

## The diagnostic approach to difficult-to-treat asthma and severe asthma

### Abordaje diagnóstico del asma difícil de tratar y asma grave

Marco Venancio-Hernández,<sup>1</sup> Elizabeth Mendieta-Flores,<sup>1</sup> Jeannette Mendiola-Marín,<sup>1</sup> Angélica Kathya Alaniz-Flores,<sup>1</sup> Mireya Reyes-Arellano<sup>1</sup>

#### Abstract

Difficult-to-treat asthma refers to asthma that is not controlled despite high or medium doses of inhaled steroids or in which high doses of treatment are required to maintain an adequate control of the symptoms and to reduce the risk of exacerbations. An inadequate technique to use the inhaler, poor adherence to treatment, smoking, comorbidities, or an incorrect diagnosis should be considered. In severe asthma, despite adherence to treatment with optimized maximum doses and the management of factors that could contribute, multiple medications in maximum doses are required to have an adequate therapeutic control or this is not achieved. The approach to these patients involves a meticulous process due to the multiple factors that can influence poor asthma control and that can lead to a misclassification of the disease when, in reality, the patient can be presenting different comorbidities whose treatment could decrease the severity of asthma symptoms and modify the prognosis. The objective of this document is to make the approach to patients with difficult-to-treat asthma and severe asthma known, as well as the most frequent comorbidities. A search was made in PubMed with the purpose of identifying the main pathologies that may be present in patients and, based on what is described in the literature, to propose a diagnostic approach. 100 studies were comprised in this review, including clinical guidelines such as GINA, GEMA, and ERS/ATS.

**Key words:** Severe asthma; Difficult-to-treat asthma; Comorbidities and severe asthma

#### Resumen

El asma difícil de tratar es la que no se controla a pesar de las dosis altas o medias de esteroides inhalados o la que requiere altas porciones para mantener un control adecuado de los síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones. Se deben tener en cuenta las fallas en la técnica del uso del inhalador, la pobre adherencia al tratamiento, el tabaquismo, las comorbilidades o el diagnóstico incorrecto. En el asma grave, a pesar de la adherencia al tratamiento con dosis optimizadas y el manejo de los factores contribuyentes, se requieren múltiples medicamentos en dosis máximas para tener un adecuado control, si no es así este no se logra. La dirección de estos pacientes implica un proceso minucioso, dados los múltiples factores que pueden influir en el mal control del asma y que pueden llevar a una inadecuada clasificación de la enfermedad, cuando en realidad puedan estar cursando con diferentes comorbilidades cuyo tratamiento puede disminuir la severidad de los síntomas del asma y modificar el pronóstico. El objetivo de esta investigación es dar a conocer el manejo de los pacientes con asma difícil de tratar y asma grave, así como las comorbilidades más frecuentes. Se realizó una búsqueda en Pubmed con el propósito de identificar las principales patologías que puedan estar presentes y, con base en la literatura, proponer un abordaje diagnóstico. Se incluyeron 100 estudios, incluidas las guías clínicas GINA, GEMA y ERS/ATS.

**Palabras clave:** Asma grave; Asma difícil de tratar; Comorbilidades en asma grave

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

Correspondencia: Marco Venancio-Hernández.  
marcovehd@gmail.com

Recibido: 2021-12-17  
Aceptado: 2021-12-19  
DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1046

## Introducción

El asma difícil de tratar y el asma grave (AG) son entidades con un mismo abordaje diagnóstico; sin embargo, la identificación de cada una exige una evaluación multidisciplinaria, incluyendo su confirmación diagnóstica del asma y la identificación de las comorbilidades potencialmente tratables para una valoración adecuada. El abordaje diagnóstico completo es un reto en nuestra población. Una vez establecida la diagnosis (asma difícil de tratar o AG), los objetivos deben ser el tratamiento dirigido y preciso de las comorbilidades, la terapia farmacológica adecuada o la terapia biotecnológica, tomando en consideración la prevención de los efectos adversos del procedimiento a largo plazo.

El asma es una condición crónica que afecta más de 300 millones de adultos y niños en todo el mundo.<sup>1</sup> Aproximadamente 20 % de las personas que la padecen han sido hospitalizadas o ingresadas en algún servicio de urgencias.<sup>2</sup> Los pacientes con AG, especialmente los no controlados, son una población notable porque comprenden un alto grado de carga física, social y económica. El AG representa de 5 a 10 % de la población total con asma, con solo 3.6 % que persiste descontrolado a pesar de la adherencia al tratamiento y el adecuado uso de inhaladores.<sup>3</sup>

Es importante diferenciar entre AG y asma difícil de tratar cuando se evalúa a un paciente con asma descontrolada; y corroborar el diagnóstico de asma, antes de corregir las causas comunes de pobre control.<sup>4</sup>

La no adherencia a los medicamentos prescritos es una causa importante de asma difícil de tratar y las razones para la no adherencia varían entre individuos. Las comúnmente citadas incluyen la complejidad de los regímenes de tratamiento, los costos, la vía de administración, las creencias de los pacientes acerca de la terapia, incluyendo la seguridad del medicamento, la necesidad y el riesgo de dependencia a estos.<sup>5</sup> La prevalencia de no adherencia en la población de pacientes con asma difícil de tratar se ha estimado que varía entre 44 y 55 %.<sup>6</sup>

Un estudio previo evaluó la no adherencia y sus implicaciones clínicas en pacientes con asma difícil de tratar, se encontró que 65 % de 115 pacientes tenían una adherencia subóptima, sea con esteroides inhalados o con esteroide inhalado en combinación con beta 2 agonista de larga acción (BAL). Estos pacientes con adherencia subóptima al esteroide inhalado tuvieron un volumen expirado forzado en el segundo 1 (FEV<sub>1</sub>) menor, así como mayor cuenta de eosinófilos. Se encontró también que el uso de inhaladores combinados que contienen esteroide inhalado y agonistas beta de acción prolongada (LABA) parece mejorar la adherencia, en comparación con los inhaladores individuales.<sup>7</sup>

El paciente con AG requiere múltiples medicamentos en dosis máximas para tener un adecuado control terapéutico. Dependiendo de la guía que se estudie, se encuentra información al respecto en los pasos 5 para la Iniciativa Global para

el Asma (GINA)<sup>8</sup> o 5 y 6 de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA).<sup>9</sup> Se debe mencionar que en muchos casos no se alcanza el seguimiento por diversos factores asociados como poco apego al tratamiento, inadecuada técnica de aplicación o presencia de comorbilidades. El grupo de trabajo de la Sociedad Europea Respiratoria y la Sociedad Torácica Americana en Asma Grave la define cuando se confirma el diagnóstico y las comorbilidades se hayan abordado.<sup>10</sup>

Las acepciones que se encuentran en diferentes guías clínicas elaboradas por los principales grupos de trabajo para asma son las siguientes:

- Según GINA<sup>8</sup>, el asma difícil de tratar se refiere al asma que no se controla a pesar de las dosis altas o medias de esteroides inhalados, o que requiere altas cantidades de tratamiento para mantener el control adecuado de síntomas y la reducción de riesgo de exacerbaciones. Se deben tener en cuenta factores modificables, como uso incorrecto en la técnica del inhalador, pobre adherencia al tratamiento, tabaquismo, comorbilidades o diagnóstico incorrecto.
- El AG es aquella que se presenta, a pesar de la adherencia con ICS-LABA a dosis máximas optimizadas y del manejo de factores que podrían contribuir, o cuando los síntomas empeoran al disminuir las porciones.
- La Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Torácica Americana (ERS/ATS)<sup>10</sup> definen el AG cuando el diagnóstico de asma se ha confirmado y las comorbilidades son abordadas, requiere tratamiento con altas dosis de esteroides inhalados más un segundo controlador (esteroide o sistémico) para prevenir descontrol de síntomas, no obstante la terapéutica empleada.<sup>4</sup> Es importante definir el diagnóstico confirmatorio y excluir otras condiciones que pueden semejar asma. Se le reconoce como una enfermedad heterogénea que consiste en fenotipos como asma eosinofílico grave; por lo que se hacen recomendaciones específicas, como el uso de conteo de eosinófilos en esputo y la fracción de óxido nítrico (FENO) para adecuar el tratamiento. Además del uso adecuado de metotrexato, macrólidos, antifúngicos, termoplastia bronquial, anticuerpo anti-IgE.

Los criterios diagnósticos para mayores de seis años: asma que requiere tratamiento con los medicamentos sugeridos por GINA pasos 4 a 5 (altas dosis de ICS y LABA o antileucotrienos/teofilina) durante el año anterior o esteroide sistémico durante 50 % del año anterior, para evitar que se descontrola o permanezca fuera de control a pesar de la terapia.

GEMA<sup>9</sup> define AG como aquella que necesita tratamiento con corticosteroides inhalados (CSI) aunado a un segundo controlador o esteroides sistémicos para evitar el descontrol o que persista en trastorno, incluso con ese tratamiento. El AG se caracteriza por la necesidad de múltiples fármacos a altas dosis. Incluye a pacientes controlados y no controlados.

Se considera asma grave no controlada (AGNC), aun cuando reciba tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados/agonistas B2 adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA), a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) durante al menos seis meses del mismo periodo.

La falta de control se establece por medio de herramientas (cuestionarios), como ACT (Asthma Control Test) y ACQ (Asthma Control Questionnaire); en donde se establece como falta de control los puntajes  $< 20$  o  $> 1.5$ , respectivamente:

- Dos o más exacerbaciones graves, o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de glucocorticoides orales (de  $\geq$  tres días cada uno) en el año previo.
- Una o más hospitalizaciones por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación  $FEV_1/FVC < 0.7$  o  $FEV_1 < 80\%$  del valor predicho), después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor  $FEV_1$  sea superior a  $80\%$ ).

La Guía Mexicana en el Manejo Integral del Asma (MIA)<sup>11</sup> determina la diagnosis de AG una vez que se ha confirmado el diagnóstico de asma y que se han manejado las comorbilidades, tratamiento con CSI aunado a un segundo controlador o corticosteroides sistémicos para evitar el descontrol, o que persiste el trastorno incluso con ese tratamiento. En conclusión, el AG es aquella que necesita tratamiento en paso 5 para mantener el control o que se encuentra descontrolada. La falta de control del asma se define por al menos uno de los siguientes elementos:

- ACT  $< 20$ .
- Dos o más exacerbaciones graves con manejo de un ciclo corto de corticosteroides orales (CSO) (de tres o más días cada uno), en el año previo.
- Una o más hospitalizaciones por exacerbación grave, en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación  $VEF_1/CVF < 70\%$  o  $VEF_1 < 80\%$ , posretiro oportuno de broncodilatadores), pero que revierte tras un ciclo de CSO (30 mg/día durante dos semanas).

