-59 años con mayor riesgo de contraer la enfermedad²⁹.

Eficacia de las vacunas frente al VRS.

La eficacia de las vacunas frente al VRS es muy elevada para las tres vacunas, con datos de dos temporadas y hasta tres temporadas para Arexvy®. Así mismo, los datos de efectividad en vida real de los que disponemos para Abrysvo® y Arexvy® son muy buenos. Estas vacunas comenzaron a utilizarse la temporada pasada en Estados Unidos y en algunos países de Europa como Reino Unido y corroboran las eficacias halladas en los ensayos clínicos pivotaes.

La Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad publicó en noviembre de 2024 una Evaluación de la vacunación frente al VRS en la población adulta³⁰, concluyendo que en el momento actual no se establecen recomendaciones de vacunación frente a VRS en la población adulta, de forma que recomienda volver a realizar una evaluación a medida que se obtenga más evidencia científica sobre aspectos como carga de enfermedad en diferentes grupos de población; duración de la protección generada tras la administración de una dosis y los potenciales beneficios de revacunación y, en su caso, el momento más adecuado para ello; el uso de diferentes estrategias de prevención de la enfermedad grave por VRS; la efectividad y seguridad de la vacunación en programas poblacionales; la administración conjunta con otras vacunas que se utilizan en programa estacional y la confianza/aceptación por parte de la población diana. De esta forma, en España debemos esperar nuevas recomendaciones para incluir la vacuna frente al VRS en el calendario vacunal.

Coberturas y barreras

A pesar de las recomendaciones existentes, las coberturas vacunales en adultos siguen siendo subóptimas. Las barreras son similares a las descritas en otras vacunas del adulto: desconocimiento del calendario vacunal por parte de los profesionales, escasa percepción del riesgo entre los pacientes y falta de accesibilidad en algunos entornos asistenciales.

Es fundamental incorporar la revisión del estado vacunal en las visitas clínicas, especialmente en el seguimiento de pacientes crónicos respiratorios. La implicación del profesional sanitario en la recomendación activa de la vacuna constituye un determinante clave en la aceptación por parte del paciente.

Barreras a la vacunación.

Las barreras para la vacunación incluyen la falta de recomendaciones firmes de los profesionales sanitarios y la falta de conciencia del riesgo y dudas sobre las vacunas por parte de los individuos.

Barreras de los profesionales sanitarios³¹.

- Falta de tiempo
- Falta de formación en vacunas y desconocimiento de protocolos de vacunación
- Retos en la comunicación

Barreras de los pacientes.

- Falta de recomendación de su profesional sanitario.
- Falta de conocimiento acerca de las vacunas, lo que genera dudas acerca de la eficacia de las mismas y posibles efectos adversos³².
- Las suposiciones falsas, como las creencias de que las personas sanas no necesitan vacunas, es una de las causas por las que los individuos no se vacunan.

Barreras del sistema sanitario.

- Dificultad para el acceso a la vacunación³³. La vacunación es una intervención costo-efectiva además de eficaz para la mejora de la salud de la población, por lo que hay que facilitar el acceso de los individuos a ella, no sólo durante la campaña de vacunación antigripal, por ejemplo, sino durante todo el año, ya que hay vacunas, como la antineumocócica o frente al herpes zóster, que se pueden administrar en cualquier momento del año.

Estrategias para aumentar coberturas.

Es fundamental la formación de los profesionales sanitarios para recomendar la vacunación de forma segura a la población, incidiendo en las poblaciones de mayor riesgo, como institucionalizados, inmunodeprimidos o personas con enfermedades crónicas, como las cardiovasculares o respiratorias.

Es un trabajo de todos conseguir coberturas óptimas en pacientes de mayor edad o riesgo para poder estar protegidos frente a las enfermedades infecciosas que causan hospitalizaciones y mortalidad importante.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Calendarios de vacunación de las CC. AA. españolas. Junio 2018 [Internet]. [citado 19 de abril de 2025]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/calendarios-espanoles-junio-2018>
- [2] CalendarioVacunacion_Todalavida_2019.pdf [Internet]. [citado 19 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/calendario/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida_2019.pdf
- [3] CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf [Internet]. [citado 19 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
- [4] CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf [Internet]. [citado 19 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf
- [5] Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol*. Mayo de 2013;14(5):428-36.
- [6] Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. Diciembre de 2019;16(1):1-16.
- [7] RecomendacionesVacunacion_Gripe-Covid19_Sep2024.pdf [Internet]. [citado 19 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/RecomendacionesVacunacion_Gripe-Covid19_Sep2024.pdf
- [8] Spijker JJA, Rentería E. Shifts in Chronic Disease Patterns Among Spanish Older Adults With Multimorbidity Between 2006 and 2017. *Int J Public Health*. 18 de octubre de 2023;68:1606259.
- [9] Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 25 de enero de 2018;378(4):345-53.
- [10] Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 1 de octubre de 2009;9(10):601-10.
- [11] Boehme AK, Luna J, Kulick ER, Kamel H, Elkind MSV. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(4):456-63.
- [12] Loeb M, Roy A, Dokainish H, Dans A, Palileo-Villanueva LM, Karaye K, et al. Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. Diciembre de 2022;10(12):e1835-44.
- [13] Wallick C, To Tu My, Korom Stephan, Masters III, Henry, Hanania Nicola A., and Moawad D. Impact of influenza infection on the short- and long-term health of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Econ*. 31 de diciembre de 2022;25(1):930-9.
- [14] Andrew MK, MacDonald S, Godin J, McElhaney JE, LeBlanc J, Hatchette TF, et al. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(3):696-703.
- [15] Grohskopf LA. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2023 [citado 19 de abril de 2025];72. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/rr7202a1.htm>
- [16] Ministerio de Sanidad - Áreas - Promoción de la salud y prevención - Vacunas y programas de vacunación - Enfermedad neumocócica invasiva - Áreas Sanitarias - Enfermedades Prevenibles [Internet]. [citado 18 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/enfermedades/profesionales/enfNeumococicalInvasiva.htm>
- [17] CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf [Internet]. [citado 18 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
- [18] Capvaxive | Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [Internet]. 2025 [citado 19 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capvaxive>
- [19] Morimoto K, Masuda S. Pneumococcal vaccines for prevention of adult pneumonia. *Respir Investig*. 1 de enero de 2025;63(1):96-101.
- [20] Gil-Prieto R, Allouch N, Jimeno I, Hernández-Barrera V, Arguedas-Sanz R, Gil-de-Miguel Á. Burden of Hospitalizations Related to Pneumococcal Infection in Spain (2016–2020). *Antibiotics*. Enero de 2023;12(1):172.
- [21] Riccio MD, Boccacini S, Cosma C, Vaccaro G, Bonito B, Zanella B, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination on hospitalization and death in the adult and older adult diabetic population: a systematic review. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 31 de diciembre de 2023 [citado 19 de abril de 2025]; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14760584.2023.2286374>
- [22] Ishigami J, Padula WV, Grams ME, Chang AR, Jaar B, Gansevoort RT, et al. Cost-effectiveness of Pneumococcal Vaccination Among Patients With CKD in the United States. *Am J Kidney Dis*. 1 de julio de 2019;74(1):23-35.
- [23] Sender V, Hentrich K, Henriques-Normark B. Virus-Induced Changes of the Respiratory Tract Environment Promote Secondary Infections With *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 22 de marzo de 2021

- [citado 19 de abril de 2025];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2021.643326/full>
- [24] Weinberger DM, Klugman KP, Steiner CA, Simonsen L, Viboud C. Association between Respiratory Syncytial Virus Activity and Pneumococcal Disease in Infants: A Time Series Analysis of US Hospitalization Data. *PLOS Med.* 6 de enero de 2015;12(1):e1001776.
- [25] OMS. Coronavirus [Internet]. [citado 31 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
- [26] COVID-19 | Portal Europeo de Información sobre Vacunación [Internet]. 2025 [citado 1 de junio de 2025]. Disponible en: <https://vaccination-info.europa.eu/es/covid-19-0>
- [27] EMA. European Medicines Agency. 2023 [citado 29 de noviembre de 2023]. Abrysvo. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>
- [28] EMA. European Medicines Agency. 2023 [citado 29 de noviembre de 2023]. Arexvy. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>
- [29] mResvia | Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [Internet]. 2024 [citado 1 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mresvia>
- [30] Evaluación de la vacunación frente a VRS en la población adulta. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2024. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad. Noviembre 2024 [Internet]. [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VRS_adultos.pdf
- [31] Johnson DR, Nichol KL, Lipczynski K. Barriers to Adult Immunization. *Am J Med.* 1 de julio de 2008;121(7):S28-35.
- [32] Karafillakis E, Larson HJ. The benefit of the doubt or doubts over benefits? A systematic literature review of perceived risks of vaccines in European populations. *Vaccine.* 5 de septiembre de 2017;35(37):4840-50.
- [33] de Gomensoro E, Del Giudice ,Giuseppe, and Doherty TM. Challenges in adult vaccination. *Ann Med.* 3 de abril de 2018;50(3):181-92.

