

REVISTA DE COMPANDA DE COMPAND

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

El sabor amargo y el olor en el asma
Educación en el asma. ¿Qué hay de nuevo?
Adherencia al tratamiento en asma. Situación actual
Cómo mejorar la calidad de la asistencia
al paciente con asma

No es asma todo lo que parece: eosinofilias pulmonares

Con la colaboración de









ÁREA DE ASMA DE SEPAR

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

Junta Directiva de SEPAR

Junta de Gobierno

Presidenta Dra. Inmaculada Alfageme Michavila (Sevilla)

Vicepresidente Cirujano Torácico Dra. Ana María Gómez Martínez (Madrid)

Vicepresidente Neumólogo Dr. Alberto Capelastegui Saiz (Vizcaya)

Secretaria General Dra. Marina Blanco Aparicio (A Coruña)

Vicesecretaria-Tesorera Dra. M^a. Ángeles Fernández Jorge (Palencia)



Redacción y administración: EDITORIAL RESPIRA SEPAR © Copyright 2016 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica © Copyright 2016 Editorial Respira Reservados todos los derechos.

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

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

Ni Editorial Respira ni la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ten-

Coordinadores de Área

Área Asma Dr. Francisco Javier Álvarez Gutiérrez (Sevilla) Área Circulación Pulmonar Dr. Javier De Miguel Díez (Madrid) Área Cirugía Torácica Dr. Rafael Jiménez Merchán (Sevilla) Área Enfermería Respiratoria D.E. Paz Vaquero Lozano (Madrid) Área EPID (Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas) Dr. José Antonio Rodríguez Portal (Sevilla) Área EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) Dr. Ciro Casanova Macario (Tenerife)

Con la colaboración de



drán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

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

Área EROM (Enfermedades Respiratorias de Origen Ocupacional y Medioambiental) Dra. Carmen Diego Roza (A Coruña) Área Fisioterapia Respiratoria Dr. D.F. Jordi Vilaró Casamitjana (Barcelona) Área Oncología Dr. José María Matilla González (Valladolid) Área Tabaquismo Dr. José Ignacio De Granda Orive (Madrid) Área Técnicas y Trasplante Pulmonar Dr. Felipe Andreo García (Barcelona) Área TIR (Tuberculosis e Infecciones Respiratorias) Dr. Francisco Javier García Pérez (Madrid) Área TRS-VM-CRC (Trastornos Respiratorios del Sueño -Ventilación Mecánica -Cuidados Respiratorios Críticos) Dr. Carlos Egea Santaolalla

Editorial Respira no asume responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes por la utilización de los productos o por el uso o aplicación de terapias, métodos, instrucciones o ideas contenidos en la presente obra. Además, Editorial Respira expresamente advierte de que en cada caso concreto, la utilización o aplicación de dichos productos, terapias, métodos o ideas, solo debe llevarse a cabo tras una verificación individualizada e independiente, por parte de personal legalmente habilitado para ello, de los diagnósticos y de las posologías de los fármacos.

(Vitoria)

El contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Pfizer. Pfizer no se responsabiliza de las opiniones de los autores contenidas en el documento.

Comité Editorial

Editor Jefe

Francisco Javier Álvarez Gutiérrez (Sevilla)

Editores Asociados

Auxiliadora Romero Falcón (Sevilla) Astrid Crespo-Lessmann (Barcelona) Andrea Trisán Alonso (Madrid)

Suscripciones y atención al cliente: EDITORIAL RESPIRA C/ Provença, 108, bajos 2ª 08029 Barcelona - ESPAÑA Tel. 934 878 565 / Fax 934 107 120 e-mail: secretaria@separ.es

Protección de datos: Editorial Respira SEPAR declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

ISSN: 2604-5524



SUMARIO

AÑO 2017 / VOLUMEN 2 - NÚMERO 1

113	EL	SABOR AMARGO Y EL OLOR EN EL ASMA
	113	Resumen
	113	Introducción
	114	Receptores para el gusto en el MLVA
	117	Receptores a odorantes en el MLVA
	119	Bibliografía
121	ED	UCACIÓN EN EL ASMA. ¿QUÉ HAY DE NUEVO?
	121	Resumen
	124	Bibliografía
125		HERENCIA AL TRATAMIENTO EN ASMA. SITUACIÓN CTUAL
	125	Resumen
	125	Introducción
	125	Prevalencia
	126	Definiciones
	126	Fases de la adherencia
	127	Factores que influyen en la AT
	128	Métodos para medir la adherencia
	129	Recomendaciones para mejorar la adherencia
	132	Conclusiones
	132	Bibliografía
135		DMO MEJORAR LA CALIDAD DE LA ASISTENCIA AL CIENTE CON ASMA
	135	Resumen
	135	Introducción
	136	Nuevos paradigmas en nuestro sistema nacional de salud
	137	Limitaciones del actual modelo sanitario: variabilidad en la práctica clínica

	137	El neumólogo y el asma
	138	Red asistencial integrada para la atención del paciente asmático
	139	Un último reto: el modelo finlandés
	139	Bibliografía
141		ES ASMA TODO LO QUE PARECE: EOSINOFILIAS JLMONARES
	141	Resumen
	141	A propósito de un caso clínico
	143	Enfermedades pulmonares eosinofílicas
	149	Conclusión
	149	Agradecimientos y financiación



AÑO 2017 / VOLUMEN 2 - NÚMERO 1

El sabor amargo y el olor en el asma

- Miguel Perpiñá Tordera

Doctor en Medicina y neumólogo

Educación en el asma. ¿Qué hay de nuevo?

- José María Ignacio García

Especialista en Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Quirón Marbella. Marbella (Málaga), España

Adherencia al tratamiento en asma. Situación actual

- Carlos Melero Moreno^a
- Néstor Rodríguez Meleán^a
- Rocío Díaz Campos^{a,b}

a Instituto de Investigación i+12. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

b Servicio de Neumología. Instituto de Investigación i+12. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

Cómo mejorar la calidad de la asistencia al paciente con asma

- Alberto Capelastegui Saiz

Vicepresidente de SEPAR

No es asma todo lo que parece: eosinofilias pulmonares

- Ana Paulina Gómez-Bastero Fernández
- Virginia Almadana Pacheco
- Agustín Salvador Valido Morales

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España







El sabor amargo y el olor en el asma

Autor

Miguel Perpiñá Tordera

Doctor en Medicina y neumólogo

Correspondencia

Miguel Perpiñá Tordera E-mail: perpina.tordera@gmail.com

Resumen

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) constituyen una superfamilia de proteínas membranales que, activada por una gran variedad de estímulos, controla en las eucariotas la transducción de señales de una enorme cantidad de procesos. En la especie humana existen entre 800 y 1.000 tipos de GPCR (la mayoría de ellos todavía sin papel conocido), su disfunción está implicada en la patogenia de un buen número de procesos y son el objetivo de aproximadamente el 50% de todos los medicamentos actuales (los agonistas adrenérgicos β_2 o los antimuscarínicos están aquí incluidos). Este conjunto de circunstancias explica por qué la búsqueda y la caracterización de GPCR constituyen desde hace tiempo un área de investigación prioritaria. Recientemente se han detectado variantes de dos tipos de GPCR en el territorio pulmonar humano hasta ahora no identificados: los receptores para el gusto ácido (TASR2) y los receptores para odorantes (RO). Los TASR2, presentes en el músculo liso de la vía aérea (MLVA), ocasionan una relajación significativa del mismo tras ser activados e inhiben *in vitro* la hipertrofia y la hiperplasia inducidas por agentes mitogénicos. Los RO identificados se encuentran también ubicados en el MLVA (donde algunas isoformas modifican la contractilidad del miocito y otras enlentecen el remodelado citoesquelético) y en ciertas células neuroendocrinas del epitelio bronquial que, ante agentes volátiles, liberan serotonina y péptido relacionado con el gen de la calcitonina. La información disponible hasta ahora pertenece todavía al campo de la experimentación, pero abre nuevas perspectivas de cara al conocimiento de las patologías obstructivas del tracto respiratorio y el desarrollo de opciones terapéuticas más eficaces y seguras. Los datos futuros darán la respuesta definitiva.

Para la existencia de la ciencia es necesario cabezas que no acepten que la naturaleza debe seguir ciertas condiciones preconcebidas.