A continuación, se describen algunas comorbilidades dentro del abordaje del paciente con asma difícil de tratar y AG.

### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)

La rinosinusitis crónica (RSC) se caracteriza por inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales con cuatro síntomas cardinales: obstrucción nasal, drenaje, pérdida del olfato, dolor facial u opresión, por al menos los últimos tres meses. La prevalencia de RSC es de 22 a 45 % de los pacientes con asma.<sup>12</sup> Puede diferenciarse en dos fenotipos según

los hallazgos de la endoscopia nasal; RSC con poliposis nasal (RSCcPN), o RSC sin poliposis nasal (RSCsPN). Los patrones inflamatorios de cada fenotipo son diferentes, estudios iniciales indican que la RSCsPN está caracterizada por inflamación tipo 1 y la RSCcPN con inflamación tipo 2.<sup>13</sup> La RSCcPN representa, aproximadamente, 18 a 20 % de todos los casos de RSC y es la más debilitante de los dos fenotipos. Se asocia con los niveles más altos de morbilidad y puede influir en el estatus de las vías respiratorias bajas en adultos. Las vías de inflamación son heterogéneas y están principalmente caracterizadas por inflamación tipo 2. La RSCsPN está menos estudiada, a pesar de que 80 % de todos los pacientes con RSC tienen este fenotipo.<sup>14,15</sup>

La capa epitelial de las vías respiratorias proporciona una primera línea de defensa contra antígenos extraños, y es fundamental para mantener la homeostasis del tejido. Está documentado que, a nivel respiratorio, los defectos de la función de barrera epitelial se asocian con enfermedades crónicas de las vías respiratorias como el asma. Ha sido demostrado que las citocinas tipo 2, como IL-4 e IL-13 pueden tener un papel importante en la disminución de la función de las uniones estrechas, así como de la oncostatina M, que también podría participar en la permeabilidad epitelial.<sup>15</sup> En el asma estos defectos en la función de barrera podrían desempeñar un papel crítico en la patogénesis de la RSCcPN, al permitir la entrada de antígenos extraños en la submucosa donde pueden desencadenar o exacerbar una respuesta inflamatoria.<sup>16</sup> A su vez, la sobreproducción de moco dificulta que los cilios eliminen eficazmente antígenos y desechos, lo cual puede acumularse en el lumen, contribuyendo a mayor inflamación. Las quimiocinas importantes para la atracción de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y células B se encuentran elevadas en los tejidos en la RSCcPN. La eotaxina 1 (CCL11) junto con eotaxina 2 y 3 (CCL24 y CCL26, respectivamente) se ubican entre las principales quimiocinas activadoras de CCR3, responsable del reclutamiento de eosinófilos que han demostrado estar muy elevados en los pólipos nasales (PN).<sup>17,18</sup>

Stevens Whitney *et al.*, describen que la inflamación T2 está asociada con la presencia de RSCcPN y asma, encontraron que el endotipo mixto T1/T2 mostró alta asociación con asma en pacientes con RSCcPN, pero no en pacientes con RSCsPN. La presencia de RSCcPN y asma está asociada con la pérdida del olfato, en la vía de inflamación T2. La pérdida del olfato y el gusto fueron significativamente mayores en la RSC eosinofílica (en 78 % se trataba de enfermos con RSCcPN). Los pacientes con RSCcPN y asma tienen una enfermedad más severa, con recurrencia de poliposis nasal y altos porcentajes de dependencia de corticosteroides, en comparación con aquellos con asma sin PN (4 % versus 1 %).<sup>19</sup> El asma con RSCcPN es de difícil tratamiento, siendo los enfermos más propensos a las exacerbaciones, con una mayor obstrucción de las vías respiratorias e inflamación

eosinofílica más extensa,<sup>20</sup> asimismo, se asocia más comúnmente con el AG (57.1 % a 62 %). De ahí que se sugiera que la presencia de RSCcPN en pacientes con asma puede ser un factor de riesgo para la gravedad en el asma.<sup>21</sup>

El tratamiento médico de RSCcPN se basa en la utilización de glucocorticoides intranasales de forma continua y prolongada.<sup>22</sup> Los glucocorticoides orales en ciclos de corta duración (prednisona, metilprednisolona, o deflazacort de dos a cuatro semanas) asociados con glucocorticoides intranasales, mejoran significativamente la congestión nasal y el tamaño de los pólipos.<sup>23</sup> La cirugía endoscópica, se plantea en los casos en los que el tratamiento médico no logre un control adecuado de la enfermedad.<sup>24</sup> Los anticuerpos monoclonales mepolizumab y dupilumab han demostrado una reducción de leve a moderada de la indicación de cirugía.<sup>25,26</sup>

### Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

Un fenotipo de RSCcPN con asma es la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) o la afección respiratoria agravada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se caracteriza por la inhibición de la COX-1; las características clínicas primarias incluyen RSCcPN, asma e hipersensibilidad a los inhibidores de COX-1, desencadenando una reacción en el tracto respiratorio superior e inferior después de la ingestión.<sup>27</sup> En general, la EREA cursa con un desarrollo lento en adultos jóvenes, mostrando un patrón persistente de rinitis/rinosinusitis de aparición inicial, seguido por asma y finalmente por el inicio de reacciones inducidas por la inhibición de COX-1. La EREA con poliposis nasal típicamente se manifiesta a mediados de los 30 años, con una edad media de 34 años, y a menudo se presenta como AG.<sup>28</sup>

### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) y asma/EREA

Esta fisiopatología compartida de las vías respiratorias superiores e inferiores tiene importantes implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las comorbilidades respiratorias; sin embargo, en la práctica clínica la nariz y los pulmones frecuentemente son tratados como entidades separadas.<sup>20</sup> Aunque, en pacientes con AG y RSCcPN, existe una clara relación entre el control de la enfermedad de las vías respiratorias superiores y el control de las vías respiratorias inferiores. El enfoque diagnóstico óptimo actual, incluye la identificación del endotipo del asma y de la RSCcPN.<sup>29</sup>

El papel de la respuesta inmune innata es cada vez más evidente en la EREA, se ha demostrado desregulación de las respuestas inmunitarias impulsadas por la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*). Así como, activación de los mastocitos por una respuesta innata tipo 2 impulsada por los cisteinil leucotrienos, los cuales se producen en exceso en la EREA; y la IL-33, cuya expresión epitelial está marcadamente incrementada en los pacientes con PN y que cursan con EREA.<sup>30,31</sup>

El tratamiento de la RSCcPN en pacientes con asma cuya enfermedad no está controlada sigue siendo un reto. Se recomiendan como terapias iniciales los esteroides tópicos nasales, la irrigación con solución salina, y ocasionalmente los antibióticos específicos, como la doxiciclina. Los corticoesteroides tópicos pueden ser usados para disminuir el tamaño del pólipo nasal, disminuir los síntomas rinosinuales y mejorar la calidad de vida del paciente; mientras que los corticoesteroides orales pueden mejorar los síntomas, pero con efectos secundarios sistémicos graves.<sup>19,32</sup>

### Bronquiectasias en pacientes con asma

Las bronquiectasias (BQ) se definen como dilataciones irreversibles, focales o difusas de las vías respiratorias; son resultado de la pérdida de la elastina, músculo y cartílago, con fibrosis variable de la pared bronquial y cambios peribronquiales.<sup>33</sup> Desde la década de los 90 del siglo pasado se tuvo conocimiento de que el asma y las BQ pueden coexistir en un alto porcentaje de pacientes.<sup>34</sup> La prevalencia exacta de BQ en el asma es desconocida, algunas reportadas van de 3 a 7 %.<sup>35</sup> La tos, el esputo, la disnea y las exacerbaciones frecuentes son síntomas típicos de asma, pero pueden presentarse en pacientes afectados por BQ. Considerando que estas y el asma pueden coexistir en el paciente, sigue existiendo un dilema en la causalidad. No está claro si el asma es una consecuencia de las BQ, o si estas son una causa subyacente del asma.<sup>36</sup>

### Patogénesis

El primer estudio clínico relacionado con la respuesta inmune en la vía respiratoria de pacientes con asma y BQ, reportó que el asma se asocia con una regulación positiva de la respuesta inmune innata, una mayor expresión de receptores tipo Toll, (TLR2, TLR4), CD14 y SP-A, las citocinas pro inflamatorias IL-18 e IL-1 $\beta$ , y los altos niveles de endotoxina, por lo tanto la activación inmunitaria innata puede ser un mecanismo clave en el desarrollo de asma neutrofílica.<sup>37</sup> Además, los neutrófilos estimulan la producción de metaloproteinasas de la matriz (MMP) como se ha demostrado en el lavado bronquio alveolar (LBA) de pacientes con BQ, al comprobarse una correlación positiva con el número de neutrófilos, los cuales podrían resultar tóxicos y favorecer la destrucción y el malfuncionamiento con devastación de la elastina, la membrana del colágeno y proteoglicanos, causantes todo ello de la progresión de la enfermedad en las BQ.<sup>38</sup>

El daño en la pared bronquial, caracterizado por la destrucción de los cilios y del epitelio bronquial, también es inducido por algunas proteínas catiónicas de los eosinófilos (como la peroxidasa de los eosinófilos) y por enzimas proteolíticas (por ejemplo, la tripsina y las metaloproteasas). En el asma y las BQ se ha demostrado una alteración en las MMP y del inhibidor tisular de MMP, con la consiguiente degradación de la matriz extracelular; así como la destruc-

ción del tejido y la remodelación de las vías respiratorias con pérdida de la estructura fisiológica.

Aquellos pacientes con BQ eosinofílicas muestran una mayor concentración de IL-13 en el esputo, lo que demuestra aún más el patrón de endotipo T2, en el que esta citocina desempeña un papel fundamental. (Tsikrika *et al.*, 2017; como aparece citado en Carpagnano G, 2017). En estudios previos, se ha descrito una baja concentración de FeNO en pacientes con BQ, aunque tenían un endotipo T2 con un aumento de eosinófilos en las vías respiratorias y en la sangre. Lo cual fue reportado también por (Padilla Galo, *et. al.*, 2018), con rangos normales de FeNO en su población, a pesar de un perfil eosinofílico aumentado. La explicación de los autores concuerda con la hipótesis de que la inflamación eosinofílica en el asma con BQ no está impulsada principalmente por los Th2, y posiblemente participe otra vía T2-alta a través de las células innatas linfoides del grupo 2 (ILC2s) desempeñando un papel en la inflamación eosinofílica.

La hipótesis fisiopatológica del mecanismo implicado en pacientes con asma y BQ se muestra en la Figura 1.

