

Documento de consenso sobre asma y tabaquismo del Foro Autonómico de Asma de la SEPAR

Consensus document on asthma and smoking of the Regional Asthma Forum of SEPAR

FRANCISCO J. ÁLVAREZ-GUTIÉRREZ*, MARINA BLANCO-APARICIO**, JAIME SIGNES-COSTA***, ESTHER PASTOR-ÉSPLÁ****, JUAN L. GARCÍA-RIVERO*****, JOSÉ G. SOTO-CAMPOS*****, FRANCISCO J. CALLEJAS-GONZÁLEZ*****, PEDRO JOSÉ ROMERO-PALACIOS*****, JUAN A. RIESCO-MIRANDA*****, CARLOS A. JIMÉNEZ-RUIZ*****.

* Unidad de Asma. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

** Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña.

*** Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

**** Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Juan De Alicante, Sant Joan d'Alacant, Alicante.

***** Servicio de Neumología, Hospital Comarcal de Laredo, Laredo, Cantabria.

***** UGC de Neumología y Alergia, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera.

***** Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete.

***** Universidad de Granada, Granada.

***** Unidad de Tabaquismo del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres.

***** Unidad Especializada en Tabaquismo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Resumen

La prevalencia de tabaquismo activo en adultos con asma es similar a la de la población general. El tabaquismo se asocia con un peor control clínico de la enfermedad, una disminución acelerada de la función pulmonar y una respuesta irregular a la terapia con glucocorticoides. El consumo de tabaco impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes asmáticos y provoca un incremento en el número de visitas y de hospitalizaciones por exacerbaciones. Además, el tabaquismo aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, comorbilidades cardiovasculares y muerte en pacientes asmáticos. A pesar de todo ello, las guías actuales del manejo del asma no incluyen recomendaciones específicas para el manejo de los pacientes asmáticos fumadores. Por este motivo, se procedió a una revisión narrativa de la literatura para un consenso mediante metodología de grupo nominal desarrollada a lo largo del año 2019 para extraer recomendaciones prácticas que permitieran mejorar el diagnóstico y el tratamiento del asma en fumadores, así como el tratamiento del tabaquismo en asmáticos. Las conclusiones y recomendaciones fueron validadas en el congreso nacional de la SEPAR del mismo año. Entre las más relevantes, se incidió en la necesidad de abordar el tabaquismo en las personas con asma mediante consejo sanitario, tratamiento farmacológico y terapia conductual, al ser un factor que impacta negativamente en la sintomatología, el pronóstico y la respuesta al tratamiento del asma. En el fumador con sospecha de asma, se debe evaluar la presencia de enfisema y el diagnóstico diferencial de otras enfermedades y considerar el impacto del tabaquismo en el resultado de las pruebas diagnósticas. También se concluye que el hábito tabáquico reduce la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados, por lo que se recomienda terapia combinada con broncodilatadores.

Palabras clave: Asma; tabaquismo; tratamiento; consenso; recomendaciones.

Abstract

The prevalence of active smoking in adults with asthma is similar in the total population. Smoking is associated with worse clinical control of the disease, a rapid reduction of lung function and a variable response to corticoids. Tobacco consumption negatively affects the quality of life of asthmatic patients as well as increasing the number of medical visits and hospital admissions due to exacerbations. Moreover, smoking entails a higher risk of developing lung cancer, cardiovascular comorbidities and death in asthmatic patients. Nevertheless, current asthma guidelines do not include specific recommendations on the management of smoking asthmatic patients and the treatment of the smoking habit in this subpopulation. For this reason, a narrative review of the literature was carried out for consensus using a nominal group methodology developed throughout 2019 to extract practical recommendations that would allow the diagnosis and treatment of asthma in smokers, as well as the treatment of smoking in asthmatics, to be improved. The conclusions and recommendations were validated at the SEPAR national congress of the same year. Among the most relevant, the need to address smoking in people with asthma through health advice, pharmacological treatment and behavioral therapy was emphasized, as this is a factor that negatively impacts the symptoms, prognosis and response to asthma treatment. In smokers with suspected asthma, the presence of emphysema and the differential diagnosis of other diseases should be evaluated and the impact of smoking on the result of diagnostic tests should be considered. It is also concluded that smoking reduces the response to treatment with inhaled corticosteroids, which is why combined therapy with bronchodilators is recommended.

Keywords: Asthma; smoking; treatment; consensus; recommendations.

Recibido: Junio 2020; Aceptado: Marzo 2021.

Enviar correspondencia a:

Dr. Jaime Signes-Costa Miñana. Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

E-mail: jaimesignescosta@gmail.com

La prevalencia de tabaquismo activo en adultos con asma es similar a la de la población general (Cerveri et al., 2012). Además, se ha estimado que alrededor de la mitad de los asmáticos adultos son fumadores o exfumadores (Thomson, Chaudhuri y Livingston, 2004).

El tabaquismo provoca importantes efectos negativos en la sintomatología clínica, el pronóstico y la respuesta al tratamiento del asma (Polosa y Thomson, 2013). Asimismo, el hábito tabáquico se asocia con una mayor gravedad del asma y con una peor respuesta al tratamiento con glucocorticoides (Polosa et al., 2013). En los casos más graves, contribuye a la obstrucción crónica del flujo aéreo, lo que provoca la aparición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y se asocia con un perfil clínico que se denomina solapamiento asma-EPOC (abreviado ACO, del inglés, asthma-COPD overlap) (Gelb, Christenson y Nadel, 2016).

Por otro lado, se ha observado cómo los fumadores activos, especialmente las mujeres o aquellos pacientes con rinitis alérgica, tienen un mayor riesgo de presentar asma, por lo que el tabaco podría contribuir a la patogénesis de la enfermedad. Además, se ha comprobado que el cese del hábito tabáquico mejora la sintomatología y la función pulmonar. Sin embargo, los pacientes asmáticos presentan una baja tasa de abandono del tabaco, lo que apunta a la necesidad de mejorar las estrategias dirigidas a tratar el tabaquismo en estos pacientes (Cerveri et al., 2012).

Las guías actuales del manejo del asma no incluyen recomendaciones específicas para el manejo de los pacientes asmáticos fumadores. Por este motivo, desde el Foro de Asma (FORASMA) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se determinó revisar la literatura disponible para elaborar este consenso de manejo con el panel de FORASMA.

Método

Se constituyó un Comité Coordinador (CC), compuesto por tres expertos (FJA, MBA y JSCM), que supervisó la calidad e idoneidad de los procesos y la metodología de consenso (Material suplementario). Se constituyó también un Grupo Elaborador de las Recomendaciones (GER), con siete expertos (EPE, JLGR, JGS, FJC, PJRP, JARM y CAJR), cuya principal función fue revisar y sintetizar en el manuscrito la evidencia disponible y formular conclusiones (C) y recomendaciones (R). Para validar las C y R formuladas, se constituyó un Grupo Validador de las Recomendaciones (GVR), formado por 54 expertos de diferentes Sociedades Autonómicas de especialistas en neumología.

Se realizó una búsqueda no sistemática de literatura en las bases de datos PubMed y Scopus, limitada a artículos de los últimos 10 años en inglés o español que versaran sobre los bloques temáticos a tratar en este trabajo: impacto del

tabaquismo en el desarrollo y clínica del asma, impacto del estatus fumador en el diagnóstico diferencial e interpretación de pruebas diagnósticas, en el pronóstico y en el seguimiento; y tratamiento del asma en el fumador y del hábito tabáquico en las personas asmáticas. Para todo ello las palabras clave base fueron tobacco, smoking y/o asthma, combinados con otros términos y sus sinónimos para refinar las búsquedas (diagnosis, treatment/therapy, prognosis, smoking cessation, inhaled toxic substances, cannabis, passive smoking, e-cigarette etc.) Los resultados de la búsqueda fueron revisados y discutidos por el GER con la finalidad de identificar la evidencia más relevante con respecto al manejo del asma en personas fumadoras. A partir de esta revisión y las conclusiones de la discusión, el GER elaboró unas C y R que se valoraron en una reunión presencial del Foro de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de 2019, que constituía el GVR. Las recomendaciones se debatieron en sala y los integrantes del GVR expresaron su grado de acuerdo o desacuerdo, con una escala del 1 al 4 (siendo 1 muy en desacuerdo y 4 muy de acuerdo). En la primera ronda se valoraron todas las C y R realizadas por el GER, se agregaron los resultados y se calcularon los porcentajes de acuerdo de los votos de 1 y 2 (desacuerdo) y de 3 y 4 (acuerdo). Las R/C que obtuvieron más del 70% de acuerdo se consideraron consensuadas. Aquellas C o R que obtuvieron entre el 35% y el 70% de acuerdo y las que tuvieron el 35% o menos de los votos se consideraron dudas o discrepancias, respectivamente, y fueron debatidas para revisión posterior. Se recogieron recomendaciones adicionales propuestas por los panelistas. Las propuestas modificadas y añadidas fueron votadas por el GVR en una segunda ronda mediante un sistema de televotación on-line.

Finalmente, el CC y el GER redactaron el manuscrito, que fue sometido a sucesivas revisiones por este mismo grupo hasta aprobación final por todos los firmantes.

El tabaquismo como factor de riesgo de desarrollo del asma

El efecto del tabaquismo en la etiología del asma en adultos es todavía materia de debate (Bakakos, Kostikas y Loukides, 2016). En la mayoría de los estudios longitudinales, el hábito tabáquico es un factor de riesgo de aparición de asma (riesgo relativo desde 1,4 hasta 3,0) (Coogan et al., 2015; Godtfredsen, Lange, Prescott, Osler y Vestbo, 2001; Lundback, Ronmark, Jonsson, Larsson y Sandstrom, 2001; Pallasaho et al., 2011; Plaschke et al., 2000; Toren, Olin, Hellgren y Hermansson, 2002; Vignoud et al., 2011). No obstante, existen publicaciones en las que no se ha identificado esta asociación (Anto et al., 2010; Ekerljung et al., 2008; Huovinen, Kaprio y Koskenvuo, 2003; Toren et al., 2011).

Relación con el género

Otros trabajos limitan esta relación al género femenino. De modo que se observa una mayor incidencia de asma en mujeres fumadoras (Nakamura et al., 2009; Piipari, Jaakkola, Jaakkola y Jaakkola, 2004). Sin embargo, existen trabajos con evidencia contradictoria. Por un lado, se determinó en población canadiense que las mujeres fumadoras tenían una prevalencia de asma un 70% mayor que las no fumadoras, y que la interacción entre el tabaquismo y el asma era más importante en mujeres menores de 25 años y en fumadoras de mayor intensidad (Chen, Dales, Krewski y Breithaupt, 1999). Por el contrario, en Japón se observó una relación entre el tabaquismo y el inicio del asma solo en hombres (Nakamura et al., 2009). El informe anual de la Dirección General de Salud Pública de los Estados Unidos (Department of Health and Human Services, 2014) concluye que existe evidencia suficiente para inferir una relación causal entre el tabaquismo y las exacerbaciones del asma en adultos, pero no entre el tabaquismo activo y la incidencia de asma.

Algunos estudios indican que también los exfumadores presentan un riesgo aumentado de asma, determinado en 1,34 en hombres y un 2,38 en mujeres (Piipari et al., 2004). Sin embargo, otros trabajos no apoyan este dato (Polosa et al., 2014).

Relación con la atopia y la rinitis

La asociación entre el tabaquismo y el asma puede verse modificada por la presencia de atopia. En la Encuesta de Salud Pública de la Comunidad Europea (European Community Respiratory Health Survey [ECRHS]) (Anto et al., 2010), la frecuencia de asma en adultos atópicos fue mayor entre los fumadores, en comparación con los no fumadores (Odds ratio [OR]: 1,45; 95% intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 0,81-2,61), mientras que se observó la tendencia opuesta para los no atópicos (OR: 0,67; IC 95%: 0,40-1,15). Sin embargo, en un estudio sueco (Plaschke et al., 2000), aunque la probabilidad de aparición de asma aumentaba entre los atópicos fumadores (OR: 1,8; IC 95%: 0,8-4,2) con respecto a los no fumadores, esta fue aún mayor entre los pacientes no atópicos frente a los atópicos (OR: 5,7; IC 95%: 1,7-19,2). Por otro lado, en una cohorte de pacientes italianos se observó un aumento del riesgo de asma entre fumadores con rinitis alérgica (Polosa et al., 2008).