Richard Feynman

Introducción

El asma es una entidad inflamatoria compleja en cuya patogenia, todavía con puntos pendientes de aclarar, interviene un buen número de elementos celulares directa o indirectamente¹. Uno de ellos (y desempeñando sin duda un papel clave) es el músculo liso de la vía aérea (MLVA)². Este componente de la pared bronquial se encuentra sometido a un control neurohumoral modulado por mecanismos diseñados para funcionar de manera integrada y contrabalancearse. Su tono y reactividad dependen en buena medida de los efectos intracelulares generados por sustan-

cias contracturantes (acetilcolina, histamina, cisteinil-leucotrienos, tromboxano A2, taquicininas...) o relajantes (adrenalina, prostaglandina E_2 , péptido intestinal vasoactivo...)^{2,3}. Quizás llame la atención que unas y otras actúen a través de un mismo tipo de receptores: los acoplados a proteínas G (GPCR, por su sigla en inglés) heterotriméricas formadas por las subunidades α , β y γ , pero eso no debería sorprendernos. Como es sabido, los GPCR constituyen una superfamilia de proteínas membranales que, activada por una gran variedad de estímulos (aminoácidos, iones, hormonas, luz, factores de crecimiento, neurotransmisores peptídicos y no peptídicos, etc.), controla en las eucariotas la

transducción de señales de una enorme cantidad de procesos (liberación de neurotransmisores y hormonas, cambios transmembrana del flujo de iones, activación o represión de la expresión génica, proliferación, diferenciación y muerte celular, etc.)^{4,5}. Se estima que en la especie humana existen entre 800 y 1.000 tipos de GPCR (la mayoría de ellos todavía sin función conocida, o GPCR "huérfanos"), y que algo más de un 1% del genoma está implicado en su codificación^{4,5}.

Los GPCR, también llamados, dada su estructura común, receptores serpentina, receptores heptahelicoidales o receptores transmembrana de 7 dominios, se agrupan sobre la base de criterios filogenéticos en cinco grandes familias: glutamato, rodopsina, adhesión, frizzled/taste2 y secretina^{4,5}. La división, introducida originalmente por Fredriksson et al., se conoce con el acrónimo GRAFS y permite además aglutinar los receptores pertenecientes a cada uno de los grupos en diversas subfamilias, lo que resulta fundamental en el caso de la familia de la rodopsina, a la que pertenece más del 80% de la totalidad de los GPCR (subfamilias α , β , γ y δ)^{5,6}.

Sea como fuere, lo cierto es que el funcionamiento anómalo de los GPCR subyace en la patogénesis de un amplio espectro de enfermedades (inmunológicas, cardiovasculares, metabólicas, neurodegenerativas, psiquiátricas u oncológicas) y que, a la par, son el objetivo de aproximadamente el 50% de todos los medicamentos actuales (v. gr., los agonistas adrenérgicos β, o los antimuscarínicos están aquí incluidos)^{7,8}. Ante tal conjunto de circunstancias, no extrañará la concesión en 2012 del Premio Nobel de Química a Robert Lefkowitz y Brian Kobilka por sus estudios sobre los GPCR y que la búsqueda y la caracterización de GPCR constituyan desde hace tiempo una tarea prioritaria para la industria farmacéutica y no pocos grupos de trabajo, con un doble propósito: a) desvelar las peculiaridades subyacentes de diversos procesos patológicos; y b) favorecer el desarrollo de opciones terapéuticas más eficaces y seguras. La identificación reciente de receptores para el gusto ácido o para odorantes en el MLVA (ambos pertenecientes a la superfamilia de los GPCR) representan, a nuestro entender, dos buenos ejemplos de ello al abrir nuevas perspectivas sobre el conocimiento actual de la patología obstructiva de la vía aérea, aplicables particularmente al campo del asma.

Receptores para el gusto en el MLVA

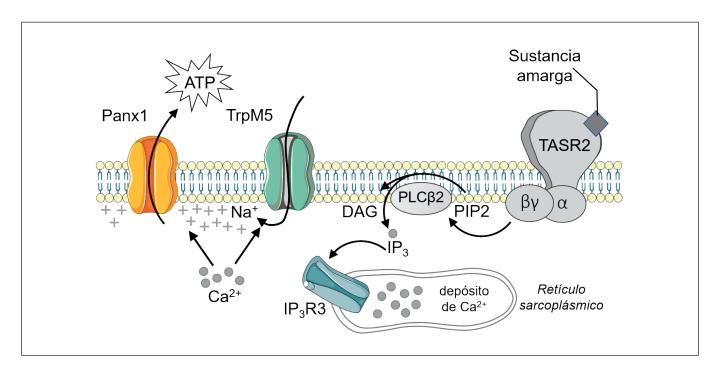
El gusto es un tipo de modalidad sensorial consciente que orienta al organismo a identificar y consumir nutrientes y evitar la ingestión de toxinas o materiales no digeribles⁹. A pesar de la gran cantidad de sustancias sápidas imperantes, en el ser humano solo hay cinco sensaciones gustativas elementales: dulce, salado, ácido (agrio), umami y amargo. Todas las demás son combinaciones de estas, modificadas por las percepciones olfatorias acompañantes (probamos primero los alimentos por la nariz)⁹. La sensación gustativa comienza tras el estímulo de receptores específicos distribuidos por la cavidad oral, preferentemente en la lengua, y localizados en los llamados *botones gustativos*, que se agrupan formando papilas de distintas formas (filiformes, fungiformes, foliadas y caliciformes)^{10,11}. El botón gustativo adopta

un aspecto de bulbo de cebolla y se abre a la superficie mediante el poro gustativo, cubierto por una sustancia poco densa de aspecto mucoso que sirve para la disolución de las sustancias que lo atraviesan el poro9-11. Las células de los botones se disponen como las duelas de un tonel, presentando a nivel del poro abundantes microvellosidades. Además de las puramente sustentaculares, hay tres tipos principales de células gustativas: las de tipo I, glial-like (activadas por sustancias saladas); las de tipo II, para el dulce, amargo y umami; y las de tipo III, presinápticas, estimuladas por compuestos de carácter ácido9. Cada célula gustativa está inervada en el extremo basal mediante fibrillas surgidas del plexo nervioso subepitelial y vehiculizada por cuatro pares craneales distintos (V, VII, IX y X)10,11. Tras su conveniente activación, las aferencias generadas llegan a los ganglios geniculado, petroso inferior y plexiforme y siguen camino hacia el tronco encefálico para hacer sinapsis en el tracto solitario del bulbo raquídeo10,11. Desde allí parten ramas nerviosas hacia el hipotálamo lateral, la amígdala y el tálamo. A nivel talámico se establecen relaciones cruzadas con el núcleo gustativo contralateral y convergencia con otras aferencias linguales y olfativas del córtex piriforme, donde finalmente se dan el aprendizaje sobre el gusto, los mecanismos que han de influir en la selección de los alimentos y la integración de gusto, olor, textura, visión, etc., definiendo el flavor^{10,11}.

No es este el lugar para explicar con más exactitud los pormenores de la fisiología de la gustación y sí para centrarnos en los receptores para el gusto amargo o TASR2. Los TASR2, de los que se han descrito hasta 25 isoformas codificadas por genes en los cromosomas 5, 7 y 12, son GPCR pertenecientes a la familia de los *frizzled*³. Su proteína G es la gustducina^{9,12}. La unión a ligandos pone en marcha la vía de los fosfoinosítidos, eleva los niveles del Ca²⁺ libre intracelular y despolariza la membrana al actuar sobre los canales catiónicos TrpM5 que permiten la entrada de Na⁺ al interior de la célula. La combinación del aumento del Ca²⁺ y la despolarización abre finalmente los poros de hemicanales panexina1 y la salida de ATP (neurotransmisor) (Figura 1)^{9,12}.

Los compuestos que confieren sabor amargo son ubicuos en la naturaleza y estructuralmente diversos a nivel molecular¹³. Muchos son nocivos para la salud y su identificación sensorial probablemente evolucionó para evitar el consumo de toxinas vegetales. Sin embargo, fuentes dietéticas que confieren este sabor son comunes e incluyen vegetales como las espinacas, las endibias, el brócoli, la col, la coliflor, el berro o la rúcula¹³. Otros alimentos, *v. gr.* los quesos fuertes, los productos de soja, rábano, pomelo, cerveza, té verde, chocolate o café, también confieren este sabor al contener ciertos fitoquímicos (isotiocianatos, polifenoles, metilxantinas, isoflavonas, sulfamidas...), y numerosos fármacos tienen la facultad de activar los TASR2 (Tabla 1)¹³.