#### Microbioma

El desarrollo de técnicas moleculares ha permitido caracterizar el microbioma pulmonar en adultos sanos, utilizando muestras de LBA. Las bacterias que más comúnmente se

encuentran son los bacteroidetes, los firmicutes y las proteobacterias. En pacientes asmáticos se reporta un incremento en proteobacterias, dentro de las que se incluye el género de pseudomonas, con una disminución de bacteroidetes cuando se comparó con controles sanos.<sup>39</sup> Huang *et al.*, confirman el aumento de la presencia de proteobacterias en una cohorte de 65 pacientes asmáticos mal controlados.<sup>40</sup>

La infección bacteriana crónica es una característica de muchos pacientes con BQ. Se prefiere el termino infección crónica al de colonización porque la colonización implica un procedimiento benigno, mientras que la infección crónica refleja más la interacción, a largo plazo, entre los microorganismos y el huésped que conduce a daño tisular progresivo. El cultivo de esputo es una parte importante del tratamiento, puesto que la presencia de algunos microorganismos tiene implicaciones pronósticas.<sup>41</sup> Los porcentajes de mortalidad varían significativamente dependiendo del microorganismo implicado, y están asociados con el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus meticilin* resistente.<sup>42</sup>

Zhang *et al.*, reportaron aumento en la tasa de exacerbaciones, falta de control del asma, obstrucción severa del flujo de aire, deterioro de la función pulmonar, mayor incidencia de exacerbaciones, mayor gravedad del asma en pacientes con BQ, y por consiguiente peor pronóstico; asimismo, encontraron que los niveles de eosinófilos fueron más altos en

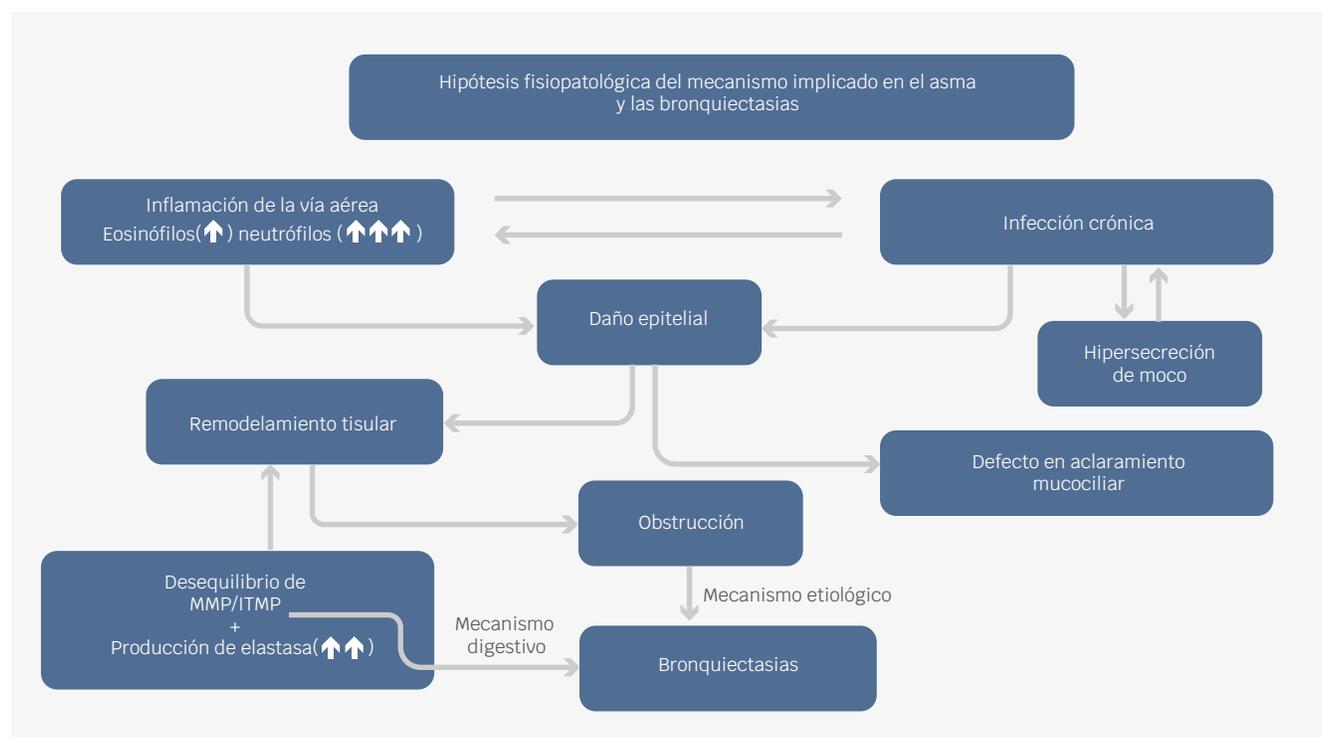


Figura 1. Hipótesis fisiopatológica del mecanismo implicado en pacientes con asma y bronquiectasias. MMP = metaloproteinasas, ITMP = inhibidor tisular de metaloproteinasas. Fuente: modificado de referencia 39.

pacientes con BQ; y aunque no hallaron mayor asociación a algún sexo, sí hubo relación con mayor edad y el antecedente de tabaquismo. A pesar de las limitaciones en este metaanálisis, se reconoció la importancia de considerar las BQ en pacientes con asma para enfocar el tratamiento y las decisiones de seguimiento, ya que presentan una mayor gravedad en la enfermedad.<sup>43</sup>

Padilla-Galo *et al.*, crearon una herramienta llamada puntuación de NOPES (FeNO, neumonía, expectoración y gravedad) para identificar el riesgo de BQ en pacientes con asma moderada a severa no controlada; en este estudio prospectivo, la prevalencia de BQ en pacientes con asma moderada a grave no controlada fue de 28.4 %; 20.6 % específicamente para asma moderada y 33.6 % para AG. Los pacientes con FeNO  $\leq$  20.5 ppb fueron más propensos a tener BQ; y aquellos con al menos dos variables de puntuación adicionales (expectoración y neumonía) tenían 69 % de probabilidad de tener BQ. Los rangos del puntaje van de cero (bajo riesgo) a cuatro (alto riesgo).<sup>44</sup>

La tomografía computarizada es el estudio de elección. En las imágenes axiales de la tomografía computarizada, el reconocimiento de un calibre anormal de los bronquios se basa en la relación de los calibres arterial y bronquial. Las arterias y los bronquios viajan envueltos por el mismo tejido conectivo (intersticio axial) hacia la periferia pulmonar; y al ramificarse, la proporción entre los calibres de ambos se mantiene relativamente constante. De tal forma, la falta del progresivo afinamiento bronquial hacia la periferia pulmonar y una relación bronquioarterial  $> 1$  en los cortes axiales de la tomografía computarizada, son útiles para determinar BQ en el adulto (McGuinness G, 1993; como se cita en Bueno, 2017). Un diámetro luminal de la vía aérea 1.5 veces mayor al vaso sanguíneo adyacente apoya la presencia de BQ cilíndricas. Se ha sugerido que el engrosamiento de la pared bronquial y la presencia de quistes fuera de la pared bronquial pueden indicar BQ más destructivas. De acuerdo con un estudio previo, las BQ cilíndricas se encuentran en 88 % bilaterales, 62 % principalmente en lóbulos inferiores y lóbulo medio.<sup>45</sup> La tomografía computarizada de alta resolución del tórax debe solicitarse en pacientes con asma con antecedente de falla a tratamientos convencionales, con exacerbaciones frecuentes, con la finalidad de buscar comorbilidades que confieran una falta de control y difícil tratamiento.

#### Tratamiento

El plan de tratamiento debe incluir los siguientes elementos: corrección de cualquier trastorno subyacente, atención a los cuidados generales (incluida la nutrición), estilo de vida saludable, vacunación adecuada (contra la influenza e infecciones neumocócicas), terapias de limpieza de las vías respiratorias, terapias antiinflamatorias, antibióticos de mantenimiento (en caso de ser necesarios) y tratamiento de las exacerbaciones.<sup>46</sup>

Las BQ son causadas por una inflamación principalmente neutrofílica, en tanto que el asma bronquial se genera por una inflamación, principalmente eosinofílica. Esta puede ser controlada con un tratamiento de corticoides, mientras que los macrólidos pueden reducir el número de exacerbaciones en la forma neutrofílica. Basado en lo anterior, en el grupo de enfermos asmáticos, que no responden al tratamiento habitual con corticoides y que pueden beneficiarse de la terapia antibiótica, esto apoya la hipótesis de que tal fenotipo de pacientes podría tener BQ y debe buscarse intencionalmente. Varios estudios demuestran que una terapia a largo plazo con macrólidos es capaz de reducir el número de exacerbaciones, así como el deterioro funcional y mejorar la calidad de vida de los pacientes con BQ.<sup>35</sup>

Los pacientes pueden beneficiarse de tratamientos con mucolíticos para mejorar la mucosidad; de los antibióticos, debido a la tos productiva y el esputo mucopurulento, a menudo positivo para microorganismos patógenos, tales como *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*; de los broncodilatadores de acción corta y larga; además de la fisioterapia pulmonar. Respecto al uso de corticoesteroides inhalados en pacientes con asma, el diagnóstico de BQ no debería afectar su uso.<sup>47</sup>

Un anticuerpo monoclonal anti IL-5, mepolizumab, demostró reducción en las exacerbaciones en pacientes con AG y BQ, con fenotipo T2, y asma eosinofílico de inicio tardío, por su efecto en la inflamación eosinofílica. Después de un año de tratamiento, los pacientes mostraron incremento significativo en el puntaje del Cuestionario ACT (*Asthma Control Test*), reducción en las exacerbaciones por año ( $5 \pm 0.7$  versus  $0.75 \pm 0.75$ ,  $P < 0.01$ ), aumento del FEV<sub>1</sub> prebroncodilatador y disminución del conteo de Eosinófilos en sangre, esputo y citología nasal.<sup>48</sup>

#### Aspergilosis broncopulmonar alérgica

El *Aspergillus fumigatus* puede provocar diversos trastornos pulmonares en función de la inmunidad del huésped y de la carga del organismo. En términos generales, estos pueden clasificarse como saprófitos (aspergiloma) alérgicos (*Aspergillus fumigatus* asociado con asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica) e invasivos (aspergilosis pulmonar crónica, aspergilosis pulmonar invasiva). La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es un trastorno pulmonar complejo causado por reacciones inmunológicas IgE e IgG (inmunoglobulina G) mediadas contra especies de *Aspergillus*, más comúnmente (*Aspergillus fumigatus*) que colonizan las vías respiratorias de pacientes con asma y fibrosis quística. También algunas veces es clasificada como un endotipo distinto de asma, en función de sus mecanismos fisiopatológicos específicos. La prevalencia de ABPA se estima en algunos estudios de 0.7 a 3.5 %, en pacientes con asma.<sup>49,50,51</sup>

Aunque los conidios de *Aspergillus fumigatus* son ubicuos, en los pacientes con asma y fibrosis quística inmunoló-

gicamente son inertes, dada la presencia de una hidrofobia superficial; la eliminación defectuosa de los conidios en las vías respiratorias, les permite germinar en hifas, destinados a desarrollar ABPA; igualmente, hay presencia de *Aspergillus fumigatus* secundarios a defectos en la inmunidad innata y adaptativa. El *Aspergillus fumigatus* tiene diversos factores de virulencia para escapar del sistema inmune, incluyendo la superóxido dismutasa, las catalasas, el manitol, las proteasas, la ribotoxinas, el ácido fítico, las fosfolipasas, la gliotoxina y la hemolisina. Se sabe que la mayoría de estas proteínas son antigénicas y se cree que son responsables de la respuesta inmunitaria en la ABPA.<sup>52</sup>

La ABPA se presenta como un deterioro agudo o subagudo con respecto de los síntomas basales, con incremento de tos, esputo o cambio del color de este, sibilancias, disnea, así como síntomas constitucionales (como pérdida de peso y fiebre) y ausencia de respuesta a tratamiento médico adecuado.<sup>52</sup>

Los criterios diagnósticos se muestran en el Cuadro 1.