Papel de la CPAP en el tratamiento del asma grave

ELENA ÁVALOS PÉREZ-URRIA.
CAROLINA CISNEROS

RESUMEN

El asma y la apnea obstructiva del sueño (AOS) son enfermedades respiratorias frecuentes que comparten factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes, existiendo una relación bidireccional. La prevalencia de AOS en pacientes asmáticos aumenta con la gravedad del asma, con cifras de prevalencia de ambas enfermedades de hasta el 70%. Esta asociación conlleva un peor control de los síntomas, mayor número de exacerbaciones y una peor calidad de vida. La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), tratamiento de elección para la AOS moderada y grave, ha demostrado beneficios en pacientes con asma y AOS, debido a la estabilización mecánica de la vía aérea como a una posible reducción de la inflamación. Diversos estudios respaldan su eficacia en el control del asma en pacientes con asma y apnea del sueño. Por tanto, tratar la AOS con CPAP representa una estrategia clave para optimizar el manejo del asma grave y mejorar los desenlaces clínicos.

Palabras Clave: asma, apnea del sueño, hipoxia intermitente, CPAP.

Elena Ávalos Pérez-Urria
Carolina Cisneros

Servicio de Neumología.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

elena.avapu@gmail.com

Introducción

El asma es una de las enfermedades respiratorias más prevalentes en la población general. Una parte de estos pacientes presentan formas de asma grave, para cuyo control es fundamental el tratamiento de otras comorbilidades asociadas, entre las que se encuentra la apnea obstructiva del sueño (AOS). Ambas enfermedades son altamente prevalentes en la población general, con un importante impacto tanto económico como en la calidad de vida de los pacientes^{1,2}. Comparten factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes, de forma que ambas pueden verse afectadas de una forma bidireccional³.

El asma es una de las enfermedades crónicas más prevalentes a nivel global, con cifras que oscilan entre el 2 y el 12% dependiendo de la región geográfica y el grupo de edad analizados, siendo la prevalencia de asma grave entre los pacientes asmáticos del 5 y el 10%. En los últimos años, las cifras de prevalencia han aumentado, al tiempo que la mortalidad ha disminuido⁴. Se han estudiado múltiples factores de riesgo genéticos, perinatales y ambientales que se pueden asociar al desarrollo de asma, destacando la obesidad por su importante asociación con el asma grave, el peor control de la enfermedad y mayor riesgo de exacerbaciones graves^{1,5}.

El diagnóstico del asma se basa en datos clínicos (signos y síntomas sugestivos) y en pruebas de función respiratoria. Estas pruebas pueden mostrar una variabilidad excesiva en el flujo espiratorio, reversibilidad tras prueba broncodilatadora o tras tratamiento específico, la presencia de hiperrespuesta bronquial (HRB) y/o presencia de inflamación eosinofílica o T2 (valores de óxido nítrico en aire exhalado elevados)¹.

El asma se clasifica en función de la gravedad de la enfermedad determinada mediante parámetros clínicos y funcionales (asma intermitente, persistente leve, persistente moderada y asma grave), y el nivel de control de la enfermedad (asma bien controlada, asma parcialmente controlada, y asma mal controlada). El tratamiento se divide en escalones en función de la gravedad de la enfermedad, e incluye medicamentos broncodilatadores betaadrenérgicos, corticoides inhalados, anticolinérgicos, y fármacos biológicos entre otros. En cualquier escalón del tratamiento se incluye el tratamiento y control de las comorbilidades asociadas^{1,4}.

La AOS es el trastorno respiratorio del sueño más prevalente, relacionado clásicamente con la edad, el sexo masculino y la obesidad. Los efectos deletéreos

de la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño, típicos de esta enfermedad, han sido ampliamente estudiados, principalmente el riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial, enfermedades neurodegenerativas y el desarrollo de accidentes de tráfico². Su prevalencia está en aumento, y se encuentra en España cerca del 26% en mujeres y 28% en hombres^{6,7}. Se define por la presencia de un índice de apnea-hipopnea (IAH) >15/h o >5/h acompañado de síntomas típicos. Aunque la AOS puede presentarse clínicamente con síntomas típicos como despertares asfícticos, ronquidos o somnolencia diurna, en ocasiones la sospecha diagnóstica se establece a través de otras entidades asociadas como la tos crónica o el reflujo gastroesofágico (RGE)^{8,9}.

Aunque la polisomnografía (PSG) sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la AOS, en la práctica habitual se utilizan equipos más sencillos y accesibles como la poligrafía respiratoria (PR), validada para el diagnóstico de la AOS en el ámbito especializado, que permiten realizar estudios domiciliarios de forma más sencilla y económica¹⁰. La gravedad de la AOS se basa en el IAH, el nivel de hipoxia nocturna, somnolencia diurna y carga de comorbilidades asociadas². El tratamiento de la AOS comienza con el cumplimiento de medidas higiénico-dietéticas, medidas de higiene del sueño y corrección de factores asociados como la obesidad. Actualmente, el tratamiento con CPAP sigue siendo el *gold standard* para el tratamiento de la AOS grave o muy grave y AOS moderada con somnolencia diurna excesiva o factores de riesgo asociados, siendo capaz de revertir síntomas producidos por la enfermedad y revertir los efectos de la hipoxia intermitente^{2,11}.

AOS y asma: una relación bidireccional

El asma y la AOS presentan características comunes al cursar ambas con fenómenos de obstrucción de la vía aérea superior e inferior, y fragmentación y empeoramiento de la calidad del sueño. La combinación de ambas enfermedades (*overlap* asma-AOS) presenta una prevalencia que oscila entre el 38 y 70%¹². Ambas pueden verse afectadas de forma bidireccional, debido entre otras causas a factores de riesgo comunes (factores como la obesidad, rinitis o RGE), el uso de corticoides inhalados y a los efectos inflamatorios combinados de ambas enfermedades¹³.

Se ha observado que la prevalencia de la AOS en pacientes asmáticos aumenta según avanza la gravedad de la enfermedad, con cifras de prevalencia que van

desde el 60% en asma moderada a un 95% en los casos de asma grave¹⁴. Múltiples estudios concluyen que las probabilidades de padecer AOS es entre 2,64 y 2,72 veces mayor en pacientes asmáticos respecto a los no asmáticos. También se ha observado mayor prevalencia de la AOS frente a otros trastornos del sueño en la población asmática, con peor control de los síntomas^{15,16}. Otros estudios muestran mayor prevalencia (en torno al 35%) de asma en la población con AOS, presentando trastornos más graves con mayor IAH y mayor hipoxemia nocturna^{17,18}.

La obstrucción de la vía aérea superior, la hiperinsuflación y el aumento de resistencias en la vía aérea, la broncoconstricción y los fenómenos de inflamación T1 (neutrofilica) y T2 (eosinofilica) presentes en los pacientes asmáticos pueden contribuir al desarrollo de apneas nocturnas¹⁹. Se ha observado que pacientes con asma y AOS presentan mayor reclutamiento de neutrófilos, mayor concentración en el epitelio bronquial de interleucinas 8 (IL-8), implicada en la inflamación de tipo neutrofilico, y mieloperoxidasa-9, implicada en la activación de eosinófilos²⁰. El tratamiento con corticoides inhalados en pacientes asmáticos puede contribuir al riesgo de AOS debido al aumento del depósito de grasa en el cuello y la debilidad muscular producida por los esteroides²¹ (Figura 1).

De este modo, los pacientes con asma y AOS combinadas presentan mayor morbilidad, peor control de síntomas y mayor número de exacerbaciones de asma, lo que se asocia a peor calidad de vida^{22,23}.

Por este motivo, el tratamiento de la AOS es una diana terapéutica fundamental en pacientes con asma y AOS asociada.