Figura 1. Activación de los receptores TAS2R por sustancias amargas en las células gustativas de tipo II localizadas en cavidad oral (preferentemente en la lengua), con el incremento subsiguiente de los niveles de Ca²+ intracitoplásmico



PLCβ2: fosfolipasa β2; PIP2: fosfatidilinositol bifosfato; DAG: 1,2-diacilglicerol; IP₃: inositol 1,4,5-trifosfato; IP₃R3: receptor tipo 3 del inositol 1,4,5-trifosfato; TrpM5: receptores de potencial transitorio; Panx1: poros de hemicanales panexina1

Tabla 1. Agentes con capacidad para relajar el músculo liso de la vía aérea

Fármaco	Acción
Acetaminofén	Analgésico
Aloína	Laxante
Azatioprina	Inmunosupresor
Carisoprodol	Miorrelajante
Cloranfenicol	Antibiótico
Cloroquina	Antimalárico
Colchicina	Antigotoso
Ácido cromoglícico	Estabilizador mastocitario
Dapsona	Antibacteriano tópico
Dextrometorfano	Antitusivo
Difenhidramina	Antihistamínico
Difenidol	Antiemético
Eritromicina	Antibiótico
Famotidina	Antagonista H ₂

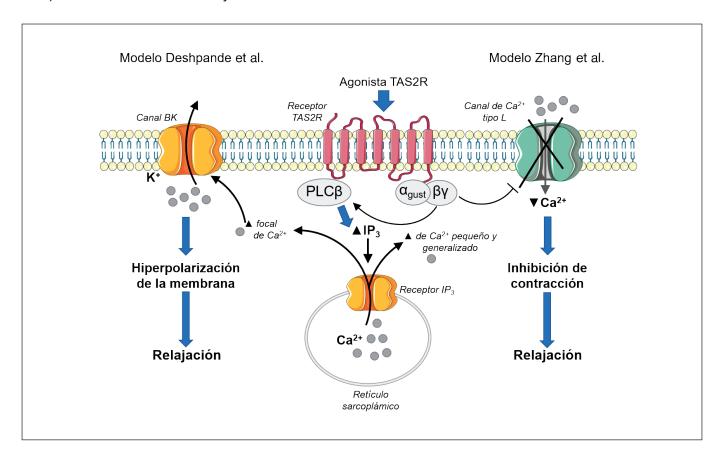
Fármaco	Acción
Ácido flufenámico	Antiinflamatorio
Haloperidol	Antipsicótico
Hidrocortisona	Glucocorticoide
Metimazol	Antitiroideo
Noscapina	Antitusivo
Ofloxacina	Antibiótico
Orfenadrina	Antiespasmódico
Papaverina	Antiespasmódico
Pirenzepina	Antagonista muscarínico M ₁
Procainamida	Antiarrítmico
Propiltiouracilo	Antitiroideo
Quinina	Antimalárico

Pero lo importante para el tema que nos ocupa es que, en el hombre y otros mamíferos, los TASR2 aparecen distribuidos a lo largo del organismo (intestino, riñón, territorio vascular, cerebro, corazón, tiroides, testículo, uretra, sistema inmune y MLVA), desempeñando funciones distintas a las de la percepción del gusto¹³⁻¹⁵. El registro de los TASR2 sobre el MLVA humano fue realizado originalmente por el grupo de Liggett al llevar a cabo un estudio diseñado para identificar nuevos GPCR en esta célula utilizando técnicas de splicing alternativo¹⁶. Un estudio subsiguiente del mismo laboratorio vino a confirmar tal hallazgo al individualizar, mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa, hasta 17 tipos de TASR2, con diferentes grados de expresión (elevada en los subtipos 10, 14 y 31 y moderada en los subtipos 5, 4 y 19)¹⁷. Lo inesperado fue ver que su exposición a quinina, cloroquina o denatonio (agentes que estimulan los TASR2, elevan las concentraciones de Ca²⁺ intracitoplásmico y no cambian los niveles de AMPc) ocasionaban in vitro una relajación dosis-dependiente del MLVA no modificada por inhibidores de la ciclooxigenasa o de la óxido nítrico sintasa, capaz de atenuar las contracciones producidas

por la serotonina y agentes muscarínicos *in vitro* e incluso *in vivo* (en un modelo de asma murino) y con una eficacia mayor que la del isoproterenol¹⁷.

Está todavía por aclarar qué mecanismos explican la relajación muscular. Se han propuesto dos alternativas (Figura 2)17,18. La planteada por Deshpande et al. sugiere que el aumento de los niveles intracelulares de Ca²⁺ desde el retículo sarcoplásmico, tras la activación de la vía fosfolipasa Cb-inositol trifosfato (según los postulados clásicos, determinante de contracción), sería focal y activaría canales de K+ dependientes de Ca2+, ocasionando la salida al espacio extracelular de K⁺ e hiperpolarización y relajación¹⁷. En cambio, el modelo defendido por Zhang et al. formula que el estímulo del TASR2 causaría únicamente un incremento de Ca2+ intracitoplásmico pequeño y generalizado. Para ellos, lo que ocurre es un bloqueo directo de los canales de Ca2+ de tipo L causado por la proteína G e independiente de la fosfolipasa Cb. La inhibición del influjo de Ca²⁺ desde el exterior del MLVA provocaría una inhibición de la contracción y, consecuentemente, relajación¹⁸.

Figura 2. Mecanismos propuestos por Deshpande et al. y Zangh et al. para explicar cómo el aumento de los niveles de Ca²⁺ libre intracitoplásmico ocasiona la relajación del músculo liso de la vía aérea inducida por sustancias amargas (véase texto). Basado en las referencias 17 y 18



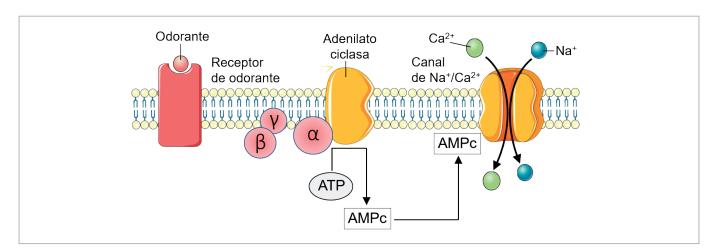
Los trabajos posteriores $^{19-23}$ han ratificado lo nuclear de los hallazgos preliminares de Deshpande et al. 17 , indicando, además: a) que posiblemente los efectos descritos estén mediados en buena medida por los TASR2 14, 10 y 5; y b) que la respuesta broncorrelajadora de los TASR2 se mantiene aun cuando se produzca la desensibilización del receptor adrenérgico β_2 , si bien hay una cierta pérdida de eficacia con su exposición repetida. De todos modos, conviene señalar que la relación TASR2 – adrenoceptor β_2 resulta bastante compleja, y con interacciones *crosstalk* entre ambos tipos de receptores pendientes de clarificar con precisión 24 .

A la vista de lo hasta ahora expuesto, y asumiendo que estamos moviéndonos todavía en el terreno de la pura experimentación, compartimos el planteamiento global de Liggett cuando afirma al respecto (y cito textualmente) que "TAS2Rs expressed on ASM have a promising pharmacologic profile as novel bronchodilators for treating obstructive lung disease. TAS2R agonists relax airway smooth muscle by mechanisms that are distinctly different than those of the \beta-agonists, thus they are not 'look alike' drugs. This would expand the potential armamentarium of drugs for treatment of asthma. There are tens of thousands of known bitter compounds that are TAS2R agonists including natural compounds, derivatives of natural compounds, and synthetic agents used in treating other diseases. This presents an ideal setting for high-throughput screening and medicinal chemistry to provide new compounds for human studies"25. Los datos futuros darán la respuesta definitiva, teniendo asimismo presente que: a) los TASR2 se encuentran sobreexpresados en los linfocitos de los asmáticos graves²⁶; b) algunos poliformismos del TAS2R14 (815T>C) parecen predecir el grado de control y la respuesta terapéutica en el asma²⁷; c) los TAS2R intervienen en la respuesta inmune innata de la vía aérea superior²⁸ y modulan a la baja la liberación de IgE en los mastocitos²⁹; y d) la cloroquina y la quinina inhiben in vitro la hipertrofia e hiperplasia del MLVA de sujetos sanos o asmáticos inducidas por agentes mitogénicos (factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento epidérmico...)³⁰.