Estudios previos reportan que 10 % de los pacientes con este desorden pueden tener pruebas cutáneas negativas, y 10 % no cuentan con pruebas de precipitinas contra *Aspergillus*.<sup>53</sup> En las últimas décadas, tras la introducción clínica de varias evaluaciones diagnósticas de alto rendimiento, se ha dado lugar a un diagnóstico más sensible y rápido.

La sensibilización se define por la detección en suero de IgE, específica a *Aspergillus*, o mediante una prueba de punción cutánea positiva. *Aspergillus fumigatus* tiene aproximadamente 60 proteínas de unión a la IgE, algunas de las cuales reaccionan de forma cruzada con otros organismos, incluyendo proteínas humanas homólogas. Los grupos que con más frecuencia manifiestan la sensibilización a *Aspergillus* son los pacientes con ABPA (100 % por definición) y AG (de 30 a 70 %), entre otros. En muchos casos la sensibilización a *Aspergillus* está relacionado con una peor función pulmonar o exacerbaciones. Y no existe correlación radiológica, ni está

#### Cuadro 1. Criterios de Rosenberg-Patterson para el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica

- Asma
- Opacidades pulmonares fugaces en la imágenes radiológicas
- Prueba cutánea positiva para *Aspergillus* (reacción de tipo I)
- Eosinofilia
- Anticuerpos precipitantes (IgG) en suero
- IgE en suero elevada (1000 UI/ mL)
- Bronquiectasias centrales
- IgG e IgE específicas de *Aspergillus fumigatus* en suero (más del doble del valor de las muestras de suero agrupadas de pacientes con asma que presentan hipersensibilidad a *Aspergillus*)

#### Criterios menores

- Presencia de *Aspergillus* en el esputo
- Expectoración de tapones de moco negro pardo
- Reacción cutánea retardada al antígeno de *Aspergillus* (reacción tipo III)

La presencia de seis de los ocho criterios principales hace que el diagnóstico sea casi seguro. La enfermedad se clasifica además como ABPA –S (seropositiva), o ABPA –CB (con bronquiectasias)

#### Criterios diagnósticos mínimos de aspergilosis broncopulmonar alérgica con bronquiectasias centrales (ABPA-CB)

- Asma
- Hiperreactividad cutánea inmediata a los antígenos de *Aspergillus*
- Bronquiectasias centrales
- IgE elevada
- IgG e IgE específicas de *Aspergillus fumigatus* elevadas

#### Criterios diagnósticos mínimos de aspergilosis broncopulmonar alérgica seropositiva (ABPA-S)

- Asma
- Hiperreactividad cutánea inmediata a los antígenos de *Aspergillus*
- Infiltrados pulmonares transitorios en la radiografía de tórax
- IgE elevada
- Elevación de IgG e IgE específicas de *Aspergillus fumigatus*

Fuente: Modificado de Awargal, 2009.

directamente relacionada con la infección de las vías respiratorias o de los pulmones con *Aspergillus* o la positividad de IgG a *Aspergillus*.

La IgG detectable de *Aspergillus* (precipitinas) es la piedra angular en el diagnóstico de ABPA, y usualmente es positiva en ella; tiene una sensibilidad de 90 % y una especificidad de 85 % para aspergilosis crónica y alérgica.<sup>54</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de la ABPA incluye dos aspectos importantes: la administración de glucocorticoides para controlar la actividad inmunológica y la vigilancia estrecha para detectar las recaídas. Las pautas más utilizadas son prednisona 0.5 mg/kg/día, durante dos semanas, seguida de 0.5 mg/kg/día en días alternos durante ocho semanas, luego disminución de 5 mg cada dos semanas, con una duración total de tres a cinco meses.

Otro uso posible son los antifúngicos para atenuar la carga fúngica secundaria a la colonización de la vía respiratoria. Se aconseja añadir tratamiento con Itraconazol 200 mg dos veces al día durante 16 semanas, o Voriconazol para reducir la carga fúngica, con la consiguiente supresión de la respuesta inflamatoria.<sup>9,49</sup>

No existen ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo para establecer la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos en el tratamiento del ABPA. Sin embargo, la implicación de una respuesta de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE) y de la vía Th2 sugieren que podrían tener un papel destacado. Con Omalizumab se ha observado mejoría de los síntomas de asma, reducción de los niveles de FeNo, las exacerbaciones y la IgE sérica, así como del requerimiento de las dosis de glucocorticoides. La evidencia de los anti-IL-5, mepolizumab y benralizumab, es limitada.<sup>9</sup>

### ACO

Las enfermedades respiratorias, como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, son de alta prevalencia y en algunos pacientes pueden presentarse en forma de solapamiento o traslape (ACO), término usado para describir a pacientes con limitación al flujo aéreo y con características clínicas que son consistentes para el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).<sup>8</sup> En la población general, la prevalencia de ACO es de 1.6 y 4.5 %.<sup>9</sup> ACO en pacientes con diagnóstico de asma se estima entre 13.3 y 61 %, ACO en pacientes con diagnóstico de EPOC va de 12.1 a 55.2 %, mientras que la prevalencia de ACO descrita en Latinoamérica es de 2.3 a 26 %.<sup>55</sup> El rango amplio de la prevalencia en los estudios se ha dado por las diferentes definiciones utilizadas y los distintos criterios; sin embargo, es alta en muchos de los estudios publicados.

La importancia de tener presente el padecimiento de sobreposición asma/EPOC se debe a que los pacientes presentan un deterioro clínico funcional progresivo, mayor número

de exacerbaciones, pérdida de la función pulmonar acelerada, muy mala calidad de vida en tanto que son muy sintomáticos,<sup>9</sup> además de presentar riesgo alto de morbimortalidad; muchos de los enfermos que tienen diagnóstico de asma pueden estar clasificados como asmáticos difíciles de tratar o con AG, si no se ha sospechado por supuesto ACO. Lo mismo sucede con aquellos que tienen diagnóstico de EPOC, su curso clínico es de deterioro de la función pulmonar y de mayor gravedad.<sup>56</sup>

ACO debe sospecharse en dos tipos de pacientes: aquellos con diagnóstico de asma, fumadores, exfumadores o expuestos a biomasa que desarrollan obstrucción crónica persistente al flujo aéreo; y los que tienen diagnóstico de EPOC, que cursan con eosinofilia o fenotipo T2 alto. El consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) establece el diagnóstico de ACO en el paciente que presenta tres características:<sup>57</sup>

- Asma con manifestaciones clínicas, biológicas o funcionales.
- Historia de tabaquismo, actual o previo.
- Limitación al flujo aéreo persistente que no se modifica de forma espontánea o tras el tratamiento.

Los fenotipos o las variantes clínicas son diversas. Se han descrito fenotipos tomando en cuenta sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), grado de disnea, índice tabáquico, edad del diagnóstico de ACO, si se trata de paciente con diagnóstico previo de asma o de EPOC; lo que ha permitido encontrar múltiples subtipos o fenotipos, aunque actualmente no se han validado.<sup>58</sup> Sin embargo, se debe evaluar integralmente al paciente considerando otras comorbilidades, algunas de las cuales han sido ya comentadas para poder dirigir la terapia, enfocarla en el paciente, de acuerdo a la presentación clínica o a los síntomas relevantes, y dar un oportuno diagnóstico y tratamiento de comorbilidades que estén incidiendo en el descontrol de sus síntomas respiratorios o en el deterioro progresivo de su función respiratoria.

En cuanto a la fisiopatología del ACO existen cuando menos dos hipótesis. La primera, *hipótesis holandesa*, describe que se trata de una misma enfermedad, que parten de un mismo origen o iguales factores genéticos, y que la diversidad en cuanto a los fenotipos o presentaciones clínicas se debe a la exposición a factores ambientales diferentes, como alérgenos, tabaquismo, biomasa, infecciones. La segunda teoría es la *teoría británica*, que remite a dos enfermedades distintas: asma y EPOC, que ocurren por mecanismos fisiopatológicos independientes, con base genética disímil y en algún momento se sobreponen.<sup>59</sup> La validez de estas hipótesis sigue siendo un debate.

No obstante, en cuanto a los genes estudiados que han sido implicados en el desarrollo de ACO se han encontrado genes que son comunes para asma y EPOC; por ejemplo ADAM33 (dominio de metaloproteasa y desintegrina), rela-

cionado con susceptibilidad al asma e hiperreactividad de las vías respiratorias, se expresa en el músculo liso traqueal y las células epiteliales, participa en la remodelación de las vías respiratorias, y se relaciona con el deterioro de la función pulmonar en casos de asma y EPOC.

Otro gen, el OMRDL3 (orosomucoide 3) está presente en las membranas del retículo endoplásmico y contribuye a la acumulación de proteínas con anomalías de plegamiento o estructurales, como resultado de estímulos intra y extracelulares. Cuando el retículo endoplásmico se encuentra bajo estrés celular, GRP78/BiP se separa, ATF6, IRE y PERK se activan, al igual que las metaloproteinasas (MMP-9, ADAM-8), quimiocinas (CCL-20), quimiocinas CXCL (IL-8, CXCL-10, CXCL-11), además de los genes de oligoadenilato sintetetas (OAS) y SERCA2b. El análisis de asociación de genoma completo (GWA) ha identificado a ORMDL3 como un gen relacionado con el asma en la infancia.<sup>59</sup> La expresión de ORMDL3 también es promovida por el tabaquismo, el estímulo antigénico y el estímulo por IL-4/IL-13.