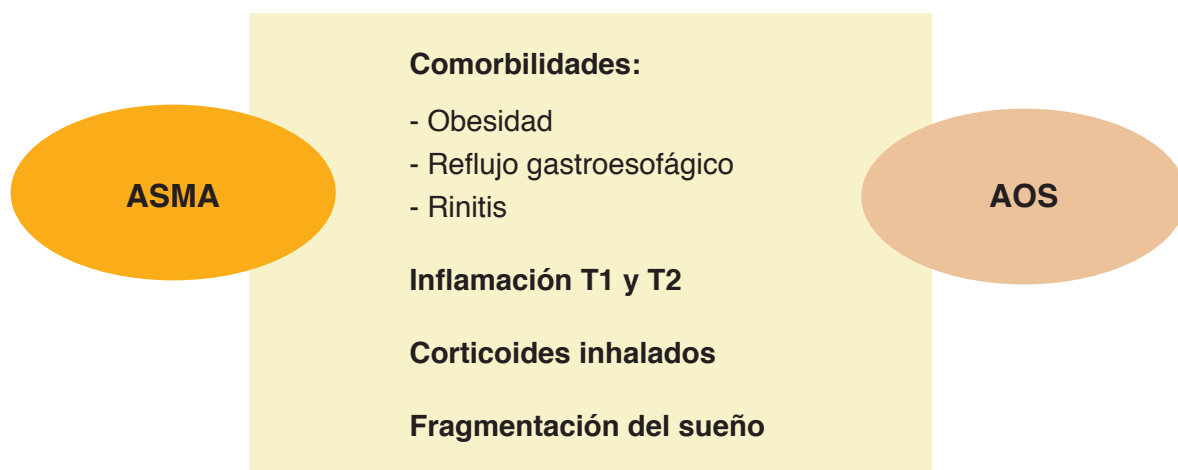
Efectos del tratamiento con CPAP en pacientes asmáticos

El tratamiento de la AOS moderada y grave en pacientes con asma ha demostrado mejorar el control de la enfermedad, la calidad de vida y los síntomas de los pacientes, debido tanto a efectos mecánicos de la CPAP sobre la vía aérea como a la reducción de la inflamación asociada a ambas enfermedades²⁴.

El tratamiento con CPAP consiste en la aplicación de presión positiva al final de la espiración, también llamada PEEP por sus siglas en inglés (*Positive end-expiratory pressure*), mediante diferentes tipos de interfases o mascarillas sobre la ventilación espontánea del paciente. La aplicación de CPAP estabiliza la vía aérea superior y evita su colapso, corrigiendo así las apneas. Mejora la oxigenación al mejorar la capacidad residual funcional, aumenta la complianza pulmonar y reduce la carga de la musculatura respiratoria, aliviando el trabajo respiratorio²⁵.

En los últimos años, múltiples estudios han demostrado el efecto beneficioso del tratamiento con CPAP en pacientes con AOS y asma, principalmente en el control de los síntomas como en la calidad de vida, sin ob-

Figura 1.
Relación entre el asma y la AOS



servarse efectos significativos en la función pulmonar (Tabla I). Estos beneficios se deben en parte al efecto antiinflamatorio de la CPAP en la vía aérea superior, mejorando el edema y pudiendo revertir los efectos de la hipoxia intermitente¹¹.

El estudio CPASMA realizado sobre 99 pacientes con asma de diferente gravedad, mostró una mejoría en el control de síntomas, la calidad de vida y el número de exacerbaciones de asma (de 35,4% a 7,2%, $p = 0,015$) tras 6 meses de tratamiento con CPAP, en pacientes con asma moderada-grave y AOS grave. Se concluye en este estudio que en los pacientes con asma y AOS, el tratamiento con CPAP tiene efectos beneficiosos sobre el control de la enfermedad y el riesgo futuro, junto con mejoría en la calidad de vida²⁴.

Los resultados del metaanálisis publicado por Davis *et al.* sobre 12 estudios apoya también este efecto beneficioso de la CPAP sobre la calidad de vida en pacientes, sin observar una mejoría clara en el control de síntomas ni parámetros de función pulmonar²⁶.

El reciente estudio publicado por Cisneros *et al.* observó el efecto del tratamiento del AOS en pacientes con asma. Se incluyeron 100 pacientes, de los cuales el 54% tenían AOS grave, 33% moderada y 13% leve; el 84% presentaban asma grave o moderada. Tras 3 meses de tratamiento con CPAP, un 70% presentaban buen control del asma de acuerdo al cuestionario ACT (*Asthma Control Test*), y un 51,1% referían mejoría clínica²⁷.

El uso de la CPAP en pacientes asmáticos sin AOS también se ha planteado, sin encontrarse evidencia clara que apoye su utilización. Algunos trabajos sugieren que el tratamiento con CPAP podría aportar beneficios debido al estiramiento del músculo liso bronquial producido por la presión positiva y por la aplicación de aire humidificado y filtrado, que podría mejorar la hiperreactividad bronquial, con resultados poco significativos hasta la fecha²⁸. En un ensayo clínico aleatorizado sobre 194 pacientes asmáticos se les aplicó CPAP con presiones de <1 cmH₂O (grupo control), 5 cmH₂O y 10 cmH₂O, observando una mejoría de la reactividad bronquial medida por test de metacolina en todos los grupos a las 12 semanas, sin observarse mayor mejora en los grupos con presión positiva²⁹.

Conclusiones

- La prevalencia de asma y AOS es elevada, especialmente en pacientes con asma moderada o grave, lo que incrementa la morbilidad y dificulta el control de la enfermedad.
- Ambas enfermedades comparten factores de riesgo (obesidad, rinitis y reflujo gastroesofágico) y mecanismos inflamatorios comunes (inflamación tipo T1 y T2), que agravan mutuamente ambas enfermedades.

Tabla I.
Efectos de la CPAP en pacientes con asma

Efectos beneficiosos de la CPAP en pacientes con asma

- Estabilización de la vía aérea superior
- Reducción de la inflamación
- Control del asma (ACT)
- Calidad de vida
- Síntomas
- Reducción en el número de exacerbaciones

- La CPAP sigue siendo el tratamiento de elección para la AOS moderada-grave, mejorando la oxigenación, disminuyendo el trabajo respiratorio y estabilizando la vía aérea superior.
- En pacientes con asma y AOS, el uso de CPAP ha demostrado mejorar el control de los síntomas, reducir el número de exacerbaciones asmáticas y aumentar la calidad de vida, aunque sin mejoras consistentes en la función pulmonar objetiva.
- La presión positiva continua tiene efectos antiinflamatorios en la vía aérea superior, ayudando a revertir el edema e hipoxia intermitente, lo cual puede contribuir al mejor control del asma.
- Varios estudios han confirmado los beneficios de la CPAP sobre el control del asma y calidad de vida, en el control de los síntomas y en la reducción de exacerbaciones.
- No existe suficiente evidencia que justifique el uso sistemático de CPAP en pacientes asmáticos sin AOS. Los estudios disponibles no han mostrado mejoras clínicamente relevantes en estos casos.
- En pacientes con asma mal controlada o asma grave, se recomienda un cribado activo de AOS, ya que su tratamiento puede ser una diana terapéutica clave para mejorar el pronóstico global.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] 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.
- [2] Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 13 de enero de 2025];58(1):52-68. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/en-documento-internacional-consenso-sobre-apnea-articulo-S0300289621001150>
- [3] Ioachimescu OC. State of the art: Alternative overlap syndrome-asthma and obstructive sleep apnea. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. Octubre de 2024;72(7):589-619.
- [4] Plaza V, Blanco M, Ferreira J, García G, Morete A, Quirce S, et al. Highlights of the Spanish Asthma Guidelines (GEMA), Version 5.4. *Open Respir Arch* [Internet]. 2 de septiembre de 2024 [citado 7 de abril de 2025];6(4):100356. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11440343/>
- [5] Dixon AE, Que LG. Obesity and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. Octubre de 2022;43(5):662-74.
- [6] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. Agosto de 2019;7(8):687-98.
- [7] Jehan S, Myers AK, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Jean-Louis G, McFarlane SL. Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiologic insights. *Sleep Med Disord Int J*. 2018;2(3):52-8.
- [8] El Hage Chehade N, Fu Y, Ghoneim S, Shah S, Song G, Fass R. Association between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 [citado 22 de enero de 2025];38(8):1244-51. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.16245>
- [9] Sundar KM, Stark AC, Dicipinigaitis P. Chronic Cough and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*. Junio de 2024;19(2):239-51.
- [10] El Shayeb M, Topfer LA, Stafinski T, Pawluk L, Menon D. Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 7 de enero de 2014;186(1):E25-51.
- [11] Eisele HJ, Markart P, Schulz R. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2015 [citado 14 de enero de 2025];2015:608438. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475750/>
- [12] Wang D, Zhou Y, Chen R, Zeng X, Zhang S, Su X, et al. The relationship between obstructive sleep apnea and asthma severity and vice versa: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* [Internet]. 30 de marzo de 2023 [citado 26 de enero de 2025];28:139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10062016/>
- [13] Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, Siddiqi A, Teodorescu M. Asthma and Obstructive Sleep Apnea Overlap: What Has the Evidence Taught Us? *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 21 de enero de 2025];201(11):1345-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7258643/>
- [14] Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemière C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Agosto de 2009;124(2):371-6.
- [15] Kong DL, Qin Z, Shen H, Jin HY, Wang W, Wang ZF. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. *Sci Rep*. 22 de junio de 2017;7(1):4088.