Tabaquismo pasivo y asma en niños y adolescentes

El tabaquismo pasivo es un factor de riesgo de desarrollo del asma en los niños (Gilliland et al., 2006; Kalliola et al., 2013). En una revisión sistemática y metaanálisis de 76 estudios se obtuvo un incremento del riesgo de asma en niños expuestos al tabaco pre o postnatal del 21 al 85% (Burke et al., 2012). De hecho, el consumo de tabaco durante el embarazo puede aumentar el riesgo de asma en la descendencia (Gilliland, Li y Peters, 2001; Neuman et al., 2012) y

es destacable que aproximadamente el 50% de las mujeres embarazadas no dejan el tabaco durante ese periodo (Schneider, Huy, Schutz y Diehl, 2010). Dos grandes estudios longitudinales con seguimiento de 14 y 20 años respectivamente han demostrado la relación entre el asma y la exposición prenatal a los tóxicos del tabaco (Grabenherrich et al., 2014; Hollams, de Klerk, Holt y Sly, 2014). Además, se ha descrito que el 41% de los niños asmáticos en España son fumadores pasivos en su medio familiar; esto empeora su situación basal y aumenta la frecuencia de las crisis asmáticas con visita a urgencias (Lopez Blazquez, Perez Moreno, Vigil Vazquez y Rodriguez Fernandez, 2018).

Finalmente, el tabaquismo aumenta el riesgo de asma entre los adolescentes, especialmente en aquellos sin atopia y en los que han sido expuestos al tabaquismo materno durante el embarazo (Chen et al., 1999). Los adolescentes que fuman más de 300 cigarrillos/año tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar asma (OR 3,9; IC 95%: 1,7-8,5) que los no fumadores (Gilliland et al., 2006).

En la Tabla 1 se resumen los efectos clínicos y funcionales del tabaquismo en el asma. En relación con todo lo anterior, se consensuaron las conclusiones y recomendaciones resumidas en la Tabla 2.

Diagnóstico, pronóstico y seguimiento del asma en pacientes fumadores

Las guías actuales del manejo del asma no incluyen recomendaciones terapéuticas específicas para los pacientes asmáticos fumadores. Por este motivo, es necesario comprender mejor las particularidades del asma en pacientes fumadores, además de cuál es el tratamiento más eficaz para estos pacientes.

Diagnóstico ¿cómo afecta el tabaquismo al diagnóstico de asma y el ACO?

La medida de la función pulmonar, sobre todo la reversibilidad de la obstrucción, sirve para confirmar el diagnóstico de asma (Comité Ejecutivo de GEMA 5.0). Se trata de una prueba con una alta especificidad, pero baja sensibilidad, por lo que un resultado negativo obliga a realizar más pruebas. Sin embargo, en un contexto clínico compatible, un resultado positivo asegura en gran medida un diagnóstico de asma.

La posibilidad de obtener una respuesta broncodilatadora en pacientes fumadores puede estar obstaculizada por el consumo de tabaco. A veces esta respuesta se evalúa tras un tratamiento con corticoides inhalados a altas dosis. En ese sentido, se ha observado que el tratamiento con 1000 µg de propionato de fluticasona diariamente durante 3 semanas en asmáticos fumadores activos de cigarrillos no produjo cambios significativos en el flujo espiratorio máximo (PEF) de la mañana, el valor medio del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la PC20

Tabla 1. Resumen de los efectos clínicos y funcionales del tabaquismo en el asma. Modificada de (Polosa et al., 2013).

Efectos adversos del tabaquismo en el asma	Detalle de los efectos
Aumento de la prevalencia de asma	Alta prevalencia, sobre todo en mujeres fumadoras comparadas con no fumadoras (en especial menores de 25 años). La relación entre tabaquismo y género es más evidente en grandes fumadores comparados con fumadores más escasos o no fumadores (relación dosis-efecto).
Incidencia de asma	El tabaquismo es un factor predictor alto del desarrollo de nuevos casos de asma en pacientes adultos alérgicos (rinitis alérgica) con un efecto claro de dosis-respuesta a la exposición al tabaco.
Aumento de la morbilidad y mortalidad	Los asmáticos fumadores tienen un alto riesgo de presentar síntomas más graves, más exacerbaciones y peor calidad de vida, así como un aumento de los ataques graves de asma y elevada mortalidad.
Aumento de la gravedad del asma	Fumar y la duración del tabaquismo están estrechamente relacionados, de forma dependiente de la dosis, con el nivel de gravedad del asma. La asociación más estrecha con la gravedad se ha observado en fumadores de ≥ 20 paquetes/año.
Asma no controlada	La relación entre tabaquismo y mal control del asma ha sido descrita en estudios poblacionales y en estudios controlados.
Descenso acelerado de la función pulmonar	El descenso de función pulmonar está acelerado en asmáticos fumadores comparados con no fumadores con asma, aunque también hay algunos estudios negativos.
Persistencia de obstrucción al flujo aéreo	Una proporción de fumadores con asma desarrollan OCFA.
Insensibilidad a los glucocorticoides	Los pacientes asmáticos fumadores son menos sensibles al efecto beneficioso de los glucocorticoides, en relación con síntomas respiratorios y función pulmonar, independientemente de la vía de administración del tratamiento.

Tabla 2. Conclusiones y recomendaciones sobre el tabaquismo como factor de riesgo de desarrollo de asma.

- El tabaquismo debe ser abordado en pacientes asmáticos, ya que puede condicionar la sintomatología clínica, el pronóstico y la respuesta al tratamiento del asma.
- El tabaquismo, sobre todo en la mujer, es un factor de riesgo para desarrollar asma y se correlaciona con el consumo acumulado de tabaco.
- Los pacientes con rinitis alérgica fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar asma bronquial.
- El consumo de tabaco durante el embarazo aumenta el riesgo de asma para la descendencia, por lo que es fundamental su prevención y tratamiento.
- El tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de asma en niños y en adolescentes e incrementa la gravedad de esta enfermedad, si ya la padecen.

tras provocación con metacolina (Chalmers et al., 2002). En cuanto a la respuesta broncodilatadora tras tratamiento con esteroides orales, un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cruzado evaluó a los fumadores activos, exfumadores y asmáticos nunca fumadores tras la toma de prednisolona (40 mg diariamente) o placebo durante 2 semanas. Los pacientes nunca fumadores mostraron una mejora significativa en el FEV₁ (237 ml) y del PEF de la mañana (36,8 L/min). No hubo cambios significativos en ninguna de las puntuaciones de control de síntomas para los fumadores y en los sujetos que eran exfumadores, y el tratamiento con prednisolona solo condujo a una mejora en la PEF de la mañana y la noche (29,1 y 52,36 L/min respectivamente) (Chaudhuri et al., 2003).

Utilidad del FENO en el diagnóstico del asma en fumadores

Diversos autores apuntan a que los valores de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) podrían servir como una herramienta diagnóstica sensible y específica. Recientemente, se ha descrito que la combinación de los resultados de FEV₁ y FENO proporcionan una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma (Giovannelli et al., 2016). De acuerdo con esto, el registro de una FENO elevada resulta muy compatible con el diagnóstico de asma, especialmente en pacientes con obstrucción ventilatoria.

Sin embargo, existe cierta controversia acerca de cuáles son los valores de referencia de la FENO en pacientes fumadores. El punto de corte se ha establecido en 50 partes por billón (ppb) en adultos (Dweik et al., 2011). De acuerdo con la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) (Comité Ejecutivo de GEMA 5.0), el valor de FENO es especialmente sensible y específico para el diagnóstico del asma en pacientes no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados (GCI), especialmente si se asocia con un FEV₁ reducido. No obstante, un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas.

En la mayoría de los estudios se ha observado que los valores de FENO son más bajos en fumadores activos que en pacientes asmáticos no fumadores (Giovannelli et al., 2016). El valor de corte para pacientes fumadores un 30% más bajo se asocia con una especificidad del 90% (22 vs. 31 ppb) y una sensibilidad del 90% (7 vs. 10 ppb) (Malinovsky, Backer, Harving y Porsbjerg, 2012). Sin embargo, esto podría aplicarse en pacientes asmáticos alérgicos, pero no en aquellos sin atopia (Rouhos et al., 2010). Los niveles de FENO pueden discriminar el diagnóstico de asma en alérgicos vs. no atópicos, pero solo en pacientes no fumadores (Giovannelli et al., 2016).

En pacientes asmáticos fumadores pasivos y activos se ha observado una reducción del FENO (Jacinto, Malinovsky,

Janson, Fonseca y Alving, 2017), de modo que el tabaquismo pasivo también debe ser considerado a la hora de emplear el FENO como un criterio diagnóstico de asma (Nadif et al., 2010). Los valores pueden asociarse con un recuento de eosinófilos en el esputo $\geq 3\%$, aunque se debe tener en cuenta la dosis de GCI, el grado de tabaquismo del paciente y la atopía. En un estudio retrospectivo (Schleich et al., 2010), los valores de FENO que discriminaban y predecían una eosinofilia $>3\%$ en esputo fueron de ≥ 41 ppb. La sensibilidad fue del 65% y la especificidad del 79% y hubo una tendencia hacia un umbral más bajo en los pacientes fumadores (27 ppb) en comparación con los no fumadores. Finalmente, en pacientes con EPOC, los valores de FENO son capaces de discriminar entre diferentes tipos de pacientes (Alcázar-Navarrete, Romero-Palacios, Ruiz-Sancho y Ruiz-Rodríguez, 2016) y están asociados con la presencia de eosinófilos en esputo (Chou et al., 2014), un hallazgo característico del ACO. En un estudio transversal realizado en nuestro país, los niveles de FENO se encontraban elevados en los pacientes definidos como ACO, con un punto de corte de 20 ppb para el diagnóstico de ACO (Alcázar-Navarrete et al., 2016). Por ello, se concluye que el FENO puede ser un marcador accesible para la detección del ACO en pacientes con EPOC, lo que añade un valor clínico a la determinación de eosinófilos en sangre periférica.

Perfil inflamatorio en pacientes asmáticos fumadores

Los pacientes asmáticos fumadores presentan una disminución en los eosinófilos y un mayor número de mastocitos en la submucosa de la pared. Además, presentan mayor remodelado de las vías respiratorias, con un aumento del grosor epitelial y la hiperplasia de las células caliciformes. Sin embargo, los mecanismos por los cuales el tabaco modifica la inflamación de las vías respiratorias no se conocen en la actualidad. Del mismo modo, no se conoce el mecanismo subyacente a la reducción de la respuesta a los glucocorticoides (Fattahi et al., 2011).

Se ha descrito una fuerte asociación entre los niveles de eosinófilos y el riesgo de presentar un ingreso hospitalario en pacientes sin historia de tabaquismo (hazard ratio [HR]: 2,16; IC 95%: 1,27-3,68; $p = 0,005$), pero no en pacientes fumadores activos (HR: 1,00; IC 95%: 0,49-2,04; $p = 0,997$) (Kerkhof et al., 2018). En un análisis de datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (N = 3162 pacientes con asma y eosinofilia entre 6 y 64 años), se obtuvo que unos valores más altos de eosinófilos implicaban un mayor número de agudizaciones asmáticas en niños, pero no en adultos (Tran, Khatri, Ke, Ward y Gossage, 2014). Se cree que el hábito tabáquico influyó en estos resultados, ya que más de la mitad de los adultos se declararon fumadores o exfumadores. Por tanto, el hábito tabáquico ejerce un efecto supresor de la inflamación eosinofílica (van der Vaart, Postma, Timens y ten Hacken, 2004).