En cuanto a la valoración clínica debemos describir el tipo y el patrón de los síntomas respiratorios, el antecedente de asma en la infancia, el antecedente de exposición al humo de cigarro (de manera activa o pasiva) o biomasa; e identificar otras comorbilidades, como obesidad, BQ, aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedades pulmonares intersticiales, asma ocupacional. En lo referente a la disnea, excluir las de origen cardíaco o no respiratoria.

Se han publicado criterios para el diagnóstico de ACO que deben ser tomados en cuenta,<sup>60</sup> los cuales se muestran en el Cuadro 2.

Para el diagnóstico de ACO, se recomienda la presencia de los tres preceptos mayores o principales, y al menos uno menor. Los biomarcadores se han propuesto como un apoyo o complemento diagnóstico para poder identificar a los pacientes con ACO.<sup>60</sup>

- *FeNO*: el óxido nítrico exhalado es producido por el óxido nítrico sintetasa y es un marcador reconocido de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Un nivel alto de FeNO (> 50 ppb) en no fumadores se asocia con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias; puede desempeñar un papel en la evaluación de un subgrupo de pacientes con ACO con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Sin embargo, aún no existen valores bien definidos para identificar a los pacientes con ACO. Un estudio realizado por Takayama et al. encontró que una combinación de FeNO  $\geq$  21 ppb y eosinófilos en sangre, mayor o igual a 250 células/mL, era útil para diferenciar entre ACO y EPOC.<sup>61</sup>
- *Eosinófilos en sangre*: se han estudiado ampliamente como biomarcador importante en el asma y, más recientemente, en ACO. Junto con la IgE, son un componente central de la respuesta mediada por Th2. Se sabe que el nivel elevado de eosinófilos en sangre se correlaciona con el nivel de eosinófilos en el esputo y proporciona una herramienta para evaluar la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Un estudio que evaluó el riesgo de desarrollo de ACO encontró que una combinación de eosinófilos en sangre elevados (mayor o igual a 300 células/mL) junto con niveles séricos altos de IL-4 se asociaron con el desarrollo de ACO en bomberos previamente sanos. Sin embargo, similarmente a otros biomarcadores, no se han identificado límites claros establecidos para el nivel de eosinófilos en sangre en pacientes con ACO.<sup>62</sup>
- *Eosinófilos en esputo*: el análisis de las células inflamatorias del esputo representa una prueba confiable para evaluar las vías inflamatorias subyacentes que conducen a diferentes fenotipos de enfermedad crónica de las vías respiratorias. En un estudio observacional multicéntrico, se observó que la eosinofilia en el esputo es un marcador útil para determinar la enfermedad obstructiva de las vías

**Cuadro 2.** Criterios para el diagnóstico de solapamiento y traslape (ACO)

Mayor	Menor
1. Limitación persistente del flujo de aire (posbroncodilatador cociente FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.70) en personas de $\geq$ 40 años (En el consenso SEPAR se toma en cuenta edad $\geq$ 35 años)	1. Antecedente de atopia o rinitis alérgica documentada
2. Consumo de al menos 10 paquetes/año de tabaco o exposición equivalente en contaminantes intra o extramuros (biomasa)	2. Prueba broncodilatadora (PBD) positiva ( $\geq$ 12 % y $\geq$ 200 mL) de los valores iniciales en dos o más visitas. El consenso SEPAR menciona también una variabilidad circadiana del flujo espiratorio máximo (PEF) $\geq$ 20 % o una fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) $\geq$ 50 ppb.
3. Antecedente documentado de asma antes de los 40 años o prueba broncodilatadora positiva > 400 mL en VEF <sub>1</sub>	3. Eosinófilos en sangre $\geq$ 300/mL

Fuente: modificado de Yanagisawa e Ichinose, 2018.

respiratorias e identificar a los pacientes que cursan con mayor frecuencia de exacerbaciones, en comparación con las concentraciones de eosinófilos en sangre.<sup>63</sup> Las limitaciones de la prueba de eosinófilos en el esputo incluyen su falta de disponibilidad generalizada, la necesidad de recursos adicionales y la capacitación especializada del personal necesaria para poder tener pruebas confiables.

- *IgE*: los niveles altos de IgE total o específica para aeroalérgenos son reconocidos como un marcador de atopia, se utilizan como herramienta de diagnóstico y blanco terapéutico en el asma. Se han demostrado niveles elevados de IgE en pacientes con fenotipo alérgico y enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.<sup>64</sup> Los enfermos con ACO que tienen niveles elevados de IgE, pueden ser candidatos para el tratamiento con terapia específica con anticuerpo monoclonal anti-IgE.
- *Periostina sérica*: la periostina es una proteína de la matriz extracelular que desempeña un papel importante en la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Se ha comprobado que es un biomarcador de la remodelación de las vías respiratorias en el AG. Un estudio reciente que evaluó los biomarcadores de diagnóstico en ACO, encontró que una combinación de periostina sérica con la proteína sérica similar a la quitinasa-3 (YKL-40) puede ayudar a identificar a los pacientes con ACO.<sup>65</sup>
- *Histidina urinaria*: la histidina urinaria es un precursor de la inflamación relacionada con la histamina; la función que tiene en ACO se evaluó en un estudio de cohorte multicéntrico, donde se demostró que un nivel alto de histidina urinaria se asoció significativamente con un diagnóstico de ACO. No obstante, se necesitan más estudios para determinar la validez de dicha prueba.<sup>66</sup>

La sospecha de ACO debe estar presente en un paciente con síntomas bronquiales que avanzan rápidamente a una mayor severidad, con deterioro clínico progresivo que ha tenido diagnóstico de EPOC, pero que cursa con eosinofilia, IgE elevada o datos de un fenotipo T2 alto; lo mismo sucede con el enfermo con diagnóstico de asma en el que no se ha logrado un adecuado control de sus síntomas sino hasta que se instala por ejemplo, triple terapia, la cual ha demostrado utilidad. Sin embargo, se debe considerar en estos pacientes el diagnóstico de ACO.

Por la diversidad de fenotipos que se pueden presentar, aún existen controversias en la terapéutica específica del paciente con ACO. En general, la recomendación es iniciar con CSI/LABA valorando la respuesta clínica de los pacientes. Se conoce el riesgo de neumonía con dosis elevadas de CSI en EPOC; mientras que en ACO se desconoce si existe este riesgo. Si persiste el descontrol de los síntomas con el tratamiento combinado CSI/LABA, se agrega LAMA al tratamiento, el nivel sérico de eosinófilos ( $> 300/\mu\text{L}$ ) puede ser predictor de respuesta a esteroide, no tener eosinófilos

altos y presentar agudizaciones frecuentes. La azitromicina puede ser útil para tratar a este subgrupo de pacientes, debe descartarse en estos casos BQ, además de otras comorbilidades mencionadas. Todavía está por definirse el papel de los biotecnológicos en ACO, tanto los anticuerpos monoclonales anti-IgE como anti IL-5.

## Obesidad

La obesidad es un problema de salud pública, con alta prevalencia en nuestro país, que junto con el asma también representa otro problema de salud pública. La obesidad es un factor de riesgo importante y un modificador de la enfermedad del asma en niños y adultos. Las personas obesas tienen mayor riesgo de padecer asma; los asmáticos obesos tienen generalmente más síntomas, exacerbaciones frecuentes y graves, respuesta reducida a varios de los medicamentos usados para el tratamiento del asma y una afección importante en su calidad de vida. La obesidad junto con el asma es un cuadro complejo que incluye también diferentes fenotipos de enfermedad, los cuales se están entendiendo aún.<sup>67</sup>

Habitualmente se ha clasificado a los pacientes con obesidad mediante el IMC; sin embargo, estudios recientes refieren que este puede no correlacionarse con el grado de disfunción metabólica. Por ello se han propuesto otros marcadores, como la medición de IL-6 producida por macrófagos del tejido adiposo, para predictor de gravedad del asma en pacientes obesos. Este y otros biomarcadores parecen tener mayor utilidad para evaluar al paciente con asma y obesidad, a diferencia del IMC solamente.<sup>68</sup>

En otros estudios se describen biomarcadores útiles en asma y obesidad como la leptina y la adiponectina. La leptina es una proteína similar a IL-6 (con acción proinflamatoria) producida por el tejido adiposo de las personas obesas asmáticas, ocasionando hiperreactividad bronquial, inflamación de las vías respiratorias y mala respuesta a esteroides inhalados. Inversamente a la leptina, la adiponectina disminuye en los pacientes obesos, siendo así una proteína antiinflamatoria, de ahí que el estado proinflamatorio persiste.

El paciente con asma posteriormente puede presentar obesidad, el paciente obeso puede desarrollar asma, o simplemente ambos padecimientos pueden coexistir sin que se identifique la patología que los precedió. Sin embargo, la mayoría de las observaciones describen un fenotipo de *asma por obesidad*, en el que la obesidad modifica el asma. Los niños con obesidad tienden a padecer una mayor gravedad del asma, un control de la enfermedad más deficiente y una calidad de vida más baja. Asimismo, tienen respuestas mediadas por inflamación sistémica, resistencia a la insulina o alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Los niños y adolescentes con obesidad tienen una respuesta disminuida a los medicamentos para el asma. Se ha encontrado que los niños con sobrepeso y obesidad con asma tienen una reducción en su respuesta a los CSI, lo que lleva a un aumento de los ciclos

de prednisona por exacerbaciones frecuentes, de moderadas a graves.<sup>69</sup> McGarry *et al.*, informaron que los adolescentes latinos obesos y afroamericanos tenían 24 % más de probabilidades de no responder a los broncodilatadores que sus pares no obesos.<sup>70</sup> Además, entre los niños hospitalizados por asma, la obesidad se asocia con una estadía más prolongada y un mayor riesgo de ventilación mecánica. Los niños obesos con asma también pueden ser más susceptibles a presentar mayores síntomas al estar en exposición a los contaminantes interiores.<sup>71</sup>

Al igual que los niños, los adultos obesos tienden a tener un asma más grave que los adultos no obesos, con un riesgo de hospitalización de cuatro a seis veces mayor, en comparación con los adultos no obesos con asma. Casi 60 % de los adultos diagnosticados con AG en los EU son obesos. Los pacientes adultos obesos tienen un peor control del asma y una calidad de vida más baja.<sup>72</sup> En terapia combinada, los asmáticos obesos no responden tan bien a los medicamentos controladores, como los ICS y los LABA. Los mecanismos implicados en la respuesta deteriorada a los ICS es probable que estén relacionados con la mayor producción de citocinas proinflamatorias en la obesidad, las cuales reducen la inducción de la quinasa fosfatasa-1 activada por mitógenos por el glucocorticoide, una proteína de señalización que desempeña un papel importante en las respuestas a los esteroides.<sup>73</sup> La respuesta deteriorada al tratamiento del asma en la obesidad también se debe a la patogenia de la enfermedad que involucra interacción de múltiples factores: genéticos, epigenéticos, mecánicos, endocrinos, inmunológicos; además de que pueden estar presentes comorbilidades, como el síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS), diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipertensión arterial sistémica, entre otras.