Receptores a odorantes en el MLVA

El olfato es el sentido encargado de detectar y procesar los olores³¹. El estímulo son las partículas aromáticas u odoríferas desprendidas de los compuestos volátiles transportados por el aire³¹. La clasificación de los olores no está tan clara como la de las cualidades gustativas, y categorizar los olores dentro de una serie de olores primarios no ha resultado tarea fácil. La clasificación actual establece diez olores primarios: madera/resina, fragante/ floral, frutal (sin incluir los cítricos), químico, mentolado/refrescante, dulce, quemado/ahumado, cítrico y dos tipos de olores nauseabundos (acre y putrefacto)³². La percepción olfatoria se inicia con la llegada de las moléculas olorosas hasta el tapiz de moco que reviste el epitelio olfatorio³¹. Dicho epitelio consta de células de sostén, células madre basales y neuronas bipolares. Cada neurona sensorial tiene una dendrita proyectada hacia la cavidad nasal, donde termina en una protuberancia con cilios, y es su membrana la que contiene las proteínas receptoras (receptores para odorantes o RO), a las que se unen las moléculas odorantes³¹. Los RO, de los que hay descritas 388 variantes, codificadas por más de 450 genes en el genoma humano⁵, son GPCR de la familia rodopsina, y su activación abre canales iónicos en la membrana citoplásmica que permiten la difusión hacia adentro de Na⁺ y Ca²⁺, despolariza la neurona y genera la producción de potenciales de acción (véase Figura 3)33. La conducción de la señal eléctrica se realiza a través del axón no mielinizado, que se proyecta a través de los agujeros en la placa cribiforme del etmoides dirigiéndose al bulbo olfatorio, donde hace sinapsis con neuronas ubicadas en estructuras esféricas: los glomérulos. Estos envían axones empleando los tractos olfatorios laterales hacia muchas regiones del cerebro en los lóbulos frontal y temporal medial, que comprenden la corteza olfatoria primaria³¹.

Figura 3. Despolarización de una neurona olfatoria por moléculas odorantes. Tras la unión de la molécula odorante a su receptor (una proteína G), la subunidad α de este activa la enzima adenilato ciclasa, que cataliza la producción de AMPc. El AMPc actúa como segundo mensajero y abre canales catiónicos en la membrana citoplásmica que permiten la difusión de Na $^{+}$ y Ca $^{2+}$ al interior de la célula, despolarizándola y generando potenciales de acción



Pues bien, al igual que sucede con los TASR2, se han identificado RO en tejidos no quimiosensibles, y la Figura 4 recoge las funciones más notables de dichos RO33-35. Que sepamos, la descripción inicial de RO en territorio pulmonar humano se debe a Gu et al., quienes localizan células neuroendocrinas, no aisladas con anterioridad, inmersas en el epitelio bronquial y en contacto con la luz de la vía aérea³⁶. La membrana citoplásmica de estas células particulares contiene diferentes miembros de la familia de los RO, que in vitro reaccionan ante compuestos químicos volátiles liberando serotonina y péptido relacionado con el gen de la calcitonina³⁶. En su opinión, estas células neuroendocrinas y los RO (cuyo número aumenta en los cultivos de tejidos provenientes de sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica) podrían explicar la respuesta de disconfort respiratorio excesivo a agentes volátiles, aparentemente inocuos, que se observa en pacientes con patología bronquial, v. gr. asma (Figura 5)³⁶.

En fecha reciente, de nuevo el grupo de Liggett da un paso más al comunicar RO en el mismo MLVA humano obtenidos de individuos sanos y asmáticos³⁷. El RO prominente fue el 51E2, que responde frente a los ácidos grasos de cadena corta acetato y propionato (productos metabólicos procedentes de la fermentación bacteriana anaeróbica), enlenteciendo la tasa de remodelado citoesquelético y proliferación, sin modificar el grado de contracción y el tono muscular. Para los autores, el hallazgo abre perspectivas sobre las relaciones existentes entre pulmón y microbiota (intestinal y/o pulmonar)³⁷.

Finalmente, un estudio publicado hace solo unos meses nos aporta datos adicionales de interés: la activación de la isoforma ID2 de los RO incrementa la contractilidad del MLVA e induce en él la liberación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos e interleucina 8³⁸. En ambos casos se trata de trabajos preliminares a los que, a buen seguro, seguirán otros que permitirán perfilar al detalle la importancia y el significado de estos receptores en la salud y en la enfermedad respiratorias.

Figura 4. Papeles destacados de los receptores a odorantes (RO) expresados en tejidos no olfatorios. Modificada de la referencia 34

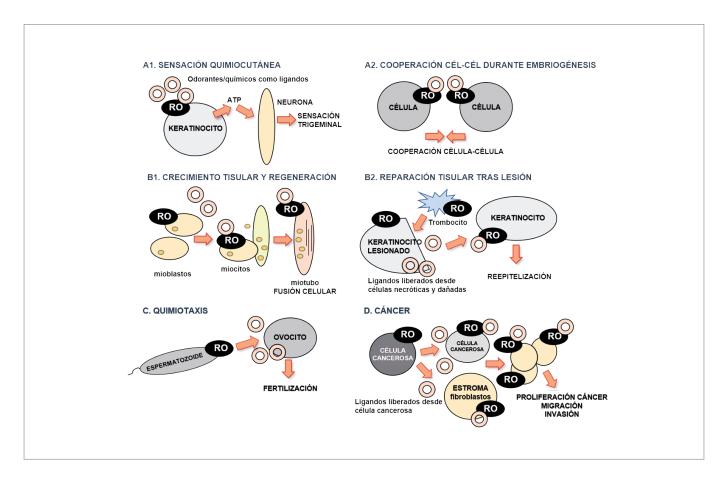
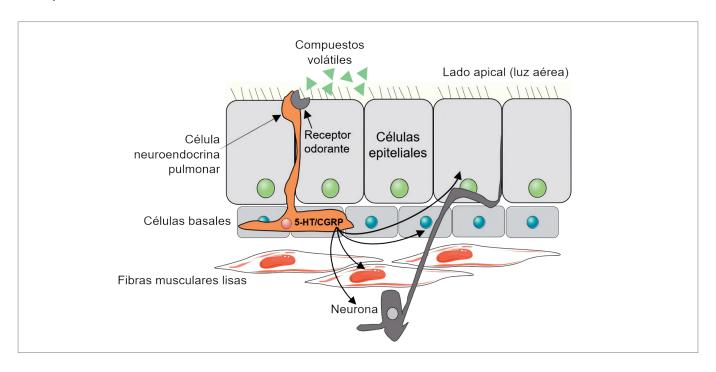


Figura 5. Modelo propuesto por Gu et al., según el cual la estimulación por compuestos volátiles de los receptores a odorantes (localizados en ciertas células neuroendocrinas pulmonares) afectaría la mucosa de la vía aérea y el músculo liso correspondiente. Basada en la referencia 36



5-HT: serotonina; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Bibliografía

- 1. Perpiñá Tordera M. Mecanismos patogénicos en el asma. Med Clin Monogr (Barc). 2002;3 Supl 1:6–13.
- 2. Hershenson MB, Brown M, Camoretti-Mercado B, Solway J. Airway smooth muscle in asthma. Annu Rev Pathol. 2008;3:523–55.
- Billington CK, Penn RB. Signaling and regulation of G protein-coupled receptors in airway smooth muscle. Respir Res. 2003;4:2.
- Lagerström MC, Schiöth HB. Structural diversity of G protein-coupled receptors and significance for drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2008;7:339–57.
- Stevens RC, Cherezov V, Katritch V, Abagyan R, Kuhn P, Rosen H, et al. The GPCR network: a large-scale collaboration to determine human GPCR structure and function. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:21–34.
- 6. Fredriksson R, Lagerström MC, Lundin LG, Schiöth HB. The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. Mol Pharmacol. 2003;63:1256–72
- 7. Wise A, Gearing K, Rees S. Target validation of G-protein coupled receptors. Drug Discov Today. 2002;7:235–46.