Además, se ha comprobado que los pacientes asmáticos no fumadores con altos niveles de eosinófilos presentan un mayor riesgo de sufrir una nueva agudización. En el estudio de (Kerkhof et al., 2018) se monitorizó a 2613 pacientes asmáticos y se comprobó que aquellos pacientes que tenían niveles altos de eosinófilos ($\geq 0,35 \times 10^9$ céls./L), presentaban un mayor riesgo de nuevas agudizaciones especialmente si eran no fumadores o ex-fumadores (HR: 1,84; IC 95%: 1,20-2,80; $p = 0,005$) pero no si eran fumadores activos (HR: 0,88; IC 95%: 0,44-1,76; $p = 0,73$).

Pronóstico y seguimiento

El hábito tabáquico se ha asociado con un aumento de la gravedad del asma, peor calidad de vida, una pérdida acelerada de la función pulmonar y una peor respuesta al tratamiento con corticoides. Asimismo, los pacientes asmáticos fumadores realizan un mayor número de visitas a urgencias y de hospitalizaciones.

En un estudio donde se incluyó a 760 pacientes con asma grave fumadores y no fumadores (Thomson et al., 2013), los pacientes fumadores activos tenían menores puntuaciones en el cuestionario de control de asma (del inglés, asthma control questionnaire [ACQ]) comparados con los no fumadores, además de un mayor número de visitas médicas y a servicios de urgencias en el año previo. Adicionalmente, los pacientes fumadores tenían una peor puntuación en la escala EuroQol y una mayor puntuación en la escala HAD (del inglés, Hospital Anxiety And Depression Scale) lo que demuestra un mayor grado de estrés emocional.

La evidencia actual constata que los fumadores activos con asma presentan síntomas más graves y peor control de la enfermedad que los pacientes con asma que nunca han fumado (McCoy et al., 2006; Pedersen et al., 2007; Polosa et al., 2011; Schatz, Zeiger, Vollmer, Mosen y Cook, 2006; Siroux, Pin, Oryszczyn, Le Moual y Kauffmann, 2000; Thomson et al., 2013; Westerhof et al., 2014). Además, se ha observado que los exfumadores tienen también un peor control de la enfermedad, en comparación con los pacientes que nunca han fumado (Pedersen et al., 2007).

De manera adicional, tanto el tabaquismo activo como el pasivo aumentan las tasas de ingresos hospitalarios y empeoran la calidad de vida de los pacientes asmáticos (Sippel, Pedula, Vollmer, Buist y Osborne, 1999). Además, la tasa de mortalidad es mayor entre los fumadores activos con asma que entre los que nunca han fumado (Marquette et al., 1992).

Función pulmonar en pacientes fumadores

El asma bronquial puede provocar una pérdida acelerada de la función pulmonar, aunque la pérdida es mucho más rápida en asmáticos fumadores comparado con no asmáticos y asmáticos no fumadores (Apostol et al., 2002; Grol et al., 1999; Hancox, Gray, Poulton y Sears, 2016). Por otro lado, la combinación de tabaquismo activo y asma

tiene un efecto sinérgico (Lange, Parner, Vestbo, Schnohr y Jensen, 1998) o aditivo en cuanto al descenso del FEV₁ (James et al., 2005). Se ha determinado que en pacientes asmáticos diagnosticados de novo, el tabaquismo reduce el FEV₁ en una proporción de 69 ml por 100/año en fumadores y en un 1,5% para el cociente FEV₁/FVC (capacidad vital forzada) (Jaakkola et al., 2019) Finalmente, en pacientes con asma el tabaquismo activo representaba un descenso anual en la FEV₁ de 58 ml con respecto a 33 ml para los no fumadores (Lange, Colak, Ingebrigtsen, Vestbo y Marott, 2016).

Se estima que aproximadamente un 20% de los pacientes con asma o con EPOC presenta ACO. Para evaluar el efecto de la pérdida de función pulmonar de pacientes con ACO, además del riesgo de exacerbaciones y de mortalidad, los autores del CCHS realizaron un estudio posterior con la misma cohorte de pacientes (Lange et al., 2016). Como resultado, los pacientes con ACO y asma de inicio tardío experimentaron una disminución del FEV₁ de 49,6 ml/año, que era significativamente mayor a la de los pacientes con ACO de inicio de asma precoz, a los pacientes con EPOC (39,5 ml/año) o a los pacientes sanos no fumadores. Los autores concluyen que los pacientes con ACO presentan peor pronóstico, pero este depende de la edad de diagnóstico del asma, siendo peor en pacientes con diagnóstico de asma después de los 40 años. Esto implica la necesidad de un seguimiento estrecho de estos pacientes con el objetivo de prevenir el deterioro rápido de la función pulmonar y de las exacerbaciones. Según el trabajo de (Tommola et al., 2016), en el que analizó a lo largo de 12 años la función pulmonar de pacientes fumadores vs. no fumadores con diagnóstico reciente de asma, se observó que aquellos pacientes con un consumo acumulado >10 p/a (paquete/año) presentaban una pérdida acelerada de la función pulmonar.

Control clínico del asma y morbimortalidad en pacientes fumadores

En lo referente al control clínico, se ha relacionado el hábito tabáquico con un mal control del asma a largo plazo. En el Seinäjoki Adult Asthma Study (SAAS) (Tuomisto et al., 2016) se incluyó a pacientes con un diagnóstico reciente de asma de inicio tardío (N = 203) que se siguieron durante 12 años. En este tiempo, se determinó que el 34% de los pacientes estaban controlados, el 36% parcialmente controlados y el 30% mal controlados. El porcentaje de fumadores activos fue mayor en el grupo de control parcial (60,8%) y mal control (61,7%), que en el de pacientes controlados (36,2%). Un peor control del asma se asociaba con el género masculino, una edad más avanzada, dosis altas de GCI o combinación con un beta-agonista de larga duración (del inglés long-acting β -agonist [LABA]), e historia de tabaquismo. Cada aumento en 10 paquetes/año, incrementaba el riesgo de presentar un peor control del

asma (OR: 1,82; IC 95%: 1,06-3,12; p = 0,03). En otro estudio en el que se incluía a 200 pacientes y con un seguimiento de 2 años, se demostró que el tabaquismo, con >10 p/a, era el factor predictivo independiente más importante de la gravedad del asma (Loymans et al., 2016).

En el Copenhagen General Population Study (Colak, Afzal, Nordestgaard y Lange, 2015) se realizó un análisis prospectivo en el cual de todos los individuos estudiados (N = 94 079), el 6% tenía asma (2304 no fumadores, 2467 exfumadores, y 920 fumadores activos). Para los pacientes asmáticos, el HR para las exacerbaciones de asma fue de 11 (IC 95%: 5,8–22,0) en no fumadores, de 13 (IC 95%: 6,2–29,0) en exfumadores y de 18 (IC 95%: 8,2–39,0) en fumadores activos. Cabe destacar que solo se producía un aumento de riesgo de cáncer de pulmón, comorbilidades cardiovasculares y muerte en pacientes fumadores con asma. De esta manera, se demostró que el tabaquismo es el factor principal de mal pronóstico en pacientes con asma, por lo que se ha incluido en un modelo predictivo de exacerbaciones (Loymans et al., 2016).

Tabaquismo y uso de recursos en pacientes asmáticos

Por otro lado, el hábito tabáquico predice una mayor frecuencia de visitas a urgencias y un aumento de mortalidad en pacientes con antecedente de agudización que han precisado ventilación mecánica (Marquette et al., 1992). Un estudio con 344 pacientes asmáticos (Kauppi, Kupiainen, Lindqvist, Haahtela y Laitinen, 2014) demostró que el riesgo de necesitar una visita a urgencias era mayor en pacientes fumadores (HR: 3,9) o exfumadores (HR 1,8) comparado con los no fumadores. En un análisis multivariante, los factores de riesgo independientes fueron el tabaquismo activo (HR 3,6), una peor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (HR 2,5) y un FEV₁ <65% (HR 2,2).

Pronóstico del ACO

Se ha evaluado la mortalidad y la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con ACO comparado con pacientes con asma y obstrucción al flujo aéreo y pacientes con EPOC (Kurahima et al., 2017). Como resultado, se obtuvo un mejor pronóstico en pacientes con asma y obstrucción al flujo aéreo que en pacientes con ACO y pacientes con EPOC, siendo mejor en pacientes ACO que en pacientes con EPOC. En un estudio poblacional (Diaz-Guzman, Khosravi y Mannino, 2011) en 15 203 individuos, se observó la coexistencia de asma y EPOC en 357 sujetos (2,7%), EPOC en 815 (5,3%), y asma en 709 (5,3%). La presencia de ambas entidades (asma y EPOC) se asoció a una mayor obstrucción de la vía aérea, así como a un mayor riesgo de mortalidad (HR = 1,83) a lo largo del seguimiento de estudio.

Considerando toda la evidencia anterior, el GVR consensuó las conclusiones y recomendaciones mostradas en la Tabla 3 en relación con el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del asma en pacientes fumadores.

Tabla 3. Conclusiones y recomendaciones sobre diagnóstico, pronóstico y seguimiento del asma en pacientes fumadores.

- El tabaquismo favorece la pérdida de función pulmonar en el paciente asmático, especialmente si el consumo acumulado es mayor de 10 a/p y si el diagnóstico del asma es después de los 40 años.
- En todos aquellos pacientes asmáticos fumadores, con obstrucción grave y no totalmente reversible, se recomienda evaluar la presencia de enfisema mediante un estudio de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y la determinación sérica de alfa-1-antitripsina (Comité Ejecutivo de GEMA 5.0).
- En aquellos pacientes asmáticos fumadores, con obstrucción grave y no totalmente reversible, se recomienda realizar una tomografía axial computarizada (TAC), de manera que se descarten otras enfermedades que puedan simular asma y no lo sean (tumores, bronquiolititis, bronquiectasias, síndrome Churg-Strauss, etc.) (Chung et al., 2014; Comité Ejecutivo de GEMA 5.0)
- En el estudio diagnóstico de un paciente asmático, se debe tener en cuenta que los valores de FENO (examen del óxido nítrico exhalado) pueden ser hasta un 30% más bajos en pacientes fumadores que en no fumadores.
- En el estudio diagnóstico de un paciente asmático, se debe tener en cuenta que la exposición a aire contaminado por humo de tabaco (tabaquismo pasivo) también se asocia con valores menores de FENO.
- Durante el diagnóstico del asma, se debe tener en cuenta que los pacientes fumadores presentan alteración del perfil inflamatorio en sangre y esputo, con menor proporción de eosinófilos y datos de inflamación neutrofílica.
- Los pacientes asmáticos fumadores presentan un peor control clínico de la enfermedad, un mayor riesgo de exacerbaciones, de enfermedades cardiovasculares y una mayor mortalidad.
- Los pacientes con asma, obstrucción al flujo aéreo e historia de tabaquismo > 10 p/a (pacientes considerados ACO) presentan mayor mortalidad y riesgo de exacerbaciones que los pacientes con asma y obstrucción al flujo aéreo, pero con un consumo acumulado de tabaquismo <10p/a.

Tabla 4. Conclusiones y recomendaciones sobre el tratamiento del asma en pacientes fumadores.

- El paciente asmático fumador tiene peor respuesta al tratamiento con corticoides inhalados.
- En pacientes asmáticos fumadores, la terapia combinada (corticoesteroides inhalados + broncodilatadores) es más eficaz en la mejora de los síntomas que la terapia basada únicamente en corticoesteroides inhalados.
- Los pacientes asmáticos fumadores se benefician del tratamiento con anticolinérgicos en mayor medida que los asmáticos no fumadores.