- [16] Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *JAMA*. 13 de enero de 2015;313(2):156-64.
- [17] Alharbi M, Almutairi A, Alotaibi D, Alotaibi A, Shaikh S, Bahammam AS. The prevalence of asthma in patients with obstructive sleep apnoea. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group*. Diciembre de 2009;18(4):328-30.
- [18] Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Consens FB, et al. Association of obstructive sleep apnea risk or diagnosis with daytime asthma in adults. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. Agosto de 2012;49(6):620-8.
- [19] Saxena D, Imayama I, Adrish M. Revisiting Asthma Obstructive Sleep Apnea Overlap: Current Knowledge and Future Needs. *J Clin Med*. 16 de octubre de 2023;12(20):6552.
- [20] Taillé C, Rouvel-Tallec A, Stoica M, Danel C, Dehoux M, Marin-Esteban V, et al. Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodelling in Severe Asthma. *PLoS ONE* [Internet]. 2 de marzo de 2016 [citado 21 de enero de 2025];11(3):e0150042. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4774979/>
- [21] Lakser OJ, Dowell ML, Hoyte FL, Chen B, Lavoie TL, Ferreira C, et al. Steroids augment relengthening of contracted airway smooth muscle: potential additional mechanism of benefit in asthma. *Eur Respir J*. Noviembre de 2008;32(5):1224-30.
- [22] Ioachimescu OC. Contribution of Obstructive Sleep Apnea to Asthmatic Airway Inflammation and Impact of Its Treatment on the Course of Asthma. *Sleep Med Clin*. Junio de 2024;19(2):261-74.
- [23] Özden Mat D, Firat S, Aksu K, Aksu F, Duyar SŞ. Obstructive sleep apnea is a determinant of asthma control independent of smoking, reflux, and rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 1 de enero de 2021;42(1):e25-9.
- [24] Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López Viña A, Picado C, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy* [Internet]. mayo de 2017 [citado 21 de enero de 2025];72(5):802-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412857/>
- [25] Duncan AW, Oh TE, Hillman DR. PEEP and CPAP. *Anaesth Intensive Care*. Agosto de 1986;14(3):236-50.
- [26] Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. Does Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA) improve asthma-related clinical outcomes in patients with co-existing conditions?- A systematic review. *Respir Med*. Octubre de 2018;143:18-30.
- [27] Cisneros C, Iturricastillo G, Martínez-Besteiro E, Eiros JM, Marcos C, Múgica V, et al. Obstructive sleep apnea: The key for a better asthma control? *Sleep Med*. Enero de 2023;101:135-7.
- [28] Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD. Sleep and asthma. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. noviembre de 2018 [citado 7 de mayo de 2025];24(6):569-73. Disponible en: <https://journals.lww.com/00063198-201811000-00007>
- [29] Holbrook JT, Sugar EA, Brown RH, Drye LT, Irvin CG, Schwartz AR, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Airway Reactivity in Asthma. A Randomized, Sham-controlled Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. noviembre de 2016 [citado 7 de mayo de 2025];13(11):1940-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122477/>

Rinosinusitis crónica y asma: una vía aérea, un fuerte vínculo, dos síndromes.

ALFONSO DEL CUVILLO BERNAL
JOSÉ GREGORIO SOTO CAMPOS

RESUMEN

La rinosinusitis crónica y el asma son dos síndromes de elevada prevalencia e impacto sociosanitario. El crecimiento exponencial en los conocimientos de las bases moleculares de la inflamación que explican su patogenia en las últimas décadas y un enfoque integral y multidisciplinar de la vía respiratoria como una unidad anatomofuncional, iniciado tras la publicación del documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) en 2001, han permitido un gran cambio en el manejo de los pacientes afectados por estas enfermedades, que ha culminado en el advenimiento de los fármacos biológicos para su tratamiento. El lema “una vía aérea, una enfermedad”, instaurado a partir del documento ARIA, promovió este manejo integral y multidisciplinar basado en argumentos sólidos de interacción recíproca entre la vía aérea superior y la inferior: epidemiológicos, anatómicos, histopatológicos, fisiopatogénicos, y de manejo diagnóstico y terapéutico. Sin embargo, la evolución hacia una práctica de la Medicina de precisión y personalizada, basada en la multicausalidad y la fenotipificación precisa, ha llevado a cuestionar el *leitmotiv* del documento ARIA. Este artículo reflexiona sobre la evolución del lema hacia el concepto más actual de una vía aérea global o unida, a la luz de los conocimientos más recientes.

Este trabajo no ha recibido fuente de financiación alguna

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación al contenido del manuscrito.

Palabras Clave: rinosinusitis; asma; biológicos; pólipos nasales; eosinófilo.

Alfonso del Cuvillo Bernal¹

José Gregorio Soto Campos²

¹ Otorrinolaringólogo
Unidad de Rinología y Asma. Grupo de investigación y ensayos clínicos UNAIR (United Airways, vía aérea unida)
UGC ORL Hospital Universitario de Jerez.
Carretera Circunvalación s/n. Jerez. Cádiz.
orcid.org/0000-0003-4332-0920
ResearcherID: G-7539-2011
Scopus Author ID: 6507647089
<https://independent.academia.edu/AlfonsoDelCuvillo>

² Neumólogo
Grupo de investigación y ensayos clínicos UNAIR (United Airways, vía aérea unida)
Jefe de Servicio. UGC Neumología Hospital Universitario de Jerez.
Carretera Circunvalación s/n. Jerez. Cádiz.
orcid.org/0000-0003-4052-0417
ResearcherID: Q-2888-2017

dr.cuvillo@comcadiz.es

Introducción

La rinosinusitis crónica (RSC) y el asma son dos enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias con gran prevalencia e impacto sociosanitario. Se trata, más que de dos enfermedades, de dos síndromes que engloban múltiples fenotipos, cada uno de ellos con diferencias clínicas relevantes y mecanismos patogénicos diferentes, como demuestran los estudios en los que se realizan análisis no supervisados para estudiar estos fenotipos^{1,2}.

La RSC se define por consenso como la presencia de dos o más de los siguientes síntomas que se mantienen durante más de 12 semanas: obstrucción nasal, rinorrea anterior o posterior, disfunción del olfato y/o cefalea³. De ellos la disfunción olfativa se ha demostrado como el síntoma más específico, aunque la obstrucción nasal es el más frecuente⁴. Clásicamente, la caracterización de los fenotipos de la RSC se ha basado en la presencia de pólipos o no. Sin embargo, este rasgo no permite orientar el manejo de los pacientes de forma precisa, ya que es un enfoque muy simplista del fenotipo⁵. La llegada de los fármacos biológicos para el tratamiento de la RSC ha obligado a elaborar un abordaje que tenga en cuenta el mecanismo patogénico, por lo que se ha propuesto una nueva clasificación basada en tres aspectos fundamentales⁶: origen pato-

génico local o sistémico (RSC primaria o secundaria respectivamente), compartimentos anatomofuncionales de las fosas y senos paranasales afectados (RSC local o difusa), y mecanismo patogénico inflamatorio dominante (RSC con inflamación tipo 2 o no tipo 2). Esta clasificación se ha recogido en los principales documentos de consenso nacionales e internacionales^{7,8} y es actualmente la más seguida (Figura 1).

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Se ha definido clásicamente como una enfermedad crónica inflamatoria de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos de sospecha, como sibilancias (el más característico), disnea o dificultad respiratoria, tos y opresión torácica⁹.