- 8. Nambi P, Aynar N. G protein-coupled receptors in drug discovery. Assay Drug Dev Technol. 2003;1:305–10.
- 9. Chaudhari N, Roper SD. The cell biology of taste. J Cell Biol. 2010;190:285–96.
- Fuentes A, Fresno MJ, Santander H, Valenzuela S, Gutiérrez MF, Miralles R. Sensopercepción gustativa: una revisión. Int J Odontostomat. 2010;4:161–8.
- 11. Morales Puebla J, Mingo Sánchez EM, Caro García MA. Fisiología del gusto. En: Libro virtual de formación en ORL (SEORL), 2015. http://seorl.net/libro-virtual/.
- 12. Behrens M, Meyerhof W. Bitter taste receptors and human bitter taste perception. Cell Mol Life Sci. 2006;63:1501–9.
- 13. Clark AA, Liggett SB, Munger SD. Extraoral bitter taste receptors as mediators of off-target drug effects. FASEB J. 2012;26:4827–31.
- 14. Avau B, Depoortere I. The bitter truth about bitter taste receptors: beyond sensing bitter in the oral cavity. Acta Physiol (Oxf). 2016;216:407–20.
- 15. Lu P, Zhang CH, Lifshitz LM, ZhuGe R. Extraoral bitter taste receptors in health and disease. J Gen Phisiol. 2017;149:181–97.
- 16. Einstein R, Jordan H, Zhou W, Brenner M, Moses EG, Liggett SB. Alternative splicing of the G protein–coupled receptor superfamily in human airway smooth muscle diversifies the complement of receptors. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:5230–5.

- 17. Deshpande DA, Wang WCH, McIlmoyle EL, Robinett KS, Schillinger RM, An SS, et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. Nat Med. 2010;16:1299–304.
- 18. Zhang CH, Lifshitz LM, Uy KF, Ikebe M, Fogarty KE, ZhuGe R. The cellular and molecular basis of bitter tastant-induced bronchodilation. PLoS Biol. 2013;11:e1001501.
- 19. Deshpande DA, Robinett KS, Wang WC, Sham JS, An SS, Liggett SB. Bronchodilator activity of bitter tastants in human tissue. Nat Med. 2011;17:776.
- 20. Belvisi MG, Dale N, Birrell MA, Canning BJ. Bronchodilator activity of bitter tastants in human tissue. Nat Med. 2011;17:776–8.
- 21. Robinett KS, Deshpande DA, Malone MM, Liggett SB. Agonist-promoted homologous desensitization of human airway smooth muscle bitter taste receptors. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011;45:1069–74.
- 22. Pulkkinen V, Manson ML, Säfholm J, Adner M, Dhalén SE. The bitter taste receptor (TAS2R) agonists denatonium and chloroquine display distinct patterns of relaxation of the guinea pig trachea. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012;303:L956–66.
- 23. Robinett KS, Koziol-White CJ, Akoluk A, An SS, Panettieri RA, Liggett SB. Bitter taste receptor function in asthmatic and nonasthmatic human airway smooth muscle cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2014;50:678–83
- 24. Kim D, Pauer SH, Yong HM, An SS, Liggett SB. β_2 -adrenergic receptors chaperone trapped bitter taste receptor 14 to the cell surface as a heterodimer and exert unidirectional desensitization of taste receptor function. J Biol Chem. 2016;291:17616–28.
- 25. Liggett SB. Bitter taste receptors in the wrong place: novel airway smooth muscle targets for treating asthma. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2014;125:64–74.
- 26. Orsmark-Pietras C, James A, Konradsen JR, Nordlund B, Söderhäll C, Pulkkinen V, et al. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. Eur Respir J. 2013;42:65–78.
- 27. Yoon SY, Shin ES, Park SY, Kim S, Kwon HS, Cho YS, et al. Association between polymorphisms in bitter taste receptor genes and clinical features in korean asthmatics. Respiration. 2016;91:141–50.
- 28. Lee RJ, Kofonow JM, Rosen PL, Siebert AB, Chen B, Doghramji L, et al. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity. J Clin Invest. 2014;124:1393–405.
- Elkoff M, Choi JH, James A, Dahlén B, Nilsson G, Dahlén SV. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgEdependent mast cell activation. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:475–8.

- 30. Sharma P, Panebra A, Pera T, Tiegs BC, Hershfeld A, Kenyon LC, et al. Antimitogenic effect of bitter taste receptor agonists on airway smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016;310:L365–L76.
- 31. Martínez Ruiz-Coello A, Ibáñez Mayayo A, Pinilla Urraca MT. Fisiología de la nariz y de los senos paranasales. Mecanismos de la olfacción. En: Libro virtual de formación en ORL (SEORL), 2015. http://seorl.net/libro-virtual/.
- 32. Castro JB, Ramanathan A, Chennubhotla CS. Categorical dimensions of human odor descriptor space revealed by nonnegative matrix factorization. PLoS One. 2013;8:e73289.
- 33. Kang N, Koo J. Olfactory receptors in non-chemosensory tissues. BMB Rep. 2012;45:612–22.
- 34. Abaffy T. Human olfactory receptors expression and their role in non-olfactory tissues. A mini-review. J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics. 2015;6:4. http://dx.doi.org/10.4172/2153-0645.1000152.
- 35. Ferrer S, García-Esparcia P, Carmona M, Carro E, Aronica E, Kovacs GC, et al. Olfactory receptors in non-chemosensory organs: The nervous system in health and disease. Front Aging Neurosci. 2016;8:163.
- 36. Gu X, Karp PH, Brody SL, Pierce RA, Welsh MJ, Holtzman MJ, et al. Chemosensory functions for pulmonary neuroendocrine cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2014;50:637–46.
- 37. Aisenberg WH, Huang J, Zhu W, Rajkumar P, Cruz R, Santhanam L, et al. Defining an olfactory receptor function in airway smooth muscle cells. Sci Rep. 2016;6:38231.
- 38. Kalbe B, Knobloch J, Schulz VM, Wecker C, Schlimm M, Scholz P, et al. Olfactory receptors modulate physiological processes in human airway smooth muscle cells. Front Physiol. 2016;7:339.





Educación en el asma. ¿Qué hay de nuevo?

Autor

José María Ignacio García

Especialista en Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Quirón Marbella. Marbella (Málaga), España

Correspondencia

José María Ignacio García Hospital Quirón Marbella

Avda. Severo Ochoa, 22. 29602 Marbella (Málaga), España

Tel.: +34 95 277 42 00. Tel. móvil: +34 645 80 24 33. E-mail: josemariaignacio@gmail.com

Resumen

El asma es una enfermedad compleja que incluye diversos fenotipos. La prevalencia es cada vez mayor, la morbilidad sigue siendo elevada y la calidad de vida de muchos pacientes sigue teniendo limitaciones, a pesar de las mejoras en el tratamiento. Desde hace años disponemos de evidencias que demuestran que los programas educativos estructurados e individualizados que incluyan instrucciones escritas sobre su tratamiento y la forma de actuar ante las descompensaciones son útiles para reducir la morbilidad y el uso de recursos sanitarios en niños y adultos con asma. La complejidad de estos diseños y la necesidad de personal formado y entrenado dificultan la implantación de los mismos en grandes grupos de población. Las intervenciones educativas cortas, recientemente publicadas, demuestran su utilidad para mejorar el grado de control y la morbilidad del paciente con asma. En esta revisión intentamos responder a cómo podríamos simplificar la implantación de los programas educativos para que los beneficios de la educación pudieran llegar a grupos más amplios de población.

El asma es una enfermedad crónica, cada vez más prevalente, con diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas parecidas^{1,2}. Son muchas las razones que pueden justificar la realización de intervenciones educativas en los pacientes con asma: reducir la morbilidad, la mortalidad, los ingresos hospitalarios y las visitas a urgencias¹⁻³. La educación para la salud es algo habitual y cotidiano en nuestra práctica clínica diaria. ¿Conseguimos con ella los resultados que pretendemos? Si tenemos en cuenta que, en la mayoría de los casos, las intervenciones educativas quedan limitadas a la mera transmisión de información, la respuesta es no4. La finalidad de un proceso educativo no es informar; la educación en el asma bronquial intenta, a través de un programa estructurado, generar en el paciente los conocimientos, habilidades y actitudes que le permitan adecuar su estilo de vida a su estado de salud haciéndole tomar un papel activo en el proceso^{3,5,6}. Desde hace años, disponemos de evidencias que demuestran que los programas educativos estructurados e individualizados que incluyan instrucciones escritas sobre el tratamiento y la forma de actuar ante las descompensaciones son útiles para reducir la morbilidad y el uso de recursos sanitarios en niños y adultos con asma^{4,5,8}. Todas las guías de práctica clínica están de acuerdo en que la educación es una herramienta fundamental para alcanzar el control y que un programa educativo estructurado debería disponer de una guía de contenidos en la que se indique cuáles son las enseñanzas y habilidades que el paciente precisa conocer y manejar (Tabla 1) y una guía metodológica en la que se describa cómo el profesional debe educar⁶ (Tabla 2). Educar es un proceso que requiere una motivación y una preparación específicas de los profesionales, los cuales deben poseer un conocimiento y un dominio de las distintas estrategias para poder implantar los programas^{4,5}. La complejidad de estos diseños y la necesidad de personal formado y entrenado dificultan la implantación de los programas en grandes grupos de población⁷⁻¹⁰.