Tratamiento del asma en pacientes fumadores y exfumadores

Retos en el tratamiento del asma en pacientes fumadores y exfumadores

El principal problema que se plantea en pacientes asmáticos fumadores es que la respuesta terapéutica a los GCI se ve reducida por el tabaco, lo que conlleva que el control de los síntomas del asma sea deficiente (Thomson, 2018). De hecho, se ha propuesto que el efecto de la terapia con GCI en asmáticos fumadores se evalúe considerando múltiples indicadores, ya que la observación de un solo resultado clínico puede sugerir que el tratamiento no es eficaz (Hayes, Nuss, Tseng y Moody-Thomas, 2015).

Los mecanismos inflamatorios involucrados en la respuesta al tratamiento no están claros en la actualidad, pero se sabe que el tabaco provoca un aumento de las células CD8 y de los neutrófilos, lo que podría alterar la respuesta al tratamiento. El principal mecanismo propuesto para la reducción de esta respuesta es la disminución de la actividad del sistema enzimático de la histona desacetilasa 2 (HDAC2). Por este motivo, se está estudiando la eficacia de varios potenciadores de HDAC2, que incluyen la teofilina en dosis bajas, para el tratamiento de los pacientes asmáticos fumadores. También se están desarrollando terapias antiinflamatorias que incluyen inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) e inhibidores de p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Spears, Cameron, Chaudhuri y Thomson, 2010; Thomson, 2018).

El GVR alcanzó un total consenso en las recomendaciones relacionadas con este apartado, mostradas en la tabla 4.

Influencia del hábito tabáquico en la respuesta a los corticoides inhalados

Existen múltiples estudios que comparan los distintos GCI en pacientes asmáticos fumadores y exfumadores. Destaca el estudio OLiVIA, que compara el tratamiento con GCI de partículas extrafinas con los GCI de partículas no extrafinas en pacientes fumadores asmático. Sin embargo, no se observan diferencias en cuanto a eficacia y seguridad para estos tratamientos (Cox et al., 2017).

Por último, se ha demostrado que el humo del tabaco aumenta la replicación vírica (Feldman y Anderson, 2013), mientras que los glucocorticoides inhalados protegen contra la inflamación de las vías respiratorias inducida por rinovirus, pero no contra la replicación viral (Bochkov et al., 2013), lo que podría explicar en parte la mala respuesta del tratamiento entre los fumadores.

Influencia del hábito tabáquico en la respuesta a los broncodilatadores (combinación corticoides y broncodilatadores)

Se cree que los pacientes asmáticos fumadores pueden comportarse como pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Este hecho hace que algunos estudios hayan planteado la posibilidad de considerar los agentes anticolinérgicos para el tratamiento de estos pacientes (Ahmad y Singh, 2010).

Tratamiento del tabaquismo en pacientes asmáticos fumadores

Existe evidencia que apunta a que los pacientes asmáticos necesitan un abordaje diferente al resto de los fumadores en el tratamiento del tabaquismo. Alrededor del 25% de los asmáticos son fumadores y entre un 8 y un 35% de ellos lo niegan en la entrevista con el profesional sanitario. Por ello, en los pacientes asmáticos, la entrevista sobre tabaquismo siempre debe ser validada bioquímicamente (mediante una cooximetría o la determinación de cotinina en líquidos corporales) (de Granda-Orive et al., 2001). Además, se debe tener en cuenta que, a pesar de que la mayoría son conscientes de la necesidad de dejar de fumar, a menudo les resulta difícil lograrlo (Perret, Bonevski, McDonald y Abramson, 2016; Saba, Dan, Bittoun y Saini, 2014), por lo que la intervención terapéutica debe ajustarse a sus características. Algunos datos sugieren que las personas con asma comienzan a fumar a una edad más temprana (Avallone et al., 2013). Además, aunque los intentos de dejar de fumar pueden ser más frecuentes en los fumadores con asma, son de menor duración que en los no asmáticos (Vozoris y Stanbrook, 2011).

La motivación para un asmático será diferente a un fumador sano o sin esta patología y vendrá influenciada por la edad, el nivel educacional y el miedo a las exacerbaciones (Tankut, Mowls y McCaffree, 2015). Algunos estudios han demostrado que los pacientes asmáticos tienen un mayor nivel de ansiedad y esto puede acarrear un mayor riesgo de exacerbaciones (McLeish, Farris, Johnson, Bernstein y Zvolensky, 2015). Por otro lado, se observa que el síndrome de abstinencia en asmáticos es más prolongado e intenso, lo que puede suponer un mayor riesgo de recaída. Es por ello por lo que se recomiendan tratamientos más prolongados y específicos, con un mayor nivel de intensidad (McLeish, Farris, Johnson, Bernstein y Zvolensky, 2016). También se ha observado un mayor grado de dependencia nicotínica en las mujeres asmáticas comparado con mujeres sin esta patología (Vozoris et al., 2011).

Las recomendaciones actuales apuntan a intervenciones específicas e intensivas que transmitan al paciente la relación entre el tabaco y una peor evolución clínica, un mayor número de crisis y agudizaciones y un empeoramiento de la función pulmonar. Además, se debe introducir el concepto de alcanzar una edad pulmonar más baja mediante el cese del hábito tabáquico (Perret et al., 2016).

El tratamiento del tabaquismo debe ofrecerse a todo paciente fumador que esté en condiciones y disposición de dejar de fumar.

La combinación del asesoramiento psicológico y el tratamiento farmacológico constituye la mejor forma de abordar el tratamiento del tabaquismo en los asmáticos fumadores (Cahill, Stevens, Perera y Lancaster, 2013; Guichenez, Underner y Perriot, 2019; Jimenez-Ruiz et al., 2015; Perret et al., 2016; Rigotti, 2013). A continuación describimos ambos ámbitos desde un punto de vista práctico.

Aspectos generales del asesoramiento

El asesoramiento que se oferte a estos fumadores debe comprender los siguientes aspectos (Jimenez-Ruiz et al., 2015):

1. Una explicación de la íntima relación entre tabaquismo y asma que ha de ser comunicada de forma empática y comprensiva con la actitud del paciente. El profesional sanitario debe explicar claramente al fumador que dejar de fumar es la medida sanitaria más eficaz para controlar su proceso patológico
2. Los fumadores deben ser alertados sobre la necesidad de que busquen un día (el día D), a partir del cual deberán dejar de fumar. Es muy recomendable que elijan un día que se prevea que vaya a ser tranquilo, con pocas situaciones alto riesgo y en el que el sujeto se muestre dispuesto a hacer un serio esfuerzo por no fumar en absoluto.
3. El fumador o fumadora debe identificar aquellas situaciones de la vida diaria que más asocia con el consumo de tabaco. De esta forma, tratara de evitarlas a partir del día D. En caso de que sean inevitables, él o ella pensará en desarrollar conductas alternativas al consumo de tabaco en dichas circunstancias.
4. Los fumadores deben ser informados de los diferentes síntomas del síndrome de abstinencia que pueden padecer como consecuencia del abandono del tabaco y su evolución. En este sentido, es fundamental comunicar al fumador que el síndrome de abstinencia tiene una duración de aproximadamente 8-12 semanas y que los síntomas son intensos y numerosos durante las primeras 4-6 semanas. La utilización de tratamiento farmacológico es clave para controlar dichos síntomas y ayuda a evitar recaídas y a tener éxito en el intento de abandono (Leone et al., 2020).

Abordaje psicológico

Es muy recomendable combinar varias técnicas para este grupo de fumadores, con el fin de intervenir sobre los diferentes factores que mantienen el consumo de tabaco. Se pueden utilizar tanto técnicas conductuales como técnicas cognitivo-conductuales (Becoña, 2004; Fernández Castillo y Esteban de la Rosa, 2017; Lancaster y Stead, 2017; Perret et al., 2016).

- Desde el modelo conductual se proponen varias técnicas de afrontamiento: a) el control estimular, que consiste en romper la asociación entre estímulos externos y la conducta de fumar para facilitar la deshabitación; b) la desensibilización sistemática, mediante la cual el paciente debe de exponerse a situaciones de "riesgo" de menor a mayor dificultad para él; y c) el refuerzo en la conducta de abstinencia y que el paciente aprenda a felicitarse y a

premiarse. Para ello, es importante no reforzar las conductas indiscriminadamente, sino solo aquellas que ayuden a mantener abstinencia. Se debe evitar que el refuerzo sea comida (Becoña, 2004; Fernández Castillo et al., 2017; Lancaster et al., 2017; Perret et al., 2016).

- Desde el modelo cognitivo-conductual se proponen también varias técnicas de afrontamiento: a) la reestructuración cognitiva, que ayuda al paciente a identificar ideas erróneas con respecto al tabaco; b) la detección del pensamiento que trata de parar aquellos pensamientos automáticos y recurrentes que anteceden a la conducta de fumar; c) las técnicas de distracción, cuyo principal objetivo es conseguir que el sujeto se distraiga de los pensamientos y sentimientos relacionados con las ganas de fumar; d) las auto-instrucciones, mediante las cuales paciente trata de reducir el malestar orientando el diálogo hacia la superación de las dificultades; e) el entrenamiento en el autocontrol, con el que el sujeto aprende a disminuir la activación a nivel fisiológico y cognitivo; f) las técnicas de imaginación, que permiten modificar los pensamientos del paciente utilizando la imaginación (se puede conseguir mediante la sustitución por imagen negativa); y g) la solución de problemas, mediante la cual el paciente aprende a resolver problemas de forma que se reduzca la probabilidad de recurrir a fumar como estrategia de afrontamiento (Becoña, 2004; Fernández Castillo et al., 2017; Lancaster et al., 2017; Perret et al., 2016).

Tratamiento farmacológico

Existen muy pocos estudios controlados que analicen la eficacia y la seguridad de uso de los diferentes fármacos para dejar de fumar en asmáticos fumadores. Merece la pena destacar tres estudios (Lancaster et al., 2017; Perret et al., 2016; Tonnesen et al., 2005) en los que la principal conclusión es la necesidad de que los asmáticos que quieren dejar de fumar deben recibir, además de asesoramiento psicológico, tratamiento farmacológico, y que este debe extenderse durante más de tres meses. Además, no se han detectado problemas de seguridad con la utilización de estos fármacos en asmáticos fumadores (Lancaster et al., 2017; Perret et al., 2016; Tonnesen et al., 2005). Para utilizar los tratamientos farmacológicos del tabaquismo en los asmáticos fumadores se pueden utilizar tres tipos de tratamientos: Terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropion y vareniclina. Algunos consejos al respecto comprenden:

1. Para TSN se pueden prescribir chicles, comprimidos, spray bucal y parches de nicotina, que son los tratamientos que existen en nuestro país. Es muy recomendable la combinación de parches, como forma prolongada de administración de nicotina,

y utilizar chicle, o comprimidos o spray bucal como forma puntual de administración de nicotina. La utilización de uno y otro tipo de tratamiento ayuda a que los fumadores controlen mejor los síntomas del síndrome de abstinencia. Además, respecto a las interacciones medicamentosas, la utilización de TSN no existen con los fármacos broncodilatadores o esteroides inhalados que utilizan los pacientes asmáticos.