Los diferentes fenotipos del asma también se han estudiado de forma extensa y los análisis no supervisados permiten obtener una fotografía de la realidad con hipótesis de partida más abiertas, por lo que dan una perspectiva más realista. Un estudio multicéntrico

Figura 1.
Nueva clasificación de la RSCcPN

	Distribución anatómica	Endotipo dominante	Ejemplo de fenotipos
RSCcPN primaria	Localizada	Tipo 2	RSCcPN fúngica alérgica
		No tipo 2	Pólipo antrocoanal
	Difusa	Tipo 2	RSCcPN eosinofílica RSCcPN fúngica alérgica Enfermedad alérgica del compartimento central (degeneración polipoidea)
		No tipo 2	RSC no eosinofílica
RSCcPN secundaria	Difusa	Mecánica	Discinesias ciliares primarias Fibrosis quística
		Inflamatoria	GPA (Wegener) EGPA (Churg-Strauss)
		Inmunitaria	Inmunodeficiencia selectiva

prospectivo de la cohorte española MEGA¹, que incluyó 512 pacientes adultos con asma, identificó cuatro clústeres distintos: el grupo 1 (31,5% de los sujetos) se caracterizó por pacientes con asma atópica de inicio en la edad adulta con mejor función pulmonar, menor índice de masa corporal (IMC), buen control del asma, dosis baja de corticoides inhalados (ICS) y pocas exacerbaciones. El grupo 2 (23,6%) por pacientes con asma atópica de inicio en la adolescencia con función pulmonar normal, pero baja adherencia al tratamiento (59% bien controlados) y fumadores (48%). El grupo 3 (17,1%) por pacientes con asma de inicio en la edad adulta, en su mayoría no atópicos, graves, con sobrepeso, peor función pulmonar y control del asma, y que reciben una combinación de tratamientos. El grupo 4 (26,7%) está formado por pacientes con asma de inicio en la edad avanzada, en su mayoría mujeres, atópicos (64%), con alto IMC y función pulmonar normal, prevalencia de fumadores y comorbilidades. En la Guía Española para el Manejo del Asma⁹ se reconocen tres fenotipos de asma grave no controlada: alérgica, eosinofílica (ambas con una patogenia de inflamación tipo 2) y la no T2 (con rasgos de inflamación no tipo 2), y en un apartado de circunstancias especiales se analizan fenotipos específicos de asma como el solapamiento con EPOC (antiguo ACO), el asma de la embarazada, el asma ocupacional, la inducida por el ejercicio, la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (AINE/EREA) y otros fenotipos que podrían confundirse con el asma, como la obstrucción laríngea inducible, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GPEA) o el síndrome hipereosinofílico idiopático (HES).

La relación entre las enfermedades de la vía aérea superior y la inferior se conoce desde antiguo. F. Simons en su libro de 1994 *Ancestors of Allergy* ya recoge datos de que Galeno en el siglo II destacaba la función respiratoria de las fosas nasales y recomendaba purgarlas con la finalidad de aliviar los padecimientos de los pulmones. En 1919, G. Sluder titula su artículo publicado en la revista *JAMA Asthma as a bronchial reflex*. Pero no es hasta 2001, con la publicación de la primera versión del Documento de Consenso “Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma”, por sus principales promotores el alergólogo Jean Bousquet y el otorrinolaringólogo Paul Van Cawenberge, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), conocido como Documento ARIA, cuando se establece el concepto de “una vía aérea, una enfermedad”¹⁰. Este Documento, que se convertirá en una iniciativa más

adelante, con numerosos estudios y publicaciones, se crea con la finalidad de establecer una base de conocimiento que estructure la atención de los pacientes con rinitis alérgica y asma, subrayando la dependencia e interacción de ambas enfermedades, y supone un antes y un después en el enfoque de manejo de estos pacientes, teniendo sucesivas revisiones periódicas que actualizaron todo este conocimiento con buena calidad científica, y cierto interés comercial.^{11–15}

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión narrativa que analice críticamente el conocimiento más actual de esta interrelación entre la vía aérea superior y la inferior, reflexionando sobre el concepto de “una vía aérea, una enfermedad”, a la luz del exponencial aumento de la literatura científica en las últimas décadas, como puede comprobarse a través de una búsqueda en PUBMED con los términos “(rhinitis OR rhinosinusitis) AND asthma” que devuelve 432 artículos en 2001, año de publicación del documento ARIA, frente a 1.188 en 2024. El advenimiento de los fármacos biológicos ha modificado sustancialmente el enfoque de los pacientes con inflamación crónica de las vías respiratorias y ha supuesto una nueva era en su manejo, con expectativas inéditas para alcanzar el control, la remisión e incluso la curación.

Bases del concepto “una vía aérea, una enfermedad”

En el Documento ARIA original se establece un argumento de la unión entre la rinitis y el asma basado en aspectos epidemiológicos, anatómicos, histopatológicos, fisiopatogénicos, de manejo diagnóstico y terapéutico¹⁰, que, con los aportes científicos posteriores, se ha ido enriqueciendo de forma importante.

Epidemiología.

Si nos centramos en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN), el vínculo epidemiológico más destacado entre estas dos entidades es su alta tasa de comorbilidad¹⁴. Se estima que entre el 20% y el 70% de los pacientes con RSCcPN también padecen asma. A la inversa, la patología nasosinusal se detecta en un gran número de los pacientes asmáticos¹⁵: casi la mitad pueden presentar rinitis asociada, y más de un tercio RSC (16,7% RSC sin pólipos nasales y 19,5% RSCcPN). La RSCcPN suele ser más frecuente en pacientes con asma grave principalmente no atópica, donde la afec-

tación nasosinusal puede detectarse radiológicamente hasta en un 84-100% de los pacientes. La amplia variación en las cifras de prevalencia descritas, tanto para la RSCcPN como para su comorbilidad con el asma, probablemente se debe a diferencias en los criterios diagnósticos utilizados en los estudios (basados en síntomas frente a confirmación por endoscopia/Tomografía Computarizada, como recomiendan las guías clínicas), y también a variaciones geográficas en los factores de riesgo y, potencialmente, a diferencias reales en la expresión de la enfermedad entre poblaciones.

Otro vínculo epidemiológico entre vía aérea superior e inferior es el hecho de que compartan factores de riesgo como la intolerancia a los AINE, la atopía, factores genéticos (loci compartidos como el gen DPP10, polimorfismo de nucleótido único rs17048175, asociado con la EREA), u otros factores ambientales como la contaminación y el tabaquismo.

Concepción anatómica y fisiológica.

Este concepto alude a la unidad anatomofuncional que supone la vía respiratoria, en la que, desde la nariz hasta los alveolos, salvo por la funcionalidad valvular de la glotis, hay una única vía bidireccional. Las diferentes peculiaridades anatómicas se deben a las connotaciones funcionales específicas de cada área: la puerta de entrada que supone la nariz, con sus funciones acondicionadoras (filtro y calentamiento/humidificación) junto con sus funciones adicionales, muy importantes para la salud, que determinan su tremendamente especializada anatomía: las funciones olfativa, inmunológica, resonadora para la voz y, sobre todo, su gran desconocido cometido creando el 50% de todas las resistencias que se producen en la vía respiratoria, función vital para una buena respiración. La función conductora de los bronquios determina su condición semirrígida y su habilidad reguladora del flujo mediante la contracción del músculo liso. Toda esta vía respiratoria tiene un sistema muy avanzado y complejo de regulación neuroinmunológica, que no compartimenta entre vía aérea superior e inferior a la hora de recibir información sensorial y ejecutar los reflejos automáticos, y que asegura un control muy fino de todo el sistema respiratorio para garantizar su correcto funcionamiento, lo que permite afirmar que las vías respiratorias superior e inferior son una unidad anatomofuncional interdependiente¹⁶.

Continuidad del epitelio respiratorio.

Tanto las vías aéreas superiores (cavidad nasal, senos paranasales) como las inferiores (tráquea, bronquios) están revestidas predominantemente por un epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado, el epitelio respiratorio, que comparte características histológicas fundamentales, como la presencia de células ciliadas responsables del aclaramiento mucociliar, células caliciformes productoras de moco, y células basales con capacidad regenerativa.

Patogenia común.