Es probable que existan varios fenotipos en el síndrome de asma por *obesidad*, Holguín *et al.*, informaron que los asmáticos obesos con enfermedad de inicio más temprano tendían a tener marcadores más altos de inflamación Th2 (enfermedad más grave entre los asmáticos obesos), con hinchazón significativa asociada con aumento del tejido adiposo y aumento del estrés oxidativo de las vías respiratorias.<sup>74</sup> En un estudio realizado en mujeres, otros autores han descrito un fenotipo con inflamación neutrofílica de las vías respiratorias,<sup>75</sup> que mejora con la pérdida de peso.<sup>76</sup> No obstante, esta medida puede beneficiar a todo paciente asmático obeso.

Se han detectado vías moleculares y poblaciones celulares entre los asmáticos obesos, lo que respalda el vínculo entre asma y obesidad. Se considera que el asma relacionada con la obesidad en muchos casos puede no estar relacionada con el perfil Th2, ya que la obesidad induce una polarización Th1 entre las células CD4 que conducen al mencionado predominio neutrofílico. Sin embargo, el asma eosinofílica es posible que también se encuentre en personas obesas, dado que la obesidad puede ser un cofactor en otros fenotipos de asma.

En cuanto a los micronutrientes específicos, se sabe que pueden estar involucrados en la asociación entre obesidad y asma. La obesidad se asocia con niveles bajos de vitamina D. La deficiencia de dicho nutriente puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad y asma. Existe una abundante literatura acerca de la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de infecciones respiratorias, las exacerbaciones del asma y la resistencia a los corticosteroides, por lo que la deficiencia de vitamina D puede predisponer al desarrollo de obesidad, y posteriormente a un fenotipo de mayor gravedad del asma con resistencia a los corticosteroides.<sup>77</sup> No obstante, aún hace falta evidencia que demuestre la eficacia de la suplementación de vitamina D, específicamente en lo que corresponde al asma en pacientes con obesidad.

Una dieta que predispone a la obesidad producirá alteraciones en el microbioma intestinal; los cambios característicos del patrón dietético que promueven la obesidad también pueden favorecer el desarrollo de alguna enfermedad alérgica de las vías respiratorias. La colonización bacteriana del intestino tiene un papel clave en la fermentación de la fibra dietética y la generación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC).<sup>78</sup> Las dietas obesógenas son típicamente altas en grasas y bajas en fibra soluble; y reducido contenido de fibra se asocia con cambios en el microbioma intestinal, en tanto que a nivel pulmonar se relaciona con reducción en los niveles circulantes de AGCC. La bacteria *Bacteroidetes*, un importante productor de AGCC, se reduce en el intestino de los pacientes con obesidad y en los pacientes con asma.<sup>39</sup>

Mientras que, una dieta alta en fibra aumenta los niveles de acetato, el cual inhibe el desarrollo de inflamación alérgica de las vías respiratorias por medio de los efectos sobre la histona desacetilasa y la función de las células Treg, probablemente a través de la modificación epigenética del promotor FoxP3.<sup>79</sup> Varios estudios sugieren que las dietas bajas en fibra conducen a cambios en el microbioma intestinal, lo que puede promover la obesidad y el asma alérgica.

En niños y adultos, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de asma y el padecimiento de asma difícil de tratar o AG. Existen muchas similitudes fisiopatológicas y clínicas entre el asma y la obesidad en niños y adultos, aunque también se han descrito ciertas características que difieren entre ambos grupos de edad, al igual que los diferentes fenotipos de asma. Esto es un reflejo de dos padecimientos complejos y multifactoriales. Los posibles mecanismos subyacentes incluyen un componente genético compartido, factores dietéticos y nutricionales, cambios epigenéticos, alteraciones en el microbioma intestinal, inflamación sistémica, anomalías metabólicas y cambios en la anatomía y función pulmonar. Igualmente, existe evidencia de que las diferentes intervenciones para bajar de peso ayudan a mejorar el control del asma.

Los estudios futuros deben clasificar la obesidad más allá del IMC, considerando otros índices antropométricos y biomarcadores, para poder determinar los fenotipos y endo-

tipos con el propósito de indicar tratamiento con la medicina de precisión. Se debe considerar que en todo paciente con asma y obesidad deben llevarse a cabo medidas para reducción del peso, esto favorecerá un mejor control del asma. No obstante, deben recibir el tratamiento indicado para el asma de acuerdo con las guías referidas, incluido el uso de biotecnológico, en caso de ameritarlo.

## Fenotipos de asma

Además de las comorbilidades, se deben tener presentes los fenotipos y endotipos descritos en el asma, principalmente en los pacientes que sean diagnosticados con asma difícil de tratar o AG, ello con el propósito de llevar a cabo un adecuado enfoque terapéutico.

Un fenotipo se define como las características observables de un individuo, las cuales resultan de la interacción del genotipo y el ambiente. Un endotipo se define como el subtipo de una enfermedad que se define por su mecanismo fisiopatológico. En general, el fenotipado conduce a tratamiento bastante inespecífico, en tanto que el endotipado abre un amplio abanico de posibilidades de terapias específicas.<sup>80</sup>

Los fenotipos que se ha identificado en los pacientes con asma son asma alérgica o de inicio temprano, asma eosinofílica de inicio tardío, asma inducida por ejercicio, asma asociada con obesidad y asma neutrofílica.<sup>81</sup>

### Asma alérgica o de inicio temprano

El asma alérgica, generalmente, se define como asma asociada con sensibilización a aeroalérgenos, misma que contribuye significativamente a la presencia de síntomas típicos de asma, al mismo tiempo que a la inflamación de las vías respiratorias. El asma alérgica es el fenotipo más común de asma. Tiene inicio en la infancia, y se acompaña de historia de eczema y rinitis alérgica. Es más común en hombres que en mujeres.<sup>82</sup>

El asma alérgica es mediada por la vía inflamatoria Th2 y se asocia con niveles altos de IgE específica. El inicio de la respuesta inflamatoria se da al inhalar un alérgeno concreto que desencadena entrecruzamiento de moléculas de IgE unidas a alérgenos específicos en la superficie de los mastocitos y basófilos presentes en la capa subepitelial de las vías respiratorias, liberando leucotrienos, citocinas, prostaglandinas e histamina que contraen el músculo liso, ocasionan aumento de la secreción de moco, lo que deriva en vías respiratorias estrechas.<sup>83</sup>

Se puede observar eosinofilia en sangre periférica, en personas alérgicas o no alérgicas; y puede correlacionarse con obstrucción de las vías respiratorias. Las pruebas de reto positivas están asociadas con aumento de fracción de óxido nítrico exhalado.<sup>82</sup>

### Asma eosinofílica o de inicio tardío

El asma de inicio tardío se puede definir como asma con inicio de los síntomas en la vida adulta en un paciente sin síntomas respiratorios preexistentes.<sup>84</sup>

Es un subconjunto de asmáticos con Th2 alto, con inicio tardío de la enfermedad y resistencia a los esteroides. La mayoría de estos individuos presentan RSC o poliposis nasal, que generalmente preceden al desarrollo del asma.

Este fenotipo se caracteriza principalmente por eosinofilia en sangre y esputo refractario al tratamiento con corticoesteroides inhalados u orales. No hay evidencia de atopía, pero se caracteriza por elevación de ILC2 y producción de IL-5 e IL-13. Los pacientes también tienen FeNO alto e IgE total sérica normal o elevada.<sup>84</sup>

El tratamiento para el asma eosinofílica comienza con esteroides y broncodilatadores inhalados, pero a menudo no son suficientes para su control. Frecuentemente, se observa persistencia de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Varios biotecnológicos dirigidos a IL-5 o su receptor han sido aprobados para este fenotipo.

### Asma inducida por ejercicio

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica y la Sociedad Europea definió al asma inducida por ejercicio como síntomas de asma después de ejercicio intenso. De 75 a 80 % de los pacientes asmáticos sin tratamiento antiinflamatorio pueden experimentar una exacerbación del asma ocasionada por el ejercicio.<sup>85</sup>

Existen dos teorías sobre la fisiopatología de esta entidad:

- La primera sugiere que el ejercicio riguroso ejerce presión adicional al sistema cardiovascular y respiratorio, con aumento del gasto cardíaco y necesidad alta de aporte de oxígeno (lo que genera que la respiración nasal sea sustituida por respiración oral); y con la subsecuente falta de calentamiento y proceso de humidificación del aire, que da como resultado un aumento de irrigación a nivel pulmonar y árbol bronquial con posterior edema, obstrucción de la vía respiratoria y disnea.
- La segunda teoría sugiere que es causada por deshidratación de las vías respiratorias, como resultado de un aumento de la ventilación (secundario al aumento de la osmolaridad) y liberación de mediadores inflamatorios como histamina, cisteinil leucotrienos y prostaglandinas, ocasionando constricción del músculo liso de las vías respiratorias y el edema.<sup>86</sup> Montelukast, un inhibidor del leucotrieno D4, ha mostrado potencial como terapia para asma inducida por ejercicio.

### Asma asociada a obesidad

Si bien ha sido descrita previamente, conviene agregar que las alteraciones mecánicas en los pacientes con obesidad conllevan a volúmenes pulmonares bajos, lo que resulta en volumen corriente y capacidad residual funcional disminuida, con implicaciones a largo plazo, así como la posterior rigidez del músculo liso de las vías respiratorias con más riesgo de estrechamiento.

## Endotipos de asma

### Asma TH2 alto

La inflamación tipo Th2 ocurre en > 80 % de los niños y la mayoría de los adultos con asma en asociación con sensibilización a alérgenos ambientales, por ejemplo, ácaros del polvo, hongos, mascotas y polen.<sup>87</sup>

Este endotipo es impulsado por la respuesta inmune tipo 2, la cual consiste en la interacción de vías individuales. El endotipo Th2 alto abarca varios subtipos en niños y adultos.

Los aeroalérgenos desencadenan la liberación de mediadores inflamatorios de las células epiteliales, como son la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33, a través de una cascada de activación inmune que involucra células dendríticas, células innatas linfoides, eosinófilos y mastocitos.<sup>88</sup>

Las células más importantes en este tipo de asma son las células T cooperadoras CD4+ que secretan citocinas y activan otras células inmunes innatas y adaptativas como basófilos, mastocitos y células B. En las vías respiratorias las células innatas linfoides tipo 2 son importantes en la generación de respuestas inflamatorias de tipo 2, al producir IL-5 e IL-13.