Tabla 1. Guía de contenidos para la educación del paciente con asma

Información general sobre el asma y su tratamiento.

Medidas de control ambiental –reconocimiento de desencadenantes y forma de evitarlos–.

Uso correcto de los inhaladores.

Información sobre el uso y la utilidad de los medicamentos.

Información sobre el manejo, uso y utilidad de los medidores de flujo espiratorio máximo (FEM).

Información sobre cómo controlar las descompensaciones del asma en el domicilio (plan de acción).

Información sobre cuándo acudir a consultar con su médico, las urgencias de hospital o el centro de salud.

Tabla 2. Entrenamiento en habilidades

Procesos implicados	Objetivo
Instrucción	Informar
Modelado	Demostrar
Ensayo de conducta	Practicar
Retroalimentación – refuerzo	Moldear – motivar
Generalización	Mantener

El objetivo de esta revisión sería intentar responder a las preguntas "¿Qué hay de nuevo en esta área?" y "¿Cómo se podría facilitar la implantación de los programas educativos en asma?".

En relación con la educación de los profesionales, la revisión de la literatura nos sugiere que los seminarios estructurados impartidos a profesionales implicados en el control de la enfermedad (médicos, enfermeros, educadores para la salud) mejoran significativamente el nivel de sus conocimientos en el manejo de guías y el tratamiento y la aplicación de programas educativos en asma a corto plazo¹⁰. También disponemos de evidencia, procedente de estudios multicéntricos controlados (programa PACE –Physician Asthma Care Education–), del efecto beneficioso de estas intervenciones educativas para mejorar los síntomas y reducir la morbilidad en los pacientes con asma. Se podría concluir diciendo que la educación de los profesionales que imparten programas educativos tiene un impacto positivo en reducir los síntomas y la morbilidad de los pacientes con asma⁹⁻¹¹.

La siguiente pregunta que habría que responder es "¿Qué profesionales deberían educar?". A esta pregunta, la revisión de la literatura no aporta una respuesta concluyente. El estudio de Levy et al. muestra beneficios en síntomas, usos de recursos y función pulmonar en los pacientes que acuden a unidades de enfermería especializadas en asma¹¹. El estudio ELECTRA, que

es una intervención educativa estructurada dirigida a formar enfermeras especializadas en asma y medir el impacto en el tiempo en los pacientes con asma que acuden a estas unidades, muestra beneficios parciales, detectándose una disminución significativa en la utilización de recursos sanitarios urgentes en los asmáticos de un área deprimida del este de Londres; sin embargo, estos beneficios no se detectaron en determinados grupos étnicos¹². Otro estudio compara los resultados conseguidos por enfermeras de atención primaria con personal paramédico (madres de niños asmáticos, pacientes con asma, cuidadores de asmáticos -personas todas ellas sensibilizadas por el asma y a las que se instruye en la implantación de estos programas-); el estudio demuestra que los resultados fueron favorables en los dos grupos, sin detectarse diferencias significativas entre los logros conseguidos por las enfermeras y los paramédicos¹³. Podríamos concluir diciendo que no existe, por el momento, evidencia sobre la mejor forma de llevar a cabo la educación, aunque parece claro que cualquier unidad de educación con enfermeras especializadas, médicos, educadores para la salud e, incluso, grupos de paramédicos, que no tengan personal adecuadamente entrenado y no cuenten con el apoyo de los diferentes estamentos y de los profesionales implicados en el mantenimiento de la enfermedad van a tener serios problemas para lograr cumplir los objetivos que se pretenden con la educación. Por todo lo anteriormente expuesto parece muy claro que hay que implantar programas educativos, que estos son complejos y que es imprescindible formar a los profesionales que los implantan para conseguir los logros que se pretenden.

Para que los programas educativos puedan llegar a grupos más amplios de población necesitamos simplificarlos, y para ello necesitamos saber, de entre todas las enseñanzas que el paciente debe aprender, cuáles son las prioritarias. En este apartado, en los últimos años se han publicado diferentes trabajos, con intervenciones educativas cortas y resultados diversos; los estudios de evidencia publicados no fueron concluyentes, por tratarse de diseños con metodología y objetivos diversos de los que resulta complicado sacar conclusiones¹⁴⁻¹⁶. Recientemente, en nuestro medio, el estudio ASMACAP II mide, a los 6 meses, el impacto de dos intervenciones educativas cortas de 5 minutos (la primera intervención educativa se realiza al inicio del estudio, y la segunda a los 3 meses, midiéndose los resultados del impacto de la intervención a los 8 meses). El educador explica al paciente una intervención educativa corta que consta de los siguientes apartados: 1) El asma como enfermedad bronquial de tipo inflamatorio, que puede acompañarse de broncoespasmo e hipersecreción; 2) Cuáles son los fármacos utilizados en el asma y dónde actúan; 3) Lista de sustancias proinflamatorias de la mucosa bronquial; 4) Esquema/plan de tratamiento y plan de modificación en caso de exacerbación (broncodilatadores a demanda y, si es preciso, corticoides orales); y 5) Técnica de administración de los diferentes dispositivos para la inhalación de los fármacos¹⁷. Este estudio demuestra la utilidad de dos intervenciones educativas cortas, de 5 minutos, para reducir el número de visitas urgentes por asma al médico de familia, a urgencias de atención primaria y a urgencias hospitalarias (p < 0,001), así como el absentismo laboral (p < 0.03) y la incapacidad del paciente para trabajar en casa o en sus labores cotidianas (p < 0.02).

En esta misma línea de trabajo se publicó recientemente el estudio PROMETHEUS¹⁸, un estudio multicéntrico y controlado, con una duración de 12 meses, que mide el impacto de una intervención educativa, corta y repetida, para mejorar el control y la calidad de vida en pacientes adultos con asma. Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron pacientes con asma persistente de leve a moderada no controlada (ACT < 20), visitados por sus médicos cada 3 meses, en un total de cuatro visitas; a diferencia de otras experiencias, el estudio PROMETHEUS aleatoriza pacientes comparando la intervención educativa, corta y repetida, con un grupo de control, pacientes que no son educados y son tratados siguiendo la práctica clínica habitual y un tercer grupo de pacientes que, cumpliendo los mismos criterios de inclusión, acuden a unidades de educación estructuradas y acreditadas (gold standard de la educación según los estudios de evidencia). ¿Cómo definió el estudio PROMETHEUS la intervención educativa corta? Este estudio incluye, en su programa educativo, tres componentes: 1) Información básica sobre asma; 2) Plan de acción corto y personalizado; y 3) Enseñanza y entrenamiento en el uso correcto de los inhaladores. En relación con la información básica sobre asma en la visita 1, se entregó a los pacientes una copia impresa de la Guía GEMA para pacientes¹⁹. La información básica incluyó, en todas las visitas, las siguientes cinco recomendaciones: 1) Lo mejor para prevenir la exacerbación es tomar la medicación a diario y a la dosis prescrita; 2) No fumar y no permitir que otras personas fumen a su alrededor; 3) Si el asma se descontrola, use su plan de acción personalizado y, en caso de que lo precise, contacte con su médico; 4) No tome aspirina ni derivados, porque pueden ayudar a que su asma se descontrole; y 5) En caso de que sufra algún tipo de alergia (polvo, epitelios de animales, hongos o pólenes), intente evitar los alérgenos. A los pacientes con alergias se les entregó un documento escrito con recomendaciones para evitar la inhalación de los alérgenos a los que son alérgicos. Un plan de acción escrito fue diseñado de forma individualizada para cada paciente, siguiendo las recomendaciones de la Guía GEMA. El escalón 1 fue instruir al paciente en triplicar la dosis de esteroides inhalados que recibían normalmente y en usar medicación de rescate, de tipo salbutamol (dos inhalaciones cada 6-8 horas) para controlar sus síntomas durante un período de 5-10 días. En caso de que no mejore, hay que pasar al escalón 2 de la exacerbación, que consiste en tomar una pauta corta de esteroides (prednisona 30 mg) durante un período de 5-10 días (Tabla 3). En cada visita, el plan de actuación era chequeado y reforzado el plan de actuación ante una exacerbación del paciente. En la visita 1, los pacientes fueron entrenados con placebo con el dispositivo que a diario debían utilizar; en visitas posteriores, la técnica inhalatoria era verificada y los errores detectados eran corregidos. El programa educativo fue implantado por el educador, enfermero o médico de una forma personalizada e individualizada con cada paciente. El personal educador fue entrenado por medio de un curso online basado en las recomendaciones GEMA para el educador²⁰, y asistió físicamente a un curso de un día en el que se le explicó la metodología del estudio