2. El bupropion debe ser prescrito a dosis de 150 mg cada 12 horas durante un periodo de 12 semanas (Fiore et al., 2008; Gratziou et al., 2014; Jimenez-Ruiz et al., 2015). Se debe tener en cuenta que es un fármaco que se metaboliza por vía hepática, a través del complejo enzimático P450, y que este hecho se puede asociar a importantes interacciones con otros medicamentos que utilizan ocasionalmente algunas personas con asma: fármacos que afectan a CYP2B6, fármacos metabolizados por CYP2D6, e inductores/inhibidores enzimáticos (Tonstad et al., 2006). Finalmente, se debe considerar que el bupropion produce efectos adversos con mayor frecuencia que la TSN o la vareniclina. Entre los más frecuentes se incluyen el insomnio, las cefaleas y la sequedad de boca (Tonstad et al., 2006). Debe utilizarse con prudencia en situaciones clínicas en las que esta reducido el umbral convulsivo, ya que la producción de convulsiones es otro de los efectos adversos que puede aparecer en el 0,1% de los sujetos que utilizan esta medicación. Todos estos datos propician que bupropion sea utilizado como medicamento para dejar de fumar en sujetos asmáticos como un fármaco de segunda elección.
3. La vareniclina deberá ser utilizada a dosis estándar y durante un período de 12 semanas (Fiore et al., 2008; Gratziou et al., 2014; Jimenez-Ruiz et al., 2015; Westergaard et al., 2014). No obstante, el único ensayo clínico que se ha realizado utilizando esta medicación en sujetos asmáticos halló que las tasas de abstinencia se reducían de forma muy significativa al cabo de los tres meses de seguimiento (Westergaard et al., 2014). Incluso, en el estudio abierto y de seguimiento de Gratziou et al. se encontró que las tasas de abstinencia se reducían al terminar el tratamiento farmacológico. Estos datos hacen pensar que la utilización de vareniclina en fumadores asmáticos debería prolongarse hasta cumplir seis meses de seguimiento. De hecho, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo realizado en fumadores sin patología asociada demuestra que la prolongación de tratamiento con vareniclina hasta cumplir seis meses de seguimiento es más eficaz que la utilización de este fármaco sólo durante doce semanas (Tonstad et al., 2006).

Seguimiento en el tratamiento del tabaquismo

El seguimiento es parte fundamental del tratamiento del tabaquismo en los asmáticos. Es imprescindible que se pauten consultas de seguimiento con el principal objetivo de valorar la evolución del proceso de abandono y de controlar tanto la correcta realización por parte del sujeto de todas las técnicas psicológicas como la adecuada utilización de los diferentes tratamientos farmacológicos que le hayan sido prescritos para dejar de fumar. Es recomendable una pauta de seguimiento programada a partir del Día D iniciando tras la primera semana, con la siguiente planificación: segunda, cuarta, octava, duodécima, décimo sexta y vigésimo cuarta semana. En todas ellas será necesario realizar intervención psicológica adecuada al momento de evolución del proceso de abandono. Lo escasos estudios que han analizado la eficacia de los tratamientos del tabaquismo en asmáticos señalan que aquellos sujetos que cumplieron con un programa intensivo de tratamiento, es decir los que combinaron el tratamiento psicológico con el farmacológico fueron los que obtuvieron mejores resultados (Fiore et al., 2008; Gratziou et al., 2014; Westergaard, Porsbjerg y Backer, 2015).

Sustancias Tóxicas Inhaladas

Muchos trabajos muestran una relación entre el consumo de marihuana y el aumento de los síntomas respiratorios, aunque es necesario realizar más estudios que establezcan los riesgos del consumo de marihuana a largo plazo (Hancox, Shin, Gray, Poulton y Sears, 2015).

En un estudio donde se evaluaba la asociación entre el consumo de cannabis y síntomas respiratorios (N = 1037 adultos jóvenes), se obtuvo que el uso frecuente se asociaba con la presencia de tos matutina (OR: 1,97; $p < 0,001$), producción de esputo (OR: 2,31; $p < 0,001$) y sibilancias (OR: 1,55; $p < 0,001$). Además, la reducción o el cese del consumo se asoció con una reducción en la prevalencia de las tres cosas (Taylor, Poulton, Moffitt, Ramankutty y Sears, 2000). En otro estudio, en el que se analizó la relación entre el uso de cannabis y los síntomas respiratorios y función pulmonar de adultos jóvenes (91 consumidores de cannabis [9,7%] y 264 [28,1%] de tabaco), se observó que los síntomas respiratorios asociados con la dependencia al cannabis, tras controlar por consumo de tabaco, eran: sibilancia, dificultad respiratoria inducida por el ejercicio, despertar nocturno con presión torácica y producción de esputo por las mañanas (Chatkin, Zani-Silva, Ferreira y Zamel, 2019).

Además, los resultados de una encuesta poblacional en 2602 adultos jóvenes mostraron que la probabilidad para un consumidor de cannabis de necesitar fármacos para el asma era de 1,71 (IC 95%: 1,06-2,77; $p = 0,028$) en comparación con los no consumidores de cannabis. Lo que, de acuerdo con los autores, sugiere que el uso del cannabis es un factor de riesgo para el asma bronquial o para el uso de la medica-

ción para el asma, incluso cuando se tienen en cuenta otros factores de riesgo (Bramness y von Soest, 2019).

Finalmente, en cuanto a otras sustancias, la evidencia demuestra que la inhalación de cocaína o heroína se asocia con un incremento en los síntomas del asma y con una reducción de la función pulmonar. Además, se ha publicado que el consumo de crack, el esnifar cocaína o heroína o fumar heroína, incrementan el riesgo de visitas a urgencias, así como a sufrir hospitalizaciones a causa del asma (Self, Shah, March y Sands, 2017). En otra revisión se expone que la proporción de consumidores de heroína es mayor en los pacientes asmáticos y que la prevalencia de asma y de hiperreactividad bronquial es mayor entre los consumidores de heroína. También se observa una asociación positiva entre el abuso de la heroína y las exacerbaciones asmáticas (Underner, Perriot, Peiffer y Jaafari, 2017). Por último, en un estudio se comparó la tasa de reingreso por exacerbaciones en pacientes con un consumo actual y pasado de drogas ilícitas versus consumidores actuales de tabaco o exfumadores. Como resultado, la tasa de ingresos hospitalarios debidas a exacerbaciones fue mayor en pacientes que hacían uso actual o pasado de drogas ilícitas comparado con los fumadores de tabaco y exfumadores (1,00 versus 0,22/0,26; $p < 0,001$) (Yadavilli et al., 2014).

Por último, Campeny y coautores, en una revisión sistemática reciente sobre los efectos del cannabis sobre la salud, tras analizar más de 1500 estudios, concluyen que su uso habitual se relaciona no solo con problemas de índole psiquiátrico, sino también con problemas respiratorios, cardiovasculares y gastrointestinales (Campeny et al., 2020).

Uso de cigarrillos electrónicos

En cuanto a los cigarrillos electrónicos o los nuevos ENDS (del inglés, Electronic Nicotine Delivery Systems), actualmente no se dispone de evidencia científica a favor del uso de estos como ayuda para dejar de fumar en el paciente asmático fumador (Chatkin y Dullius, 2016). Algún estudio ha introducido la posibilidad de utilizar el e-cigar como posible alternativa, en el concepto de “reducción de daño” (Polosa et al., 2014). Sin embargo, un reciente estudio longitudinal realizado en los EE. UU. ha concluido que el uso de cigarrillo electrónico es de por sí un factor de riesgo de desarrollo de enfermedad respiratoria (EPOC, bronquitis crónica, enfisema o asma), con una OR ajustada por consumo de tabaco y características clínicas y demográficas de 1,34 (IC 95%: 1,23-1,46) para los exfumadores de cigarrillo electrónico y 1,32 (IC 95%: 1,17-1,49) para los activos. Además, en este estudio se concluyó que el uso combinado de cigarrillo electrónico y tabaco (por combustión), aumentaba el riesgo asociado a cada uno de estos elementos de padecer una de las enfermedades respiratorias contempladas hasta una OR de 3,3, comparado con un individuo nunca fumador o usuario de cigarrillo electrónico (Bhatta y Glantz, 2020).

Es de destacar que el uso de los cigarrillos electrónicos se ha incrementado en los últimos años, especialmente en la población más joven. La composición del aerosol que generan estos dispositivos incluye numerosos compuestos (glicerina, propilenglicol, nicotina, agentes saborizantes, etc.) además de compuestos tóxicos como el formaldehído, acetaldehído o nanopartículas metálicas. El uso de los cigarrillos electrónicos se ha asociado con la irritación de las vías respiratorias, la hipersecreción de moco o con una respuesta inflamatoria (Bozier et al., 2020) y también con el desarrollo de asma (Osei et al., 2019). Todo ello incrementa los síntomas respiratorios y los cambios en la función respiratoria de los consumidores de cigarrillos electrónicos (Thirion-Romero, Perez-Padilla, Zabert y Barrientos-Gutierrez, 2019; Wang, Ho, Leung y Lam, 2016), en particular los asmáticos (Hickman y Jaspers, 2020). Otro aspecto importante es la aparición de un brote de daño pulmonar agudo asociado al uso de cigarrillos electrónicos o EVALI (por sus siglas en inglés E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury), con más de 2000 casos y 42 fallecimientos. La edad media de los afectados fue de 24 años (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Un estudio reciente utilizó un cuestionario que tenía como objetivo evaluar la asociación entre el consumo de cigarrillos electrónicos y los síntomas de bronquitis crónica en adolescentes (N = 2086). Entre los resultados destaca que el riesgo de padecer síntomas bronquíticos en los pacientes que habían usado cigarrillos electrónicos en el pasado, era casi dos veces mayor que en los pacientes que nunca los habían utilizado (OR: 1,85; IC 95%: 1,37-2,49) y era 2,02 veces mayor (IC 95%: 1,42-2,88) entre los usuarios actuales. Además, el riesgo entre los que habían sido usuarios de cigarrillos electrónicos en el pasado se mantuvo elevado tras ajustar por los factores de confusión, incluyendo el consumo del tabaco (OR: 1,70; IC 95%: 1,11-2,59) (McConnell et al., 2017). En otra encuesta en la que participaron 35 904 estudiantes de secundaria, se obtuvo que

el riesgo de asma de los que usaban actualmente cigarrillos electrónicos comparado con los que nunca los habían utilizado, era de 2,36 (IC 95%: 1,89-2,94). Cabe destacar que el riesgo ajustado de asma entre los fumadores actuales fue de 2,74 (IC 95%: 1,30-5,78) (Cho y Paik, 2016).

Además, se debe tener en cuenta que el uso del cigarrillo electrónico podría incrementar el riesgo de iniciarse en el consumo de tabaco. Un estudio evaluó la asociación entre el uso de cigarrillos electrónicos y la susceptibilidad al consumo de tabaco y a los ataques de asma en adolescentes (N = 36 085). Como resultado, el uso en alguna ocasión o en los pasados 30 días de los cigarrillos electrónicos se asoció con una mayor susceptibilidad al consumo de tabaco entre los participantes con asma que nunca habían probado el tabaco anteriormente (N = 2410; uso anterior, AOR = 3,96; IC 95%: 1,49-10,56; uso en los 30 días previos, AOR = 422,10, IC 95% = 50,29- >999,99). Además, el uso de los cigarrillos electrónicos en los últimos 30 días se asoció con padecer, al menos, un ataque de asma en los 12 meses previos entre los participantes con asma (N = 5865, p < 0,01) (Choi y Bernat, 2016). En una revisión de la literatura se indica que los pacientes adolescentes con asma consumen con más frecuencia cigarrillos electrónicos (12,4%) comparado con los no asmáticos (10,2%). Además, los pacientes asmáticos suelen expresar ideas positivas en relación con los productos relacionados con el tabaco, especialmente con los cigarrillos electrónicos (Clapp y Jaspers, 2017).

Las recomendaciones consensuadas en relación con aspectos del tratamiento del tabaquismo en pacientes asmáticos se recogen en la Tabla 5.

Discusión

En el presente documento se detallan las recomendaciones consensuadas por neumólogos que tratan el asma y patologías asociadas al hábito tabáquico para el diagnóstico

Tabla 5. Recomendaciones en relación con aspectos del tratamiento del tabaquismo en pacientes asmáticos.