La IL-4 induce el cambio de isotipo de IgG de las células B a IgE. La IL-5 favorece la proliferación y la diferenciación de eosinófilos en la médula ósea, promueve el tráfico de eosinófilos hacia los tejidos, además de la activación y supervivencia de dichas células. La IL-9 favorece el crecimiento de mastocitos e inflamación tipo 2; mientras que la IL-13 activa la expresión epitelial de la sintetasa inducible de óxido nítrico, ocasiona hiperplasia celular, producción de moco, y clínicamente se manifiesta por hiperreactividad de las vías respiratorias.<sup>83</sup>

Los eosinófilos son las células cardinales asociadas con el asma tipo Th2, tienen efectos pleiotrópicos sobre diversas células inflamatorias. Un gran número de eosinófilos son reclutados en el sitio de inflamación, a través de eotaxinas que se unen a receptores CCR3 expresados en eosinófilos. Tienen la capacidad de sintetizar y almacenar proteínas citotóxicas dentro de gránulos intracelulares. Tras su estimulación liberan una gran cantidad de mediadores inflamatorios, citocinas y quimiocinas, así como cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4 y LTE4). Las proteínas citotóxicas de los eosinófilos incluyen la proteína básica principal, la peroxidasa de eosinófilos, la proteína catiónica de eosinófilos y la neurotoxina derivada del eosinófilo.<sup>84</sup>

La periostina es una proteína que participa en complejos mecanismos fisiopatológicos implicados en procesos inflamatorios, el reclutamiento de eosinófilos en el asma y la remodelación de las vías respiratorias. Se localiza en el tejido fibroso subepitelial en pacientes asmáticos. Los niveles de periostina se han relacionado con la elevación de IL-13.

Varios estudios han investigado las implicaciones clínicas de los niveles de periostina en los pacientes con asma. La periostina sérica elevada se correlacionó con la aparición

de asma en edad avanzada, aumento de eosinófilos en sangre y disminución de la función pulmonar. Se vinculó también con la presencia de comorbilidades, como EREA y poliposis nasal.<sup>89</sup>

En el pulmón diferentes células como las células epiteliales, células vasculares endoteliales, nervios y células inflamatorias pueden producir óxido nítrico. La L-arginina es transportada al interior de las células mediante el transportador ácido aminocatiónico, metabolizada por el óxido nítrico sintetasa y arginasas e inducida por la IL-13. La fracción exhalada de óxido nítrico es determinada mediante espectroscopia y métodos electroanalíticos. El procedimiento más utilizado por espectroscopia es la quimioluminiscencia.

La FeNO es un biomarcador de atopia e inflamación eosinofílica en pacientes con síntomas respiratorios. Se ha encontrado que los niveles de FeNO estaban elevados en pacientes asmáticos con pruebas cutáneas positivas, a diferencia de los no asmáticos. Un valor de FeNO de 36 ppb tiene sensibilidad de 78 % y especificidad de 72 %, que se correlaciona con valores de eosinófilos en esputo de más 3 %; un valor de FeNO menor de 26 ppb tiene valor predictivo negativo de 85 % para un valor de menos de 3 % de eosinófilos en esputo.<sup>90</sup>

El estudio EXTRA evaluó pacientes con asma severa alérgica con tres biomarcadores de inflamación Th2 (FeNO, eosinofilia sérica y periostina) como predictores de eficacia para omalizumab. Después de 48 semanas de tratamiento, hubo disminución importante de las exacerbaciones y en los tres biomarcadores, lo que sugiere que en estos pacientes el omalizumab puede tener efectos benéficos.<sup>91</sup>

Existen otros biomarcadores, como la IgE sérica que se ha usado como biomarcador de atopia. La IgE específica se desarrolla en respuesta a la exposición de alérgenos al receptor de alta afinidad de la IgE, expresado en los mastocitos y el receptor de baja afinidad en células presentadoras de antígeno. También induce una reacción caracterizada por la gran afluencia de eosinófilos y otras células inflamatorias. Está demostrada la expresión de receptores de alta afinidad de la IgE en las células del músculo liso, ocasionando remodelación de la vía aérea, por lo que la IgE está implicada indirectamente.<sup>84</sup>

Los eosinófilos en esputo también se han utilizado como biomarcadores de asma alérgica. Sin embargo, existe una limitación importante para la realización de este estudio en la práctica médica, lo que se debe a la técnica para obtener la muestra y los pocos centros especializados que la realizan.<sup>92</sup>

### Asma TH2 bajo

#### Asma neutrofílica

La severidad del asma y la inflamación neutrofílica se correlacionan con la activación de Th1 y Th17, con incremento de la producción de IFN $\gamma$ , IL-17A, IL-17F e IL-7 en esputo.

- *Rol de la IL-17A, TNF $\alpha$  e IL-16*: aumentar la producción de IL-8 (CXCL8), la cual es un potente quimioatrayente de neutrófilos. La concentración de IL-8 en esputo se correlaciona con el número de neutrófilos en AG. Esta citocina es expresada por los macrófagos y las células epiteliales activadas por patógenos (bacterias y virus), así como por algunos factores ambientales (tabaco, partículas de diésel, etcétera). Las células T y los neutrófilos producen IL-8 en respuesta a IL-17A.<sup>81</sup>
- *Perfil Th17*: La IL-17 puede inducir la secreción de citocinas y quimiocinas para reclutamiento y activación de neutrófilos. IL-17 es expulsada por células Th17; se caracteriza por la expresión de factores de transcripción derivados del ácido retinoico, orquestado por ROR $\gamma$ t. Las células Th17 favorecen el reclutamiento de neutrófilos a nivel pulmonar directamente por la producción de CXCL8, e indirectamente por la elaboración de IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-8, CXCL1 y CXCL5, por las células epiteliales. El aumento de este número de células se ha encontrado en el BAL en pacientes obesos con AG.<sup>93</sup>
- *Perfil Th1*: Citocinas como IL-12 e IFN $\gamma$  facilitan la diferenciación de perfil Th0 a perfil Th1. Después de la interacción del receptor de células T con el antígeno, se induce la expresión de STAT1 y T-bet, que son responsables de la distinción hacia Th1 con posterior producción de IFN $\gamma$ , este interferón gamma favorece la quimiotaxis de los neutrófilos por aumento de la expresión de CCR1 y CCR3 en la superficie del neutrófilo, al mismo tiempo que los neutrófilos producen CXCL10 responsable de la atracción de células Th1.<sup>81</sup>

El reclutamiento de neutrófilos en el asma es reflejo de una respuesta a la inflamación pulmonar causada por contaminación ambiental e infecciones bacterianas. Factores intrínsecos en los pacientes (como la edad), comorbilidades (por ejemplo, obesidad, elevación de IMC), BQ o resistencia a la insulina, favorecen la neutrofilia en las vías respiratorias.<sup>94</sup>

El asma no eosinofílica se define como asma con cuenta de eosinófilos en esputo menor de 2 o 3 %, inflamación neutrofilica mayor de 60 a 76 %. Se asocia con niveles elevados

de citocinas en BAL y sérico. LB4, TNF $\alpha$ , IL17A, IL-8, elastasa, MMP9 son detectados en esputo.<sup>95</sup>

La inflamación neutrofilica a nivel pulmonar se ha asociado también con algunos patógenos del tracto respiratorio, como *Aspergillus fumigatus* y virus sincitial respiratorio.

Se ha comprobado que el asma neutrofilica tiene poca respuesta al tratamiento con corticoesteroides. El uso prolongado de estos fármacos promueve incluso la inflamación neutrofilica, debido a que los corticoesteroides inducen la apoptosis de eosinófilos e inhiben la apoptosis de neutrófilos.

En estos pacientes se han desarrollado nuevos tratamientos para el manejo de la inflamación neutrofilica del tracto respiratorio, de las vías de inflamación y sus componentes, como terapia anti CXCR2, anti TNF $\alpha$ , anti IL-17, anti IL-1B, IL-23, inhibidores de cinasas, inhibidores de la fosfodiesterasa 4.

El tratamiento con macrólidos se ha justificado en este tipo de inflamación. La claritromicina disminuye niveles de IL-8, elastasa, MMP9 y el número de neutrófilos en el esputo de los pacientes con asma. La azitromicina disminuye el número de exacerbaciones y mejora la calidad de vida. El mecanismo de acción de la azitromicina es inhibir la transcripción de NF-KB y mTOR, que son necesarias para la activación de neutrófilos.<sup>81</sup>

## Conclusión

El abordaje del paciente con diagnóstico de asma difícil de tratar o AG implica un proceso laborioso pero necesario, ya que se deben considerar múltiples factores que pueden estar influyendo en el mal control del asma. Se debe, entonces, verificar con cada paciente el uso correcto de sus dispositivos de inhalación, vigilar la adherencia adecuada al tratamiento, realizar la búsqueda intencionada de comorbilidades que ameriten su tratamiento específico, porque de no hacerlo muchas de estas patologías descritas pueden provocar o acelerar el deterioro de la función pulmonar, y con ello aumentar la morbimortalidad. En muchas de las patologías descritas se están identificando y entendiendo aún los fenotipos y endotipos, conviene estar pendientes de las publicaciones posteriores, ya que este conocimiento será de gran utilidad para poder indicar la medicina de precisión en los pacientes con asma difícil de tratar o AG.