y se le suministró el material y los dispositivos que debía utilizar durante la intervención educativa. En la primera visita, el tiempo empleado en la intervención educativa fue de 10,7 minutos de promedio (+/-3,8) y, en las siguientes visitas, de 6,4 minutos (+/- 2,3). La intervención educativa en el grupo (que hemos llamado programa educativo estructurado tipo Gold Standard) se realiza siguiendo las instrucciones descritas en los estudios de evidencia^{3,6}. Los resultados del estudio PROMETHEUS muestran que el grado de control del asma, medido por la puntuación del cuestionario ACT, mejora significativamente con relación al grupo de control en los dos grupos de pacientes educados (p = 0,42); los resultados se mantienen a los 12 meses, aunque la curva se aplana en los tres grupos en las visitas 3 y 4. También se detectó, en los dos grupos de pacientes educados con relación al grupo de control, una disminución en el número de exacerbaciones (p < 0,003) y en el de visitas no programadas con sus médicos (p = 0,001). La puntuación en el cuestionario de calidad de vida (mini-AQLQ) mejoró en todos los grupos; cuando se comparan los dos grupos educados con el grupo de control, la mejoría alcanza niveles de significación (p = 0,019). Podríamos concluir diciendo que el estudio PROMETHEUS es un estudio multicéntrico, controlado, con una muestra amplia de pacientes, que demuestra que una intervención educativa, corta y repetida, es una herramienta eficaz y efectiva para mejorar el grado de control del asma, disminuir las exacerbaciones y las visitas no programadas por agudización de asma y mejorar la calidad de vida del paciente con asma¹⁸.

Los datos recientemente publicados por el estudio PRO-METHEUS¹⁸, así como por el estudio ASMACAP II en 2014¹⁷, aportan resultados, hasta el momento no conocidos, con nivel de evidencia alto; se trata de estudios multicéntricos, prospectivos y controlados que incluyen un número suficiente de pacientes para demostrar la utilidad de las intervenciones educativas, cortas y repetidas, en los pacientes con asma. El estudio PROMETHEUS demuestra la utilidad de la intervención para mejorar el grado de control del asma y la calidad de vida del paciente y responde a cómo podemos simplificar la implantación de los programas y acortar los tiempos de implantación para que los beneficios de estas intervenciones cortas puedan aplicarse y llegar a un grupo más amplio de población.

Tabla 3. Miniplán de acción del estudio PROMETHEUS

Si en las últimas 24 horas su asma ha empeorado debido a la presencia de:

- Disnea o pitos en más de dos ocasiones, o
- Disnea o pitos en la última noche, o
- Necesidad de usar salbutamol más de tres veces.

Incrementar tratamiento de la siguiente forma:

- 1. Incrementar y mantener durante días.
- Si no mejora, iniciar (prednisona) 30 mg (una tableta diaria) y mantener tratamiento durante días (máximo 10 días).
- 3. Si no mejora, contactar con su médico.

¿Cómo deberíamos planificar en el futuro la educación en el paciente con asma? ¿Qué deberíamos hacer ante estas nuevas evidencias? La respuesta podría ser que la intervención educativa corta se debería aplicar a todos los pacientes con asma, dado que es fácil de aplicar, se necesita poco tiempo, al personal se le entrena fácilmente y ha demostrado ser eficaz y efectiva para mejorar el grado de control del asma y la calidad de vida en un porcentaje importante de pacientes. También parece claro que, en el caso de que esta intervención educativa corta falle y el paciente no controle adecuadamente su enfermedad, sería el momento de remitir al paciente a una unidad de educación de asma especializada, para que los expertos en programas educativos estructurados intenten tipificar y resolver las causas que dificultan el mal control de la enfermedad.

Podríamos concluir diciendo que no cabe duda de que la educación juega un papel primordial en el control del paciente asmático, que la educación de los profesionales que imparten los programas es muy importante para mejorar los síntomas y la morbilidad de los pacientes y que las intervenciones educativas cortas, recientemente publicadas, ayudan a responder a cómo deberíamos optimizar la metodología educativa y los tiempos para que los programas educativos y los beneficios de la educación puedan llegar a grandes grupos de población.

Bibliografía

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014. NHLBI/ WHO Workshop Report 2016. Available from: http:// ginasthma.org/gina-reports.
- 2. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. 2015. www.gemasma.com.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003;1:CD001117.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2002;2:CD001005.
- Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003;1:CD000326.
- 6. Creer TL, Backial M, Burns KL, Leung P, Marion RJ, Miklich DR, et al. Living with Asthma. I. Genesis and development of a self-management program for childhood asthma. J Asthma. 1988;25:335–62.
- 7. Muchão FP, Perín SL, Rodrigues JC, Leone C, Silva Filho LV. [Evaluation of the knowledge of health professionals at a pediatric hospital regarding the use of metered-dose inhalers]. J Bras Pneumol. 2008;34:4–12.

- 8. Clark NM, Gong M, Schork MA, Kaciroti N, Evans D, Roloff D, et al. Long-term effects of asthma education for physicians on patient satisfaction and use of health services. Eur Respir J. 2000;16:15–21.
- 9. Drakeford PA, Davis AM, Van Asperen PP. Evaluation of a paediatric asthma education package for health professionals. J Paediatr Child Health. 2007;43:342–52.
- 10. Clark NM, Cabana M, Kaciroti N, Gong M, Sleeman K. Long-term outcomes of physician peer teaching. Clin Pediatr (Phila). 2008;47:883–90.
- 11. Levy ML, Robb M, Allen J, Doherty C, Bland JM, Winter RJ. A randomized controlled evaluation of specialist nurse education following accident and emergency department attendance for acute asthma. Respir Med. 2000;94:900–8.
- 12. Griffiths C, Foster G, Barnes N, Eldridge S, Tate H, Begum S, et al. Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthma care in a deprived multiethnic area: the east London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). BMJ. 2004;328:144–52.
- 13. Partridge MR, Caress AL, Brown C, Hennings J, Luker K, Woodcock A, et al. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? Thorax. 2008;63:778–83.
- 14. Dalcin Pde T, Grutcki DM, Laporte PP, Lima PB, Viana VP, Konzen GL, et al. Impact of a short-term educational intervention on adherence to asthma treatment and on asthma control. J Bras Pneumol. 2011;37:19–27.
- 15. Mancuso CA, Peterson MG, Gaeta TJ, Fernández JL, Birkhahn RH, Melniker LA, et al. A randomized controlled trial of self-management education for asthma patients in the emergency department. Ann Emerg Med. 2011;57:603–12.
- 16. Morell F, Genover T, Reyes L, Benaque E, Roger À, Ferrer J. La población de asmáticos ambulatorios y su control tras adaptar el tratamiento a las recomendaciones internacionales (ASMACAP I). Arch Bronconeumol. 2007;43:29–35.
- 17. Morell F, Ojanguren I, Cordovilla R, Urrutia I, Agüero R, Guerra J, et al.; ASMACAP Study Group. Two short interventions to reduce health care requirements in asthma patients. A multicentre controlled study (ASTHMACAP II). Med Clin (Barc). 2014;142:348–54.
- 18. Plaza V, Peiró M, Torrejón M, Fletcher M, López-Viña A, Ignacio JM, et al.; PROMETHEUS Study Group. A repeated short educational intervention improves asthma control and quality of life. Eur Respir J. 2015;46:1298–307.
- 19. Plaza V. Guía de asma para pacientes. GEMA Pacientes. Madrid, Luzán 5, 2011.
- 20. Plaza V (ed.). Manual del educador en asma. GEMA Educadores. Madrid, Luzán 5, 2010.