- El abordaje terapéutico del tabaquismo en asmáticos debe ser más intensivo, comparado con el tratamiento de los fumadores sin asma.
- En la entrevista motivacional para el abandono del tabaco, se debe incidir en la relación causa-efecto del tabaco con una mayor edad pulmonar y un mayor riesgo de agudizaciones.
- La estrategia más eficaz para el tratamiento del tabaquismo en pacientes asmáticos incluye el consejo sanitario para dejar de fumar junto con el tratamiento farmacológico (terapia sustitutiva con nicotina, vareniclina, bupropión).
- El abuso del cannabis se asocia con un incremento de síntomas respiratorios como tos, producción de esputo o sibilancia, independientemente del diagnóstico de asma y del consumo de tabaco.
- El abuso del cannabis, fumado en forma de marihuana o hachís, incrementa el riesgo de desarrollar asma bronquial.
- El abuso de la cocaína y la heroína inhaladas se asocia con un incremento en el riesgo de hiperreactividad bronquial, exacerbaciones asmáticas y visitas a urgencias a causa del asma.
- No existe evidencia científica que apoye el uso del cigarrillo electrónico o de los nuevos dispositivos (del inglés, *Electronic Nicotine Delivery Systems* [ENDS]) en el tratamiento del tabaquismo en pacientes asmáticos.
- En pacientes asmáticos adolescentes, el uso de cigarrillos electrónicos se asocia con un incremento de los síntomas respiratorios, incluso en aquellos no fumadores, aunque no sean usuarios de cigarrillos convencionales.
- En pacientes asmáticos adolescentes, el uso del cigarrillo electrónico incrementa la posibilidad de ser fumador o de iniciarse al consumo del tabaco.

y tratamiento de las personas fumadoras con asma. Las conclusiones principales del grupo de trabajo y los panelistas, con relación a la evidencia disponible incluyen que, durante el diagnóstico del asma, es necesario tener en cuenta los efectos del tabaco, y se recomienda evaluar la presencia de enfisema, así como la exclusión de otras enfermedades. Se recomienda además la terapia combinada de corticoides inhalados con broncodilatadores en el tratamiento del asma en personas fumadoras, y se debe incidir en el cese tabáquico. El abordaje terapéutico del tabaquismo en asmáticos debe ajustarse a las características y motivaciones de estos pacientes, haciendo necesaria una terapia conductual combinada con tratamiento farmacológico.

Las conclusiones y recomendaciones de este consenso se validaron de forma cuantitativa con la participación de un amplio panel de neumólogos de toda España. Sin embargo, existe la limitación de haberse abordado mediante una revisión narrativa de la literatura. Si bien el GER revisó y debatió la evidencia recopilada, no se utilizó un método sistemático de análisis exhaustivo de la literatura o de la calidad de la evidencia.

Este documento de consenso puede ser de utilidad a nivel práctico abordando aspectos fundamentales en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las personas fumadoras con asma, y pone sobre la mesa la importancia de incluir el consumo de tabaco y tóxicos inhalados en las guías de manejo del asma.

Reconocimientos

Los autores agradecen el soporte técnico y metodológico prestado por Medical Statistics Consulting (MSC) durante la preparación de recomendaciones y proceso de votación, así como la colaboración de las Dras. Lucía Pérez, Blanca Piedrafita y Laura Hidalgo (MSC) en la coordinación y edición del manuscrito.

Conflicto de intereses

FJAG declara que en los tres últimos años ha recibido honorarios por labores de asesoría, impartir conferencias o ayudas para asistir a congresos y reuniones científicas por parte de ALK, Astra-Zeneca, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GSK, Menarini, Mundi-pharma, Novartis, Orion y TEVA.

MBA declara haber recibido honorarios por participar en actividades formativas por parte de Astra-Zeneca, GSK, Teva, Novartis, Chiesi, Zambon, así como ayudas económicas para asistir a Congresos y Reuniones.

JSCM ha recibido honorarios por ponencias, participación en estudios clínicos y publicaciones de: AstraZeneca, Boehringer, Ferrer, GSK, Menarini, Novartis, Pfizer, Rovi y Teva.

EPE ha recibido honorarios por participar en actividades formativas por parte de TEVA, Novartis, Pfizer, Dr. Esteve, Ferrer, Rovi y Boehringer, así como ayudas económicas para asistir a congresos y reuniones.

JLGR ha recibido honorarios por participar como orador en reuniones patrocinadas por Astra-Zeneca, Novartis, GSK, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, ALK, Teva, Menarini, Rovi, Grifols y Esteve; y por actividades de asesoría para Novartis, GSK, Astra-Zeneca, Teva, Boehringer-Ingelheim, Grifols, ALK y Esteve.

JGSC declara haber recibido en los tres últimos años honorarios por participar como orador en reuniones patrocinadas por Astra-Zeneca, Boehringer, Novartis y como consultor de Astra-Zeneca, GSK, Chiesi, Novartis y Bial. Recibió ayudas económicas para la asistencia a congresos por parte de Boehringer, Menarini y Novartis y recibió ayudas para proyectos de investigación provenientes de Novartis, GSK y Boehringer.

FJCG ha recibido honorarios por conferencias, becas para investigación, como consultor y para apoyo a la asistencia a congresos de diversas empresas farmacéuticas, tales como GlaxoSmithKline, Chiesi, Boehringer Ingelheim, Mundipharma, Menarini, Pfizer, Novartis, Esteve, Teva Pharmaceutical, Ferrer, Rovi, Roche, Astra Zeneca, Bial, Actelion, Alter, CSL Behring, Faes Farma y Gebro Pharma.

PJRP declara que en los tres últimos años ha recibido honorarios por labores de asesoría, impartir conferencias o ayudas para asistir a congresos y reuniones científicas por parte de ALK, Chiesi, GSK, Menarini y Novartis.

JARM ha recibido honorarios por conferencias, becas para investigación, como consultor y para apoyo a la asistencia a congresos de diversas empresas farmacéuticas, tales como GlaxoSmithKline, Chiesi, Boehringer Ingelheim, Mundipharma, Menarini, Pfizer, Novartis, Esteve, Teva Pharmaceutical, Ferrer, Rovi, Astra Zeneca, Bial, Faes Farma y Gebro Pharma.

CAJR ha recibido honorarios por participar en actividades formativas por parte de Pfizer y Johnson & Johnson, así como ayudas económicas para asistir a congresos y reuniones.

Referencias

- Ahmad, Z. y Singh, S. K. (2010). Relative and additional bronchodilator response of salbutamol and ipratropium in smoker and nonsmoker asthmatics. *Journal of Asthma*, 47, 340-343. doi:10.3109/02770900903584456.
- Alcázar-Navarrete, B., Romero-Palacios, P. J., Ruiz-Sancho, A. y Ruiz-Rodríguez, O. (2016). Diagnostic performance of the measurement of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of COPD phenotypes. *Nitric Oxide*, 54, 67-72. doi:10.1016/j.niox.2016.02.003.

- Anto, J. M., Sunyer, J., Basagana, X., Garcia-Esteban, R., Cerveri, I., de Marco, R.,... Burney, P. (2010). Risk factors of new-onset asthma in adults: A population-based international cohort study. *Allergy*, *65*, 1021-1030. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02301.x.
- Apostol, G. G., Jacobs, D. R., Jr., Tsai, A. W., Crow, R. S., Williams, O. D., Townsend, M. C. y Beckett, W. S. (2002). Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *166*, 166-172. doi:10.1164/rccm.2007035.
- Avallone, K. M., McLeish, A. C., Zvolensky, M. J., Kraemer, K. M., Luberto, C. M. y Jeffries, E. R. (2013). Asthma and its relation to smoking behavior and cessation motives among adult daily smokers. *Journal of Health Psychology*, *18*, 788-799. doi:10.1177/1359105312456322.
- Bakakos, P., Kostikas, K. y Loukides, S. (2016). Smoking asthma phenotype: Diagnostic and management challenges. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *22*, 53-58. doi:10.1097/MCP.0000000000000221.
- Becoña, E. (2004). Tratamiento psicológico del tabaquismo. En E. Becoña (Ed.), *Monografía Tabaco* (Vol. 6 (Supl 2)), pp. 237-264. Recuperado de https://www.infodrogas.org/files/Monografia_tabaco.pdf.
- Bhatta, D. N. y Glantz, S. A. (2020). Association of e-cigarette use with respiratory disease among adults: A longitudinal analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, *58*, 182-190. doi:10.1016/j.amepre.2019.07.028.
- Bochkov, Y. A., Busse, W. W., Brockman-Schneider, R. A., Evans, M. D., Jarjour, N. N., McCrae, C.,... Gern, J. E. (2013). Budesonide and formoterol effects on rhinovirus replication and epithelial cell cytokine responses. *Respiratory Research*, *14*, 98. doi:10.1186/1465-9921-14-98.
- Bozier, J., Chivers, E. K., Chapman, D. G., Larcombe, A. N., Bastian, N. A., Masso-Silva, J. A.,... Ween, M. P. (2020). The evolving landscape of e-cigarettes: A systematic review of recent evidence. *Chest*, *157*, 1362-1390. doi:10.1016/j.chest.2019.12.042.
- Bramness, J. G. y von Soest, T. (2019). A longitudinal study of cannabis use increasing the use of asthma medication in young Norwegian adults. *BMC Pulmonary Medicine*, *19*, 52. doi:10.1186/s12890-019-0814-x.
- Burke, H., Leonardi-Bee, J., Hashim, A., Pine-Abata, H., Chen, Y., Cook, D. G.,... McKeever, T. M. (2012). Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, *129*, 735-744. doi:10.1542/peds.2011-2196.
- Cahill, K., Stevens, S., Perera, R. y Lancaster, T. (2013). Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD009329. doi:10.1002/14651858.CD009329.pub2.
- Campany, E., López-Pelayo, H., Nutt, D., Blithikioti, C., Oliveras, C., Nuño, L.,... Gual, A. (2020). The blind men and the elephant: Systematic review of systematic reviews of cannabis use related health harms. *European Neuropsychopharmacology*, *33*, 1-35. doi:10.1016/j.euro-neuro.2020.02.003.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products*. Recuperado de https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#what-we-know.
- Cerveri, I., Cazzoletti, L., Corsico, A. G., Marcon, A., Niniano, R., Grosso, A.,... de Marco, R. (2012). The impact of cigarette smoking on asthma: A population-based international cohort study. *International Archives of Allergy and Immunology*, *158*, 175-183. doi:10.1159/000330900.
- Chalmers, G. W., Macleod, K. J., Little, S. A., Thomson, L. J., McSharry, C. P. y Thomson, N. C. (2002). Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*, *57*, 226-230. doi:10.1136/thorax.57.3.226.
- Chatkin, J. M. y Dullius, C. R. (2016). The management of asthmatic smokers. *Asthma Research and Practice*, *2*, 10. doi:10.1186/s40733-016-0025-7.
- Chatkin, J. M., Zani-Silva, L., Ferreira, I. y Zamel, N. (2019). Cannabis-associated asthma and allergies. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, *56*, 196-206. doi:10.1007/s12016-017-8644-1.
- Chaudhuri, R., Livingston, E., McMahon, A. D., Thomson, L., Borland, W. y Thomson, N. C. (2003). Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *168*, 1308-1311. doi:10.1164/rccm.200304-503OC.
- Chen, Y., Dales, R., Krewski, D. y Breithaupt, K. (1999). Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: The National Population Health Survey, 1994-1995. *American Journal of Epidemiology*, *150*, 255-262. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009996.
- Cho, J. H. y Paik, S. Y. (2016). Association between electronic cigarette use and asthma among high school students in South Korea. *PloS One*, *11*, e0151022. doi:10.1371/journal.pone.0151022.
- Choi, K. y Bernat, D. (2016). E-cigarette use among Florida youth with and without asthma. *American Journal of Preventive Medicine*, *51*, 446-453. doi:10.1016/j.amepre.2016.03.010.
- Chou, K. T., Su, K. C., Huang, S. F., Hsiao, Y. H., Tseng, C. M., Su, V. Y.,... Perng, D. W. (2014). Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD. *Lung*, *192*, 499-504. doi:10.1007/s00408-014-9591-8.
- Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J.,... Teague, W. G. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treat-