## Referencias

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2016 update). 2016. Disponible en: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report\\_tracked.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf)
2. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest*. 2004;125(3):1081-102. DOI: 10.1378/chest.125.3.1081
3. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. DOI: 10.1183/09031936.00202013
5. Hassan M, Davies SE, Trethewey SP, Mansur AH. Prevalence and predictors of adherence to controller therapy in adult patients with severe/difficult-to-treat asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2020;57(12):1379-88. DOI: 10.1080/02770903.2019.1645169

6. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD012226. DOI: 10.1002/14651858
7. Murphy AC, Proeschal A, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord I, Bradding P, et al. The relationship between clinical outcomes and medication adherence in difficult-to-control asthma. *Thorax.* 2012;67(8):751-3. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201096
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2021 update). 2021. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
9. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021;S0300-2896(21)00165-4. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.05.010
10. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019
11. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Navarrete-Rodríguez EM, et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México [MIA 2021, Comprehensive Asthma Management. Guidelines for Mexico]. *Rev Alerg Mex.* 2021;68(Suppl 1):s1-s122. DOI: 10.29262/ram.v68i5.880
12. Massoth L, Anderson C, McKinney KA. Asthma and chronic rhinosinusitis: diagnosis and medical management. *Med Sci (Basel).* 2019;7(4):53. DOI: 10.3390/medsci7040053
13. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2015;64(2):121-30. DOI: 10.1016/j.alit.2014.12.006
14. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
15. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl 1):S22-209. DOI: 10.1002/alr.21695
16. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2812-20.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.009
17. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, et al., Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN- $\gamma$  and IL-4. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1087-96.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.052
18. Pothoven KL, Norton J, Ocampo C, Grammer LC, Kern LC, Schleimer RP. Oncostatin M is elevated in chronic rhinosinusitis and decreases barrier function in human airway epithelium. *J. Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):AB237. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.841
19. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1061-70.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.027
20. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1133-41. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.063
21. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, Julia B, Mullol J. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps and rhinitis in adult asthma. Frequency distribution and relationship with asthma control and severity (the IRIS-ASMA study). *Eur Respir J.* 2013;42(Suppl 57):P3448. Disponible en: [https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl\\_57/P3448](https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P3448)
22. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD006549. DOI: 10.1002/14651858.CD006549.pub2
23. Zhang Y, Wang C, Huang Y, Lou H, Zhang L. Efficacy of short-term systemic corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis of randomized controlled trials and systematic review. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33(5): 567-76. DOI: 10.1177/1945892419851312
24. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD006991. DOI: 10.1002/14651858.CD006991.pub2
25. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1024-31.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.044
26. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209): 1638-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
27. Stevens WW, Schleimer RP. Aspirin-exacerbated respiratory disease as an endotype of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(4):669-80. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.004
28. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin* 2013;33(2):163-76. DOI: 10.1016/j.iac.2012.11.002
29. Kim DW, Cho SH. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):299-306. DOI: 10.4168/aaair.2017.9.4.299.
30. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in aspirin exacerbated respiratory disease *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1566-76. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.020
31. Liu T, Kanaoka Y, Barrett NA, Feng C, Garofalo D, Lai J, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease involves a cysteinyl leukotriene-driven IL-33-mediated mast cell activation pathway. *J Immunol* 2015;195(8):3537-45. DOI 10.4049/jimmunol.1500905
32. Avdeeva K, Fokkens W. Precision medicine in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Allergy Asthm R.* 2018;18(4):25. DOI: 10.1007/s11882-018-0776-8
33. Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax.* 1952;7(3):213-39. DOI: 10.1136/thx.7.3.213

34. Paganin F, Trussard V, Seneterre E, Chanez P, Giron J, Godard P, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):1084-7. DOI:10.1164/ajrccm/146.4.1084
35. Crimi C, Ferri S, Campisi R, Crimi N. The link between asthma and bronchiectasis: state of the art. *respiration.* 2020;99(6):463-76. DOI: 10.1159/000507228
36. Crimi C, Ferri S, Crimi N. Bronchiectasis and asthma: a dangerous liaison?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(1):46-52. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000492
37. Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax.* 2007;62(3):211-8. DOI: 10.1136/thx.2006.061358
38. Montull-Veiga B, Amara-Elori I, Menéndez-Villanueva R. Inflamación bronquial y sistémica en las bronquiectasias. En: Martínez García MA (coordinador). *Monografía 2: Bronquiectasias [Serie: Crónicas Respiratorias SEPAR].* Barcelona: Ergon Creación; 2016. p. 11-24. Disponible en: [https://issuu.com/separ/docs/monografia\\_2\\_bronquiectasias](https://issuu.com/separ/docs/monografia_2_bronquiectasias)
39. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010;5(1):e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578
40. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):372-81.e1-3. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.048
41. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet.* 2018;392(10150):880-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7
42. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):576-85. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC
43. Zhang SQ, Xiong XF, Wu ZH, Huang TT, Cheng DY. Clinical features of asthma with comorbid bronchiectasis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(4):e23858. DOI: 10.1097/MD.00000000000023858.
44. Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-García L, Marco-Galve I, Plata AJ, Alvarez A, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res.* 2018;19(1):43. DOI: 10.1186/s12931-018-0746-7.
45. Sánchez-Cuellar S, Girón RM, Cisneros C, Caballero P, Tejerina A, Ancochea J. Valoración de bronquiectasias en pacientes con asma. *Rev Patol Respir.* 2015;18(2):57-62. Disponible en [https://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/pr\\_18-2\\_57-62.pdf](https://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/pr_18-2_57-62.pdf)
46. O'Donnell AE. Medical management of bronchiectasis. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 28):S3428-S3435. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.39
47. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017
48. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, Curradi G, Foschino Barbaro MP. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. *J Asthma Allergy.* 2019;12:83-90. DOI: 10.2147/JAA.S196200
49. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooira S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(12):1317-34. DOI: 10.1080/17476348.2016.1249853
50. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I, et al. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1418-29. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.030
51. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol.* 2013;51(4):361-70. DOI: 10.3109/13693786.2012.738312
52. Sunman B, Ademhan Tural D, Ozsezen B, Emiralioglu N, Yalcin E, Özçelik U. Current approach in the diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Front Pediatr.* 2020;8:582964. DOI: 10.3389/fped.2020.582964
53. McCarthy DS, Pepys J. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis. *Clinical immunology.* 2. Skin, nasal and bronchial tests. *Clin Allergy.* 1971;1(4):415-32. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1971.tb00793.x
54. Denning DW. Diagnosing pulmonary aspergillosis is much easier than it used to be: a new diagnostic landscape. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(7):525-36. DOI: 10.5588/ijtld.21.0053
55. Che-Morales JL, Valle-Piña J, Carrillo-Chan J. Síndrome de sobreposición asma-enfermedad pulmonar obstructiva crónica: perfil clínico-funcional [Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: clinical-functional profile]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(5):284-90. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94871>
56. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1241-9. DOI: 10.1056/NEJMr1411863
57. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* 2017;53(8):443-49. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.04.002
58. Lainez S, Court-Fortune I, Vercherin P, Falchero L, Didi T, Beynel P, et al. Clinical ACO phenotypes: description of a heterogeneous entity. *Respir Med Case Rep.* 2019;28:100929. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100929.
59. Hikichi M, Hashimoto S, Gon Y. Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO. *Allergol Int.* 2018;67(2):179-86. DOI: 10.1016/j.alit.2018.01.001
60. Venkata AN. Asthma-COPD overlap: review of diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(2):155-61. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000649
61. Takayama Y, Ohnishi H, Ogasawara F, Oyama K, Kubota T, Yokoyama A. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts in the diagnosis of asthma-COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2525-32. DOI: 10.2147/COPD.S167600

62. Singh A, Liu C, Putman B, Zeig-Owens R, Hall CB, Schwartz T, et al. Predictors of asthma/COPD overlap in FDNY firefighters with World Trade Center dust exposure: a longitudinal study. *Chest*. 2018;154(6):1301-10. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.002
63. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Resp Med* 2017;5(12):956-67. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0
64. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254-61. DOI: 10.1183/09031936.01.00092101
65. Shirai T, Hirai K, Gon Y, Maruoka S, Mizumura K, Hikichi M, et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):134-45.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.015
66. Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Increased urinary l-histidine in patients with asthma-COPD overlap: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1809-18. DOI: 10.2147/COPD.S163189
67. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169-79. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
68. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Resp Med*. 2016;4(7):574-84. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30048-0
69. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC, et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):741-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.010
70. McGarry ME, Castellanos E, Thakur N, Oh SS, Eng C, Davis A, et al. Obesity and bronchodilator response in black and Hispanic children and adolescents with asthma. *Chest*. 2015;147(6):1591-8. DOI: 10.1378/chest.14-2689
71. Lu KD, Breyse PN, Diette GB, Curtin-Brosnan J, Aloe C, Williams DL, et al. Being overweight increases susceptibility to indoor pollutants among urban children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1017-23. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1570
72. Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1549-56. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.006
73. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):682-7. DOI: 10.1164/rccm.200801-076OC
74. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1486-93.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036
75. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J*. 2011;38(3):594-602. DOI: 10.1183/09031936.00139810
76. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):36-49. DOI: 10.1111/cea.12004
77. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(3):387-96. DOI: 10.1038/ijo.2011.119
78. Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(12):827-35. DOI: 10.1038/nri3769
79. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun*. 2015;6:7320. DOI: 10.1038/ncomms8320
80. Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma. *Front Pediatr*. 2019;7:68. DOI: 10.3389/fped.2019.00068
81. Shilovskiy IP, Nikolskii AA, Kurbacheva OM, Khaitov MR. Modern view of neutrophilic asthma molecular mechanisms and therapy. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;85(8):854-68. DOI: 10.1134/S0006297920080027
82. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):645-8; quiz 649. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.09.004
83. Hamilton D, Lehman H. Asthma phenotypes as a guide for current and future biologic therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):160-74. DOI: 10.1007/s12016-019-08760-x
84. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1
85. Del Giacco SR, Firinu D, Bjermer L, Carlsen KH. Exercise and asthma: an overview. *Eur Clin Respir J*. 2015;2:27984. DOI: 10.3402/ecrj.v2.27984
86. Jayasinghe H, Kopsaftis Z, Carson K. Asthma Bronchiale and Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Respiration*. 2015;89(6):505-12. DOI: 10.1159/000433559
87. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):15025. DOI: 10.1038/nrdp.2015.25
88. Chiu CJ, Huang MT. Asthma in the Precision Medicine Era: biologics and probiotics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4528. DOI: 10.3390/ijms22094528
89. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, Matsumoto H, Holweg CT, Matthews JG, et al. Roles of Periostin in Respiratory Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):949-56. DOI: 10.1164/rccm.201510-2032PP
90. Ricciardolo FL, Sorbello V, Ciprandi G. A pathophysiological approach for FeNO: a biomarker for asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(6):609-16. DOI: 10.1016/j.aller.2014.11.004
91. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-11. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC
92. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils):

- a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2018;73(12):1110-19. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211540
93. Agache I. Non-eosinophilic asthma endotypes. *Curr Treat Options Allergy*. 2015; 2(3): 257-67. DOI: 10.1007/s40521-015-0052-2
94. Crisford H, Sapey E, Rogers GB, Taylor S, Nagakumar P, Lokwani R, et al Neutrophils in asthma: the good, the bad and the bacteria. *Thorax*. 2021;76(8):835-44. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215986
95. Esteban-Gorgojo I, Antolín-Amérigo D, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2018;11:267-81. DOI: 10.2147/JAA.S153097
- 

#### ORCID

Marco Venancio-Hernández, 0000-0001-5652-6958; Elizabeth Mendieta- Flores, 0000-0001-7570-7471; Jeannette Mendiola-Marín, 0000-0003-4700-1206; Angélica Kathya Alaniz-Flores, 0000-0002-0056-0222; Mireya Reyes-Arellano, 0000-0002-8714-3113