Las enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias comparten factores que determinan una fisiopatogenia común:

- La disfunción de la barrera mucoepitelial es un factor fundamental en la RSC y el asma, que va más allá de un simple fallo estructural. Una alteración en las uniones intercelulares, como las uniones estrechas y adherentes, y las alteraciones del moco, comprometen la integridad física del epitelio respiratorio determinando una permeabilidad anormal que no solo facilita la acción patogénica de irritantes y alérgenos, sino también la de microorganismos, y favorece cambios en la microbiota (disbiosis del microbioma)¹⁷. La colonización por patógenos como el *Staphylococcus aureus* y el efecto de sus enterotoxinas actuando como superantígenos, son un factor potenciador de la inflamación de Tipo 2, mediada por IgE policlonal, que se observa tanto en asma como en RSCcPN^{18,19}. El epitelio dañado no es un espectador pasivo, sino que se convierte en un iniciador activo de la inflamación, liberando citocinas-alarminas como la TSLP, IL-25 e IL-33. Estas alarminas activan directamente a las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) y a otras células inmunes, orquestando la cascada inflamatoria de tipo 2 (caracterizada por el aumento en la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13 y la eosinofilia) que subyace en muchos fenotipos de RSC y de asma, sobre todo en las áreas geográficas occidentales²⁰.
- El remodelado es otro factor común de la patogenia de estas enfermedades²¹. Aunque las manifestaciones macroscópicas del remodelado difieren en función de las peculiaridades anatómicas (p. ej., formación de pólipos en la RSCcPN o engrosamiento de la pared bronquial en el asma), algunos procesos histopatológicos subyacentes son análogos:

- Engrosamiento de la membrana basal: es una característica del remodelado asmático y puede observarse en la inflamación crónica de otras mucosas.
- Fibrosis subepitelial y cambios en la matriz extracelular (MEC): la deposición alterada de componentes de la MEC y la fibrosis son impulsadas por mediadores como el TGF- β y la periostina, que se han implicado tanto en la RSC como en el asma. La periostina, por ejemplo, se expresa en la submucosa y se asocia con la fibrosis en ambas localizaciones.
- Hiperplasia de células caliciformes y glandular: un aumento en las células productoras de moco es una respuesta histopatológica común a la inflamación crónica tanto en la mucosa nasal como en la bronquial.
- Transición Epitelio-Mesenquimal (EMT): se ha sugerido que la EMT, un proceso por el cual las células epiteliales adquieren características mesenquimales, contribuye al remodelado y la fibrosis tanto en la formación de pólipos nasales como en el remodelado de las vías aéreas asmáticas.

Expresión clínica.

Aunque cada enfermedad tiene sus síntomas cardinales (p. ej., sibilancias y disnea en el asma; obstrucción nasal y pérdida de olfato en la rinitis/RSC), existe un solapamiento clínico significativo²². La disnea o la tos son síntomas que el paciente tiene dificultad para identificar si provienen de la vía aérea superior o la inferior. La tos es un ejemplo paradigmático de un síntoma que puede ser manifestación tanto del asma (en la llamada “tos como equivalente asmático”) como del “síndrome de tos de la vía aérea superior” (UACS, por sus siglas en inglés), que está directamente asociado a la rinosinusitis y al goteo posnasal. Por otro lado, la presencia de enfermedad en la vía aérea superior puede contribuir directamente a empeorar los síntomas de la vía inferior y viceversa. La multimorbilidad RSCcPN y asma se asocia a una mayor gravedad de ambas enfermedades²³, con más riesgo de recurrencia al tratamiento médico y quirúrgico de la RSCcPN y mayor riesgo de necesitar tratamiento con corticoides sistémicos en ambas enfermedades²⁴.

Respuesta a tratamiento.

Finalmente, los aspectos de respuesta terapéutica también refuerzan la íntima relación entre la vía aérea superior y la vía aérea inferior. Se ha demostrado que el manejo correcto de la patología inflamatoria crónica de la vía aérea superior determina un mejor control de la patología de la vía aérea inferior y viceversa. El tratamiento correcto de la rinitis alérgica ha demostrado mejorar los parámetros objetivos y subjetivos del asma²⁵. De la misma manera el manejo de la rinosinusitis crónica con tratamiento tópico intranasal (corticosteroides, lavados nasales) también ha demostrado mejorar los parámetros del asma²⁶. La cirugía endoscópica de los senos ha demostrado de forma consistente que conlleva una mejoría significativa de los parámetros de control del asma²⁷; aumento de las puntuaciones del *Asthma Control Test* (ACT), una mejor calidad de vida relacionada con el asma (mejora de las puntuaciones del *mini-Asthma Quality of Life Questionnaire*, miniAQLQ), una reducción en la necesidad de corticoides sistémicos y en la frecuencia de las exacerbaciones, con un efecto de reducción de la carga inflamatoria (reducción de la fracción exhalada de óxido nítrico)²⁸. En las últimas décadas, con la introducción del tratamiento con fármacos biológicos para el asma y recientemente para la rinosinusitis crónica, en pacientes con fenotipo de inflamación tipo 2, se han alcanzado resultados inéditos sobre el control e incluso sobre factores tan inamovibles como el remodelado o la historia natural de la enfermedad, demostrándose resultados de eficacia dual (rinitis/rinosinusitis y asma) en los pacientes con mayor gravedad y dificultad en el control²⁷. Tabla I.

¿Una vía aérea, una enfermedad?

Sin embargo, la misma consideración sindrómica del asma y la rinosinusitis crónica lleva implícita conceptualmente el hecho de que agrupen muchas enfermedades diferentes, que se manifiestan con unos síntomas y signos comunes, por lo que ya contradice en sí misma la frase “Una vía aérea, una enfermedad”. En los últimos años, los grupos de expertos responsables de la elaboración de los documentos de consenso y guías clínicas matizan esta frase hacia un concepto que subraya la interrelación y la dependencia, pero evitando la simplificación hacia “una única enfermedad” y manejando alternativamente el término mucho más flexible “multimorbilidad” o “comorbilidad”²⁹. Los

Tabla L.
Resumen de Ensayos Clínicos Pivotaes de Biológicos en RSCcPN con Asma Comórbida

Biológico (diana)	Estudios Clave	Resultados Principales en Vía Aérea Superior (RSCcPN)	Resultados Principales en Vía Aérea Inferior (Asma Comórbida)
Mepolizumab (antiIL-5)	SYNAPSE / REALITI-A	Mejora significativa del <i>score</i> de pólipos nasales (NPS) y del <i>score</i> de obstrucción nasal (VAS). Reducción del 57% en la necesidad de cirugía.	Mejora del control del asma (ACQ-5). Reducción del 75% en la tasa de exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas en pacientes con RSCcPN.
Benralizumab (antiIL-5R α)	OSTRO / ANDHI / ANANKE	Mejora del NPS y del <i>score</i> de obstrucción nasal. Reducción de la necesidad de corticosteroides sistémicos (SCS).	Reducción significativa de la tasa de exacerbaciones (hasta 100% en graves). Mejora más rápida y pronunciada del FEV1 y del control del asma (ACT) en pacientes con RSCcPN.
Dupilumab (antiIL-4R α)	SINUS-24 / SINUS-52	Mejora robusta en NPS, SNOT-22, <i>score</i> de congestión y olfato. Reducción de la necesidad de cirugía y SCS.	Mejora significativa del FEV1 (cambio medio de +0,21 L frente a placebo). Mejora del control del asma (ACQ-6).
Tezepelumab (antiTSLP)	WAYPOINT / NAVIGATOR	Reducción significativa del NPS y del <i>score</i> de congestión nasal. Reducción del 92-98% en la necesidad de cirugía y SCS.	Reducción del 56% en la tasa anual de exacerbaciones. Mejora del FEV1 (0,12-0,15 L). Eficacia en fenotipos T2-alto y T2-bajo.
Omalizumab (antiIgE)	POLYP 1 & 2	Mejora significativa de NPS, <i>score</i> de congestión nasal y SNOT-22.	Mejora del control del asma (ACQ) y del FEV1 en un estudio observacional a largo plazo. Ensayos pivotaes no refirieron FEV1/ACQ.

argumentos que cuestionan la consideración “una vía aérea, una enfermedad” son múltiples:

Heterogeneidad de los fenotipos que se engloban.

La multiplicidad de fenotipos en la RSC o en el asma hacen poco coherente englobarlos en el concepto de una única enfermedad, y mucho menos considerar una única enfermedad la coexistencia de ambos. En nuestra era de la Medicina de precisión, en la que la personalización de la atención para la salud es ya una exigencia, parece mucho más sensato un enfoque basado en la multicausalidad que uno causa-efecto. En este sentido, en los últimos años se ha extendido el enfoque de manejo de las enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias basado en los denominados “rasgos tratables” (TTs del inglés: *treatable traits*). Un TTs es una característica fenotípica o endotípica reconocible, que puede evaluarse y abordarse con éxito mediante tratamiento específico para mejorar el resultado clínico en un paciente con enfermedad de las vías respiratorias. Los TTs pueden coexistir en el mismo paciente, por lo que no son mutuamente excluyentes. Un enfoque de manejo basado en TTs propone investigar en cada paciente con enfermedad crónica de las vías respiratorias el número y tipo de TTs presentes y tratarlos específicamente³⁰. En un paciente con RSCcPN, la alergia o el asma podrían considerarse como rasgos tratables y de forma recíproca, en un paciente con diagnóstico de asma, la RSCcPN y la alergia podrían enfocarse como rasgos tratables¹⁵.