- ment of severe asthma. *European Respiratory Journal*, 43, 343-373. doi:10.1183/09031936.00202013.
- Clapp, P. W. y Jaspers, I. (2017). Electronic cigarettes: Their constituents and potential links to asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 17, 79. doi:10.1007/s11882-017-0747-5.
- Colak, Y., Afzal, S., Nordestgaard, B. G. y Lange, P. (2015). Characteristics and prognosis of never-smokers and smokers with asthma in the Copenhagen General Population Study. A prospective cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192, 172-181. doi:10.1164/rccm.201502-0302OC.
- Comité Ejecutivo de GEMA 5.0. (2020). *GEMA 5.0 - Guía española para el manejo del asma*. (pp. 212). Recuperado de www.gemasma.com.
- Coogan, P. F., Castro-Webb, N., Yu, J., O'Connor, G. T., Palmer, J. R. y Rosenberg, L. (2015). Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191, 168-176. doi:10.1164/rccm.201406-1108OC.
- Cox, C. A., Boudewijn, I. M., Vroegop, S. J., Schokker, S., Lexmond, A. J., Frijlink, H. W.,... van den Berge, M. (2017). Extrafine compared to non-extrafine particle inhaled corticosteroids in smokers and ex-smokers with asthma. *Respiratory Medicine*, 130, 35-42. doi:10.1016/j.rmed.2017.07.005.
- de Granda-Orive, J. I., Escobar, J. A., Gutierrez, T., Albiach, J. M., Saez, R., Rodero, A.,... Herrera, A. (2001). Smoking-related attitudes, characteristics, and opinions in a group of young men with asthma. *Military Medicine*, 166, 959-965.
- Department of Health and Human Services. (2014). *The health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U. S.: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
- Diaz-Guzman, E., Khosravi, M. y Mannino, D. M. (2011). Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD*, 8, 400-407. doi:10.3109/15412555.2011.611200.
- Dweik, R. A., Boggs, P. B., Erzurum, S. C., Irvin, C. G., Leigh, M. W., Lundberg, J. O.,... American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels for Clinical, A. (2011). An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184, 602-615. doi:10.1164/rccm.9120-11ST.
- Ekerljung, L., Ronmark, E., Larsson, K., Sundblad, B. M., Bjerg, A., Ahlstedt, S.,... Lundback, B. (2008). No further increase of incidence of asthma: incidence, remission and relapse of adult asthma in Sweden. *Respiratory Medicine*, 102, 1730-1736. doi:10.1016/j.rmed.2008.07.011.
- Fattahi, F., Hylkema, M. N., Melgert, B. N., Timens, W., Postma, D. S. y ten Hacken, N. H. (2011). Smoking and nonsmoking asthma: Differences in clinical outcome and pathogenesis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 5, 93-105. doi:10.1586/ers.10.85.
- Feldman, C. y Anderson, R. (2013). Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *Journal of Infection*, 67, 169-184. doi:10.1016/j.jinf.2013.05.004.
- Fernández Castillo, R. y Esteban de la Rosa, R. J. (2017). *Técnicas de deshabituación tabáquica 2.ª ed.*. Madrid: Formación Alcalá.
- Fiore, M. C., Jaen, C. R., Baker, T. B., Bailey, W. C., Benowitz, N., Curry, S. J.,... Williams C. (2008). A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American Journal of Preventive Medicine*, 35, 158-176. doi:10.1016/j.amepre.2008.04.009.
- Gelb, A. F., Christenson, S. A. y Nadel, J. A. (2016). Understanding the pathophysiology of the asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 22, 100-105. doi:10.1097/MCP.0000000000000236.
- Gilliland, F. D., Islam, T., Berhane, K., Gauderman, W. J., McConnell, R., Avol, E. y Peters, J. M. (2006). Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174, 1094-1100. doi:10.1164/rccm.200605-722OC.
- Gilliland, F. D., Li, Y. F. y Peters, J. M. (2001). Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 429-436. doi:10.1164/ajrccm.163.2.2006009.
- Giovannelli, J., Cherot-Kornobis, N., Hulo, S., Ciuchete, A., Clement, G., Amouyel, P.,... Dauchet, L. (2016). Both exhaled nitric oxide and blood eosinophil count were associated with mild allergic asthma only in non-smokers. *Clinical and Experimental Allergy*, 46, 543-554. doi:10.1111/cea.12669.
- Godtfredsen, N. S., Lange, P., Prescott, E., Osler, M. y Vestbo, J. (2001). Changes in smoking habits and risk of asthma: a longitudinal population based study. *European Respiratory Journal*, 18, 549-554.
- Grabenherrich, L. B., Gough, H., Reich, A., Eckers, N., Zepp, F., Nitsche, O.,... Keil, T. (2014). Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133, 979-988. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.035.
- Gratzou, C., Florou, A., Ischaki, E., Eleftheriou, K., Sachlas, A., Bersimis, S. y Zakyntinos, S. (2014). Smoking cessation effectiveness in smokers with COPD and asth-

- ma under real life conditions. *Respiratory Medicine*, 108, 577-583. doi:10.1016/j.rmed.2014.01.007.
- Grol, M. H., Gerritsen, J., Vonk, J. M., Schouten, J. P., Koeter, G. H., Rijcken, B. y Postma, D. S. (1999). Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160, 1830-1837. doi:10.1164/ajrccm.160.6.9812100.
- Guichenez, P., Underner, M. y Perriot, J. (2019). [Behavioral and cognitive therapies in smoking cessation: What tools for the pulmonologist?]. *Revue des Maladies Respiratoires*, 36, 600-609. doi:10.1016/j.rmr.2019.04.001.
- Hancox, R. J., Gray, A. R., Poulton, R. y Sears, M. R. (2016). The effect of cigarette smoking on lung function in young adults with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194, 276-284. doi:10.1164/rccm.201512-2492OC.
- Hancox, R. J., Shin, H. H., Gray, A. R., Poulton, R. y Sears, M. R. (2015). Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *European Respiratory Journal*, 46, 80-87. doi:10.1183/09031936.00228914.
- Hayes, C. E., Nuss, H. J., Tseng, T. S. y Moody-Thomas, S. (2015). Use of asthma control indicators in measuring inhaled corticosteroid effectiveness in asthmatic smokers: A systematic review. *Journal of Asthma*, 52, 996-1005. doi:10.3109/02770903.2015.1065422.
- Hickman, E. y Jaspers, I. (2020). Current e-cigarette research in the context of asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20, 62. doi:10.1007/s11882-020-00952-2.
- Hollams, E. M., de Klerk, N. H., Holt, P. G. y Sly, P. D. (2014). Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189, 401-407. doi:10.1164/rccm.201302-0323OC.
- Huovinen, E., Kaprio, J. y Koskenvuo, M. (2003). Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respiratory Medicine*, 97, 273-280.
- Jaakkola, J. J. K., Hernberg, S., Lajunen, T. K., Sripaijboonkij, P., Malmberg, L. P. y Jaakkola, M. S. (2019). Smoking and lung function among adults with newly onset asthma. *BMJ Open Respiratory Research*, 6, e000377. doi:10.1136/bmjresp-2018-000377.
- Jacinto, T., Malinowski, A., Janson, C., Fonseca, J. y Alving, K. (2017). Differential effect of cigarette smoke exposure on exhaled nitric oxide and blood eosinophils in healthy and asthmatic individuals. *Journal of Breath Research*, 11, 036006. doi:10.1088/1752-7163/aa746b.
- James, A. L., Palmer, L. J., Kicic, E., Maxwell, P. S., Lagan, S. E., Ryan, G. F. y Musk, A. W. (2005). Decline in lung function in the Busselton Health Study: The effects of asthma and cigarette smoking. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171, 109-114. doi:10.1164/rccm.200402-230OC.
- Jimenez-Ruiz, C. A., Andreas, S., Lewis, K. E., Tonnesen, P., van Schayck, C. P., Hajek, P.,... Gratiou, C. (2015). Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *European Respiratory Journal*, 46, 61-79. doi:10.1183/09031936.00092614.
- Kalliola, S., Pelkonen, A. S., Malmberg, L. P., Sarna, S., Hämäläinen, M., Mononen, I. y Makela, M. J. (2013). Maternal smoking affects lung function and airway inflammation in young children with multiple-trigger wheeze. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131, 730-735. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.005.
- Kauppi, P., Kupiainen, H., Lindqvist, A., Haahtela, T. y Laitinen, T. (2014). Long-term smoking increases the need for acute care among asthma patients: A case control study. *BMC Pulmonary Medicine*, 14, 119. doi:10.1186/1471-2466-14-119.
- Kerkhof, M., Tran, T. N., van den Berge, M., Brusselle, G. G., Gopalan, G., Jones, R. C. M.,... Price, D. B. (2018). Association between blood eosinophil count and risk of readmission for patients with asthma: Historical cohort study. *PLoS One*, 13, e0201143. doi:10.1371/journal.pone.0201143.
- Kurashima, K., Takaku, Y., Ohta, C., Takayanagi, N., Yanagisawa, T., Kanauchi, T. y Takahashi, O. (2017). Smoking history and emphysema in asthma-COPD overlap. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 3523-3532. doi:10.2147/COPD.S149382.
- Lancaster, T. y Stead, L. F. (2017). Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, Cd001292. doi:10.1002/14651858.CD001292.pub3.
- Lange, P., Colak, Y., Ingebrigtsen, T. S., Vestbo, J. y Marott, J. L. (2016). Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: A prospective population-based analysis. *Lancet Respiratory Medicine*, 4, 454-462. doi:10.1016/S2213-2600(16)00098-9.
- Lange, P., Parner, J., Vestbo, J., Schnohr, P. y Jensen, G. (1998). A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *New England Journal of Medicine*, 339, 1194-1200. doi:10.1056/NEJM19981023391703.
- Leone, F. T., Zhang, Y., Evers-Casey, S., Evins, A. E., Eakin, M. N., Fathi, J.,... Farber, H. J. (2020). Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. An official American thoracic society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202, e5-e31. doi:10.1164/rccm.202005-1982ST.
- Lopez Blazquez, M., Perez Moreno, J., Vigil Vazquez, S. y Rodriguez Fernandez, R. (2018). Impact of passive smoking on lung function and asthma severity in children. *Archivos de Bronconeumología*, 54, 436-437. doi:10.1016/j.arbres.2017.10.016.

- Loymans, R. J., Honkoop, P. J., Termeer, E. H., Snoeck-Stroband, J. B., Assendelft, W. J., Schermer, T. R.,... Ter Riet, G. (2016). Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: Development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax*, *71*, 838-846. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-208138.
- Lundback, B., Ronmark, E., Jonsson, E., Larsson, K. y Sandstrom, T. (2001). Incidence of physician-diagnosed asthma in adults—a real incidence or a result of increased awareness? Report from The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respiratory Medicine*, *95*, 685-692. doi:10.1053/rmed.2001.1126.
- Malinowski, A., Backer, V., Harving, H. y Porsbjerg, C. (2012). The value of exhaled nitric oxide to identify asthma in smoking patients with asthma-like symptoms. *Respiratory Medicine*, *106*, 794-801. doi:10.1016/j.rmed.2012.02.009.
- Marquette, C. H., Saulnier, F., Leroy, O., Wallaert, B., Chopin, C., Demarcq, J. M.,... Tonnel, A. B. (1992). Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *American Review of Respiratory Disease*, *146*, 76-81. doi:10.1164/ajrccm/146.1.76.
- McConnell, R., Barrington-Trimis, J. L., Wang, K., Urman, R., Hong, H., Unger, J.,... Berhane, K. (2017). Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *195*, 1043-1049. doi:10.1164/rccm.201604-0804OC.
- McCoy, K., Shade, D. M., Irvin, C. G., Mastrorade, J. G., Hanania, N. A., Castro, M.,... American Lung Association Asthma Clinical Research, C. (2006). Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *118*, 1226-1233. doi:10.1016/j.jaci.2006.09.006.
- McLeish, A. C., Farris, S. G., Johnson, A. L., Bernstein, J. A. y Zvolensky, M. J. (2015). An examination of the indirect effect of anxiety sensitivity in terms of asthma and smoking cessation processes. *Addictive Behaviors*, *50*, 188-191. doi:10.1016/j.addbeh.2015.06.036.
- McLeish, A. C., Farris, S. G., Johnson, A. L., Bernstein, J. A. y Zvolensky, M. J. (2016). Evaluation of smokers with and without asthma in terms of smoking cessation outcome, nicotine withdrawal symptoms, and craving: Findings from a self-guided quit attempt. *Addictive Behaviors*, *63*, 149-154. doi:10.1016/j.addbeh.2016.07.021.
- Nadif, R., Matran, R., Maccario, J., Bechet, M., Le Moual, N., Scheinmann, P.,... Pin, I. (2010). Passive and active smoking and exhaled nitric oxide levels according to asthma and atopy in adults. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, *104*, 385-393.
- Nakamura, K., Nagata, C., Fujii, K., Kawachi, T., Takatsuka, N., Oba, S. y Shimizu, H. (2009). Cigarette smoking and the adult onset of bronchial asthma in Japanese men and women. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, *102*, 288-293. doi:10.1016/S1081-1206(10)60333-X.
- Neuman, A., Hohmann, C., Orsini, N., Pershagen, G., Eller, E., Kjaer, H. F.,... ENRIECO Consortium. (2012). Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: A pooled analysis of eight birth cohorts. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *186*, 1037-1043. doi:10.1164/rccm.201203-0501OC.
- Osei, A. D., Mirbolouk, M., Orimoloye, O. A., Dzaye, O., Uddin, S. M. I., Dardari, Z. A.,... Blaha, M. J. (2019). The association between e-cigarette use and asthma among never combustible cigarette smokers: Behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) 2016 & 2017. *BMC Pulmonary Medicine*, *19*, 180. doi:10.1186/s12890-019-0950-3.
- Pallasaho, P., Juusela, M., Lindqvist, A., Sovijarvi, A., Lundback, B. y Ronmark, E. (2011). Allergic rhinoconjunctivitis doubles the risk for incident asthma—results from a population study in Helsinki, Finland. *Respiratory Medicine*, *105*, 1449-1456. doi:10.1016/j.rmed.2011.04.013.
- Pedersen, S. E., Bateman, E. D., Bousquet, J., Busse, W. W., Yoxall, S., Clark, T. J.,... Investigators. (2007). Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *120*, 1036-1042. doi:10.1016/j.jaci.2007.07.016.
- Perret, J. L., Bonevski, B., McDonald, C. F. y Abramson, M. J. (2016). Smoking cessation strategies for patients with asthma: Improving patient outcomes. *Journal of Asthma and Allergy*, *9*, 117-128. doi:10.2147/JAA.S85615.
- Piipari, R., Jaakkola, J. J., Jaakkola, N. y Jaakkola, M. S. (2004). Smoking and asthma in adults. *European Respiratory Journal*, *24*, 734-739. doi:10.1183/09031936.04.00116903.
- Plaschke, P. P., Janson, C., Norrman, E., Bjornsson, E., Ellbjar, S. y Jarvholm, B. (2000). Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *162*, 920-924. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9912030.
- Polosa, R., Knoke, J. D., Russo, C., Piccillo, G., Caponnetto, P., Sarva, M.,... Al-Delaimy, W. K. (2008). Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *121*, 1428-1434. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.041.
- Polosa, R., Morjaria, J., Caponnetto, P., Caruso, M., Strano, S., Battaglia, E. y Russo, C. (2014). Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: Evidence for harm reversal. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *11*, 4965-4977. doi:10.3390/ijerph110504965.
- Polosa, R., Russo, C., Caponnetto, P., Bertino, G., Sarva, M., Antic, T.,... Al-Delaimy, W. K. (2011). Greater seve-

- rity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: A 10-year longitudinal study. *Respiratory Research*, 12, 16. doi:10.1186/1465-9921-12-16.
- Polosa, R. y Thomson, N. C. (2013). Smoking and asthma: Dangerous liaisons. *European Respiratory Journal*, 41, 716-726. doi:10.1183/09031936.00073312.
- Rigotti, N. A. (2013). Smoking cessation in patients with respiratory disease: Existing treatments and future directions. *Lancet Respiratory Medicine*, 1, 241-250. doi:10.1016/S2213-2600(13)70063-8.
- Rouhos, A., Ekroos, H., Karjalainen, J., Sarna, S., Haahtela, T. y Sovijarvi, A. R. (2010). Smoking attenuates increase in exhaled nitric oxide in atopic but not in nonatopic young adults with asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*, 152, 226-232. doi:10.1159/000283029.
- Saba, M., Dan, E., Bittoun, R. y Saini, B. (2014). Asthma and smoking—healthcare needs and preferences of adults with asthma who smoke. *Journal of Asthma*, 51, 934-942. doi:10.3109/02770903.2014.930481.
- Schatz, M., Zeiger, R. S., Vollmer, W. M., Mosen, D. y Cook, E. F. (2006). Determinants of future long-term asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118, 1048-1053. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.057.
- Schleich, F. N., Seidel, L., Sele, J., Manise, M., Quaedvlieg, V., Michils, A. y Louis, R. (2010). Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax*, 65, 1039-1044. doi:10.1136/thx.2009.124925.
- Schneider, S., Huy, C., Schutz, J. y Diehl, K. (2010). Smoking cessation during pregnancy: A systematic literature review. *Drug and Alcohol Review*, 29, 81-90. doi:10.1111/j.1465-3362.2009.00098.x.
- Self, T. H., Shah, S. P., March, K. L. y Sands, C. W. (2017). Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: A review of the evidence. *Journal of Asthma*, 54, 714-722. doi:10.1080/02770903.2016.1259420.
- Sippel, J. M., Pedula, K. L., Vollmer, W. M., Buist, A. S. y Osborne, M. L. (1999). Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest*, 115, 691-696. doi:10.1378/chest.115.3.691.
- Siroux, V., Pin, I., Oryszczyn, M. P., Le Moual, N. y Kauffmann, F. (2000). Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *European Respiratory Journal*, 15, 470-477.
- Spears, M., Cameron, E., Chaudhuri, R. y Thomson, N. C. (2010). Challenges of treating asthma in people who smoke. *Expert Review of Clinical Immunology*, 6, 257-268.
- Tankut, S., Mowls, D. y McCaffree, D. R. (2015). Factors associated with smoking cessation attempts in asthmatics. *Journal - Oklahoma State Medical Association*, 108, 477-481.
- Taylor, D. R., Poulton, R., Moffitt, T. E., Ramankutty, P. y Sears, M. R. (2000). The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*, 95, 1669-1677.
- Thirion-Romero, I., Perez-Padilla, R., Zabert, G. y Barrientos-Gutierrez, I. (2019). Respiratory impact of electronic cigarettes and “low-risk” tobacco. *Revista de Investigación Clínica*, 71, 17-27. doi:10.24875/RIC.18002616.
- Thomson, N. C. (2018). Challenges in the management of asthma associated with smoking-induced airway diseases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19, 1565-1579. doi:10.1080/14656566.2018.1515912.
- Thomson, N. C., Chaudhuri, R., Heaney, L. G., Bucknall, C., Niven, R. M., Brightling, C. E.,... McSharry, C. (2013). Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131, 1008-1016. doi:10.1016/j.jaci.2012.12.1574.
- Thomson, N. C., Chaudhuri, R. y Livingston, E. (2004). Asthma and cigarette smoking. *European Respiratory Journal*, 24, 822-833. doi:10.1183/09031936.04.00039004.
- Tommola, M., Ilmarinen, P., Tuomisto, L. E., Haanpaa, J., Kankaanranta, T., Niemela, O. y Kankaanranta, H. (2016). The effect of smoking on lung function: A clinical study of adult-onset asthma. *European Respiratory Journal*, 48, 1298-1306. doi:10.1183/13993003.00850-2016.
- Tonnesen, P., Pisinger, C., Hvidberg, S., Wennike, P., Breemann, L., Westin, A.,... Nilsson, F. (2005). Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine and Tobacco Research*, 7, 139-148. doi:10.1080/14622200412331328411.
- Tonstad, S., Tønnesen, P., Hajek, P., Williams, K. E., Billing, C. B. y Reeves, K. R. (2006). Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA*, 296, 64-71. doi:10.1001/jama.296.1.64.
- Toren, K., Ekerljung, L., Kim, J. L., Hillstrom, J., Wennergren, G., Ronmark, E.,... Lundback, B. (2011). Adult-onset asthma in west Sweden—incidence, sex differences and impact of occupational exposures. *Respiratory Medicine*, 105, 1622-1628. doi:10.1016/j.rmed.2011.06.003.
- Toren, K., Olin, A. C., Hellgren, J. y Hermansson, B. A. (2002). Rhinitis increase the risk for adult-onset asthma—a Swedish population-based case-control study (MAP-study). *Respiratory Medicine*, 96, 635-641.
- Tran, T. N., Khatri, D. B., Ke, X., Ward, C. K. y Gossage, D. (2014). High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, 113, 19-24. doi:10.1016/j.anai.2014.04.011.
- Tuomisto, L. E., Ilmarinen, P., Niemela, O., Haanpaa, J., Kankaanranta, T. y Kankaanranta, H. (2016). A 12-year prognosis of adult-onset asthma: Seinajoki Adult Asthma Study. *Respiratory Medicine*, 117, 223-229. doi:10.1016/j.rmed.2016.06.017.

- Underner, M., Perriot, J., Peiffer, G. y Jaafari, N. (2017). Asthma and heroin use. *Presse Medicale*, 46, 660-675. doi:10.1016/j.lpm.2017.06.002.
- van der Vaart, H., Postma, D. S., Timens, W. y ten Hacken, N. H. (2004). Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: A review. *Thorax*, 59, 713-721. doi:10.1136/thx.2003.012468.
- Vignoud, L., Pin, I., Boudier, A., Pison, C., Nadif, R., Le Moual, N.,... Siroux, V. (2011). Smoking and asthma: Disentangling their mutual influences using a longitudinal approach. *Respiratory Medicine*, 105, 1805-1814. doi:10.1016/j.rmed.2011.07.005.
- Vozoris, N. T. y Stanbrook, M. B. (2011). Smoking prevalence, behaviours, and cessation among individuals with COPD or asthma. *Respiratory Medicine*, 105, 477-484. doi:10.1016/j.rmed.2010.08.011.
- Wang, M. P., Ho, S. Y., Leung, L. T. y Lam, T. H. (2016). Electronic cigarette use and respiratory symptoms in Chinese adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatrics*, 170, 89-91. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3024.
- Westergaard, C. G., Munck, C., Helby, J., Porsbjerg, C., Hansen, L. H. y Backer, V. (2014). Predictors of neutrophilic airway inflammation in young smokers with asthma. *Journal of Asthma*, 51, 341-347. doi:10.3109/02770903.2014.880718.
- Westergaard, C. G., Porsbjerg, C. y Backer, V. (2015). The effect of Varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. *Respiratory Medicine*, 109, 1416-1422. doi:10.1016/j.rmed.2015.07.017.
- Westerhof, G. A., Vollema, E. M., Weersink, E. J., Reinartz, S. M., de Nijs, S. B. y Bel, E. H. (2014). Predictors for the development of progressive severity in new-onset adult asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134, 1051-1056 e1052. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.005.
- Yadavilli, R., Collins, A., Ding, W. Y., Garner, N., Williams, J. y Burhan, H. (2014). Hospital readmissions with exacerbation of obstructive pulmonary disease in illicit drug smokers. *Lung*, 192, 669-673. doi:10.1007/s00408-014-9632-3.