Historia natural de la enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria.

La historia natural de la rinosinusitis crónica (RSC) o el asma revela diferencias y asincronías que desafían la idea de una única enfermedad. En un fenotipo como la EREA, la rinitis o la RSC suelen preceder al asma en varios años, con una aparición de síntomas nasales en la tercera década de la vida, seguida más tarde por el asma. Este sería un fenotipo más evidente de una historia natural con aparición progresiva de síntomas en función de la afectación gradual de toda la vía respiratoria y que podría justificar el concepto de una única enfermedad. Sin embargo, la asociación entre las enfermedades de la vía aérea superior e inferior es fenotipo-específica, no universal. La prevalencia de asma es significativamente mayor en pacientes con RSC con pólipos nasales, alcanzando el 48,3%, en comparación con solo el 16,5% en aque-

llos con RSC sin pólipos (RSCsPN)³¹. Otros fenotipos de RSC presentan muy variables y diferentes prevalencias de asma³². Hay un porcentaje importante de pacientes con RSC con y sin pólipos que nunca desarrollan asma¹⁴.

Aspectos diferenciales en el papel del eosinófilo.

Mientras que en el asma el eosinófilo juega un papel fundamental, central en la patogenia, hasta determinar un fenotipo específico de mayor gravedad²¹, en los pacientes con rinosinusitis crónica la eosinofilia tisular es un rasgo común a múltiples fenotipos muy heterogéneos, en muchos la presencia de neutrófilos condiciona patrones inflamatorios mixtos³³. Últimamente se empieza a cuestionar el papel central del eosinófilo en la patogenia de la RSCcPN, a la luz de los peores resultados en los ensayos clínicos con fármacos biológicos antieosinófilos³⁴. Se ha comprobado en series recientes que la eosinofilia tisular no se asocia a mayor gravedad ni a control de la enfermedad, frente a la eosinofilia en sangre periférica^{35,36}.

Respuesta al tratamiento médicoquirúrgico.

El asma o la RSCcPN pueden analizarse como factores predictores de respuesta al tratamiento con biológicos en los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria. Mientras que la coexistencia de RSCcPN en pacientes con asma se ha demostrado que es un factor predictor de buena respuesta a los tratamientos con fármacos biológicos en los pacientes con asma grave³⁷, la presencia de asma en pacientes con RSCcPN grave no determina una mejor respuesta al tratamiento biológico³⁸, por el contrario, paradójicamente hay una tendencia a una peor respuesta, que puede estar justificada por una mayor gravedad del fenotipo RSCcPN con asma comórbida. La no bidireccionalidad en este aspecto puede cuestionar también la consideración como “una única enfermedad”.

La diferente respuesta a los tratamientos biológicos en pacientes con RSCcPN frente a los pacientes con asma, independientemente de la comorbilidad, es otro hecho que pone en entredicho el concepto “una vía, una enfermedad”. Mientras que en los pacientes con asma grave los biológicos con acción frente a mediadores de la inflamación tipo 2 han demostrado eficacia en un rango de efecto más o menos similar³⁹, en los pacientes con RSCcPN las diferencias en los tamaños de los efectos para las variables de eficacia principales en los ensayos clínicos son llamativamente diferentes⁴⁰, y mucho más importantes que en los ensayos clínicos con pacientes con asma: tezepelumab y du-

pilumab han demostrado tamaños de efecto considerablemente mayores que omalizumab y mepolizumab, y que los que no llegaron a ser significativos, benralizumab o reslizumab. Considerar la afectación de toda la vía respiratoria como una única enfermedad queda cuestionada por esta diferente respuesta en cada órgano, y favorece el argumento de que se trata de múltiples fenotipos⁴¹.

Conclusiones

Aunque la relación entre vía aérea superior e inferior se conoce desde muy antiguo, no es hasta 2001 cuando se plasma en un documento, la Guía ARIA, que subraya la necesidad de un abordaje multidisciplinar de estas enfermedades, considerando la vía respiratoria como una vía unida, y acuñándose la frase “una vía respiratoria, una enfermedad” como lema para dar valor a un enfoque de manejo común.

Muchos aspectos epidemiológicos, patogénicos y de manejo han reforzado este lema y han destacado la importancia de este enfoque integral, pero el crecimiento exponencial en el conocimiento de las bases moleculares de la inflamación, el consecuente advenimiento de los fármacos biológicos para el tratamiento a este nivel de las enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias, y la generalización de la Medicina de precisión y personalizada, han llevado a cuestionar el enfoque simplista “una vía, una enfermedad” para adaptarlo a un paradigma más razonable basado en la multicausalidad, y por tanto en los múltiples fenotipos.

Hay que destacar que esta iniciativa ARIA supuso un antes y un después en el enfoque del manejo de los pacientes, implicando a muchas especialidades, adoptando las nuevas tecnologías para mejorar su comprensión y manejo, y sobre todo poniendo el foco en el paciente individual, en la fenotipificación y en el conocimiento profundo de los endotipos para mejorar su atención con una perspectiva traslacional de los avances en el conocimiento.

Hoy en día, en la mayor parte de centros sanitarios del máximo nivel de especialización, existen equipos multidisciplinarios integrados por numerosos profesionales, que abordan conjuntamente el manejo de los pacientes con enfermedad grave de las vías respiratorias y otras comorbilidades asociadas, desde un enfoque de Medicina de precisión, que pone en primera

línea la atención sanitaria basada en la personalización, predicción, prevención, participación y planteamiento poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Matabuena, M. et al. Identification of Asthma Phenotypes in the Spanish MEGA Cohort Study Using Cluster Analysis. *Arch Bronconeumol* 59, 223–231 (2023).
- [2] Li, C. et al. Cluster analysis of patients with chronic rhinosinusitis and asthma after endoscopic sinus surgery. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 130, 325–332.e7 (2023).
- [3] Alobid, I. et al. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLiposis NASal/POLINA 2.0). *J Investig Allergol Clin Immunol* 33, 317–331 (2023).
- [4] Bhattacharyya, N. & Gilani, S. Prevalence of Potential Adult Chronic Rhinosinusitis Symptoms in the United States. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 159, 522–525 (2018).
- [5] Grayson, J. W., Hopkins, C., Mori, E., Senior, B. & Harvey, R. J. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis Beyond Polyps vs No Polyps: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 146, 831–838 (2020).
- [6] Fokkens, W. J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology journal* 58, 1–464 (2020).
- [7] Fokkens, W. J. et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology* 58, 82–111 (2020).
- [8] Alobid, I. et al. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLiposis NASal/POLINA 2.0). *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* vol. 33 317–331 Preprint at <https://doi.org/10.18176/jiaci.0910> (2023).
- [9] Almonacid, C. Guía Española para el manejo del Asma 5.5. <https://www.gemasma.com/profesionales> (2025).
- [10] Bousquet, J., Van Cauwenberge, P., Khaltaev, N., Aria Workshop Group & World Health Organization. *Allergic*

- rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108, S147-334 (2001).
- [11] Bousquet, J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 63 Suppl 8, 8–160 (2008).
- [12] Brozek, J. L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126, 466–476 (2010).
- [13] Bousquet, J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 130, 1049–1062 (2012).
- [14] Min, H. K. et al. Global Incidence and Prevalence of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Clinical & Experimental Allergy* 55, 52–66 (2025).
- [15] Castillo, J. A. et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic rhinitis as different multimorbid treatable traits in asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global* 2, 100134 (2023).
- [16] Kanda, A. et al. Regulation of Interaction Between the Upper and Lower Airways in United Airway Disease. *Medical Sciences* 7, 27 (2019).
- [17] Huang, Z. Q. et al. Updated epithelial barrier dysfunction in chronic rhinosinusitis: Targeting pathophysiology and treatment response of tight junctions. *Allergy* 79, 1146–1165 (2024).
- [18] Kim, Y. C. et al. Staphylococcus aureus Nasal Colonization and Asthma in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 7, 606–615.e9 (2019).
- [19] Ou, J. et al. Staphylococcus aureus superantigens are associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis. [Review]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 271, 2729–2736 (2014).
- [20] Frey, A. et al. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Front Immunol* 11, 761 (2020).
- [21] Siddiqui, S. et al. Eosinophils and tissue remodeling: Relevance to airway disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 152, 841–857 (2023).
- [22] Jung, C. G., Buchheit, K. M., Bochenek, G., Dzoba, E. & Cho, S. H. Upper airway comorbidities of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 154, 1343–1354 (2024).
- [23] Clark, V. L. et al. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 22, 1262–1275 (2017).
- [24] Abuduruk, S. H. et al. Factors Contributing to the Recurrence of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps After Endoscopic Sinus Surgery: A Systematic Review. *Cureus* 16, e67910 (2024).
- [25] Tameeris, E., Bohnen, A. M., Bindels, P. J. E. & Elshout, G. The effect of allergic rhinitis treatment on asthma control: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med* 35, 4 (2025).
- [26] Gill, A. S. et al. Management paradigms for chronic rhinosinusitis in individuals with asthma: An evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 13, 1758–1782 (2023).
- [27] Mullol, J. et al. Management of United Airway Disease Focused on Patients With Asthma and Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, 2438–2447.e9 (2022).
- [28] Plaza, V. et al. Functional Endoscopic Sinus Surgery for Nasal Polyposis in Asthma Patients: Impact on Bronchial Inflammation. *Arch Bronconeumol* 56, (2020).
- [29] Blanco-Aparicio, M. et al. Consensus on the management of united airways disease with type 2 inflammation: a multidisciplinary Delphi study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 19, 34 (2023).
- [30] Agusti, A., Gibson, P. G. & McDonald, V. M. Treatable Traits in Airway Disease: From Theory to Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* 11, 713–723 (2023).
- [31] Promsopa, C. et al. Prevalence of Confirmed Asthma Varieties in Chronic Rhinosinusitis Subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol* 6, 373 (2015).
- [32] Marcus, S. et al. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 10, 183 (2019).
- [33] Delemarre, T., Bochner, B. S., Simon, H. U. & Bachert, C. Rethinking Neutrophils and Eosinophils in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 148, 327 (2021).

- [34] Sacks, P. L. et al. Persistent Eosinophilic Inflammation Is Not a Feature of Type 2 CRS Patients Failing Anti-IL-5R Therapy and Requiring Class Switching to Anti-IL-4/13. *Int Forum Allergy Rhinol* 15, 602 (2025).
- [35] Vizcarra-Melgar, J. et al. Tissue eosinophil level as a predictor of control, severity, and recurrence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Frontiers in Allergy* 6, 1549332 (2025).
- [36] De Corso, E. et al. Correlation between inflammatory biomarkers and disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 14, 1195–1205 (2024).
- [37] Wechsler, M. E. et al. Association Between T2-related Comorbidities and Effectiveness of Biologics in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 209, 262–272 (2024).
- [38] Mortuaire, G. et al. Responders to biologics in severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentric observational real-life study. *Rhinology* 63, 22–31 (2025).
- [39] Kim, H. et al. Comparative efficacy of biologics for patients with inadequately controlled asthma: A network meta-analysis. *World Allergy Organ J* 17, 100934 (2024).
- [40] Wang, H. et al. Efficacy of different biologics for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a network meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 282, 559–569 (2024).
- [41] Matucci, A. et al. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: How Similar Are They in Pathogenesis and Treatment Responses? *Int J Mol Sci* 22, 3340 (2021).

Fe de erratas.

En el Vol. 3 nº1 de la revista de abril 2025 se equivocó la Bibliografía del artículo **TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DEL TABAQUISMO**.

En su lugar se insertó la bibliografía correspondiente al artículo CONTINUIDAD ASISTENCIAL EN ASMA del Vol. 2 nº 3.

Añadimos a continuación la Bibliografía que efectivamente corresponde al artículo TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DEL TABAQUISMO. Vol. 3 nº 1.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz N, Curry S, et al. Treating Tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline, Rockville MD: US. Department of Health and Human Service. May 2008. Traducción al español: Guía de Tratamiento del Tabaquismo. Jiménez-Ruiz CA, Jaén CR (coordinadores de la traducción). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR; mayo 2010.
- [2] Fagerström KO, Balfour D. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(2):107-16.
- [3] Rábade-Castedo C, de Granda-Orive JI, Riesco-Miranda JA, de Higes-Martínez E, Ramos-Pinedo Á, Cabrera-César E, et al. Guía SEPAR de práctica clínica de tratamiento farmacológico del tabaquismo [Internet]. 2023 [accedido 14 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1p26cAHGzYL8f7FwsiV9n54gppzujTzIz/view>.
- [4] Jiménez-Ruiz CA. Terapia sustitutiva con nicotina. Aspectos prácticos. *Rev Clin Esp*. 1998;198(3):181-5.
- [5] Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD000146.
- [6] Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD013308.
- [7] Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Hawk LH, Pinto A, et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphism on smoking cessation in a bupropion clinical trial. *Health Psychol*. 2003;22(5):541-8.
- [8] Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD000031.
- [9] Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: An alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*. 2005;48:3474-7.
- [10] Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20.
- [11] Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):622-31.
- [12] Bartusik D, Aebischer D, Tutka P. A review of the organic synthesis and medicinal applications of the natural product cytisine. *Modern Organic Chemistry Research* 2016;1:10-23.
- [13] Tutka P, Zatoński W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacol Rep*. 2006;58:777-798.

- [14] Rollema H, Shrikhande A, Ward KM, et al. Pre-clinical properties of the $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *Br J Pharmacol*. 2010;160:334-345.
- [15] Etter J-F, Lukas RJ, Benowitz NL, West R, Dresler CM. Cytisine for smoking cessation: a research agenda. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92:3-8.
- [16] West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2011;365:193-200.
- [17] Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68:1037-42.
- [18] Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction*. 114:1951-69.
- [19] Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, Theodoulou A, Hajizadeh A, Hartman L, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 May 5;5(5):CD006103.
- [20] Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubaeva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent Workers. *J Smok Cessat*. 2008;3(1):57-62
- [21] Lummis SCR, Price KL, Clarke A. Cytisine's lower potency at 5-HT₃ receptors may explain its lower incidence of nausea and vomiting than varenicline. Society for Research into Nicotine and Tobacco (SRNT)-Europe 20th Annual Conference [virtual meeting] 17-19th September 2020.
- [22] Poland National Sales Data 2016/07. IQVIA Pharmascope 2017/12. 2016
- [23] Ramotowski B, Budaj A. Is cytisine contraindicated in smoking patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention? *Kardiologia Pol*. 2021;79(7-8):813-819
- [24] Pastorino U, Ladisa V, Trussardo S, Sabia F, Rolli L, Valsecchi C et al. Cytisine Therapy Improved Smoking Cessation in the Randomized Screening and Multiple Intervention on Lung Epidemics Lung Cancer Screening Trial. *J Thorac Oncol*. 2022 Nov;17(11):1276-1286.
- [25] Pozzi P, Boffi R, Veronese C, Trussardo S, Valsecchi C, Sabia F et al. Cytisine as a smoking cessation aid: Preliminary observations with a modified therapeutic scheme in real life. *Tumori*. 2023 3008916231216906.
- [26] Tinghino B, Cardellicchio S, Corso F, Cresci C, Pittelli V, Principe R et al. Cytisine for smoking cessation: A 40-day treatment with an induction period. *Tob Prev. Cessation* 2024;10:23.
- [27] Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, Blumenstein B, et al Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jul 11;330(2):152-160.0
- [28] Jiménez-Ruiz CA, De Simón-Gutiérrez R, Signes-Costa Miñana J, Sellarés-Torres J, Díaz-Maroto Muñoz JJ, Riesco-Miranda JA, et al. Protocolo asistencial clínico-psicológico para el tratamiento del tabaquismo con citisina. *Prev Tab*. 2021;23(4):139-45.
- [29] Jiménez-Ruiz CA, Rábade Castedo C, E.B. de Higes Martínez, R. de Simón Gutiérrez, J.A. Riesco Miranda, J.L. Díaz-Maroto Muñoz et al. Consenso de expertos sobre tratamiento farmacológico del tabaquismo en España. *Prev Tab* 2022;24:67-79.
- [30] Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Martínez Picó A, de Simón Gutiérrez R, Signes-Costa Miñana J, Díaz Maroto Muñoz JL, Sellarés Torres J. The DESTINA Study: An Observational Cross-sectional Study to Evaluate Patient Satisfaction and Tolerability of Cytisine for Smoking Cessation in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2023 Apr;59(4):270-272.
- [31] Ramos Pinedo A, Jiménez Ruiz CA. Ponencia presentada en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Junio 2024.

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 (arábiga 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 manuscrito 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.