Adherencia al tratamiento en asma. Situación actual

Autores

Carlos Melero Moreno^a, Néstor Rodríguez Meleán^a, Rocío Díaz Campos^{a,b}

a Instituto de Investigación i+12. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España b Servicio de Neumología. Instituto de Investigación i+12. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

Correspondencia

Néstor Rodríguez Meleán Hospital Universitario 12 de Octubre Avenida de Córdoba s/n. Edificio de Actividades Ambulatorias. Planta 4ª, Bloque C, Unidad de Asma Grave. 28041 Madrid, España Tel.: 662 12 96 50. E-mail: nestorIrm@hotmail.com

Resumen

El término *adherencia*, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), significa el grado en que el comportamiento de una persona —tomar el medicamento, seguir una dieta o ejecutar cambios de estilo de vida— se corresponde con las recomendaciones acordadas con un técnico de asistencia sanitaria. La pobre adhesión terapéutica representa un problema de salud pública, ya que se comunica que tan solo el 50% de los pacientes con enfermedades crónicas tienen un adecuado cumplimiento, cifras que se incrementan cuando se analizan enfermedades respiratorias que precisan de un tratamiento inhalado, como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lo que repercute sobre la calidad de vida e incrementa el gasto sanitario. De los hechos expuestos se desprende la necesidad de disponer en la práctica clínica habitual de instrumentos para reconocer, cuantificar y seguir la evolución en el tiempo de la adherencia en cada paciente, con el objetivo de establecer las intervenciones oportunas en cada caso.

Introducción

La adherencia al tratamiento (AT) es de gran importancia para el manejo eficiente de múltiples enfermedades. La ausencia de una adecuada adherencia representa un problema de salud pública, ya que se comunica que tan solo el 50% de los pacientes con enfermedades crónicas tiene un adecuado cumplimiento terapéutico, cifras que se incrementan cuando se analizan enfermedades respiratorias que precisan de un tratamiento inhalado, como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lo que repercute en el estado de salud, la calidad de vida y el incremento, de forma directa o indirecta, del gasto sanitario $^{1-3}$. En el asma se ha constatado que una pobre adherencia está relacionada con un incremento en el número de exacerbaciones anuales e ingresos hospitalarios, un aumento del riesgo de mortalidad, un mayor consumo de agonistas $\beta 2$ de acción corta (SABA) y cambios innecesarios al alza en los escalones terapéuticos 4,5 .

Los factores que intervienen en una inadecuada AT son múltiples y complejos y se relacionan con el paciente, la enfermedad, el propio tratamiento o esquema terapéutico y la relación médico-paciente. Se precisa de una adecuada identificación, cuantificación y seguimiento de la adhesión para poder centralizar los esfuerzos en intervenciones multidisciplinares adecuadas que eliminen las barreras en la AT.

Prevalencia

Son múltiples los estudios en los que se ha intentado medir la prevalencia de la AT en el asma, pero en su mayoría presentan una gran heterogeneidad metodológica, definiciones diferentes de *adherencia* y métodos diferentes de medición, presentando resultados con una variación que va del 30% al 70%⁶. En el año 2015 se realizó una revisión sistemática, presentándose valores muy similares a los descritos previamente⁷ (Tabla 1).

Tabla 1. Actitud de los pacientes hacia inhaladores / terapia inhalada en el estudio REALISE Asia

Control de asma - GINA				
Pacientes que estuvieron de acuerdo con las siguientes frases, n (%)	Todos (n = 2467)	Controlados (n = 440)	Parcialmente controlados (n = 802)	No controlados (n = 1225)
Me siento avergonzado usando mis inhaladores para el asma delante de otros	1162 (52,5)	140 (40,2)	328 (44,5)	694 (62,0)
Encuentro realmente molesto tener que usar mi inhalador	1189 (48,2)	187 (42,5)	363 (45,3)	639 (52,2)
Me siento avergonzado de tener el inhalador para el asma a mi alrededor	1294 (47,1)	177 (31,8)	357 (40,9)	760 (56,7)
Ignoro las indicaciones de mi médico sobre dónde y cuan seguido debo tomar mi medicación (inhalador)	895 (36,3)	101 (23,0)	246 (30,7)	548 (44,7)
Encuentro mi inhalador difícil de usar	766 (31,3)	109 (24,8)	216 (26,9)	441 (36,0)

^{*} GINA, Global Initiative for Asthma. Modificado de Price et al. J Asthma Allergy

Definiciones

El término cumplimiento terapéutico se ha utilizado para definir la medida en que los pacientes siguen las indicaciones médicas, prescripciones y proscripciones8. El término adherencia, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), significa el grado en que el comportamiento de una persona —tomar el medicamento, seguir una dieta o ejecutar cambios de estilo de vida-se corresponde con las recomendaciones acordadas con un técnico de asistencia sanitaria9. La principal diferencia es que la adherencia es consensual: requiere el acuerdo del paciente a las recomendaciones y que participe activamente en su propio cuidado, e involucra una buena comunicación entre paciente y profesional de la salud para conseguir una eficaz práctica clínica^{3,9}. A su vez, la adherencia inadecuada se puede clasificar en intencional, que ocurre cuando el paciente específicamente escoge no tomar la medicación, debido al temor a efectos secundarios, a creencias personales y a la obtención de posibles beneficios si no toma la medicación; y no intencional, que ocurre cuando el paciente olvida tomar la medicación o es incapaz de tomarla adecuadamente. Algunos pacientes pueden incluso presentar más de un tipo de patrón de incumplimiento^{5,10}.

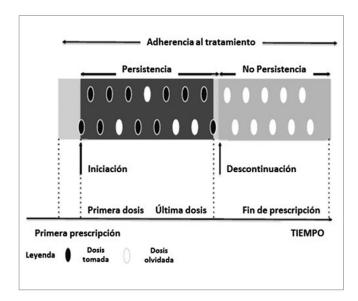
Fases de la adherencia

Con la finalidad de homogeneizar la terminología utilizada en la literatura, para poder realizar una mejor valoración de la AT, Vrijens et al. definen las siguientes fases^{11,12} (Figura 1):

1. **Iniciación** (**Paso A**). Es cuando el paciente toma la primera dosis de la medicación descrita. Esta nunca debe ser asumida por el médico. Puede estar influenciada por la negación del diagnóstico o un diagnóstico impreciso, falta de confianza en

- el personal de salud, miedo al medicamento o difícil acceso a la medicación, así como por la edad (jóvenes), el sexo (mujeres) y la raza (afroamericanos)^{13,14}.
- 2. **Implementación (Paso B).** Es el grado en que el paciente toma la dosis en el tiempo y la pauta prescritos, desde la iniciación hasta la última dosis. Es una descripción longitudinal en el tiempo; puede estar influenciada por sus características individuales (factores del estilo de vida, actitudes, creencias y destreza), así como por la habilidad para crear nuevos hábitos e introducirlos en su rutina¹⁵.
- 3. **Persistencia** (**Paso C**). Es el tiempo que va desde el inicio hasta la descontinuación del medicamento. La descontinuación puede ir seguida de un periodo de no-persistencia, que va hasta el final del periodo de prescripción. Puede estar influenciada por la habilidad para manejar el dispositivo prescrito, por la capacidad para integrar la medicación inhalada con el resto del tratamiento habitual y por la confianza o el temor de utilizar el dispositivo en público^{16,17} (Tabla 1).

Figura 1. Representación de las fases temporales de la adherencia, basado en la taxonomía ABC



Modificado de Vrijens et al. Allergy Clin Immunol Pract

Factores que influyen en la AT

Los factores que intervienen en una inadecuada AT son múltiples y complejos y se relacionan con *el paciente* (características personales y demográficas, estado socioeconómico, empleo, nivel educacional, raza, religión y edad); con *la enfermedad* (ansiedad, depresión, labilidad emocional o cognitiva y de percepción); con la *relación médico-paciente* y con *el propio tratamiento*.

Son múltiples los estudios realizados al respecto, pero su heterogeneidad dificulta identificar con claridad qué factores son los más relevantes. En una revisión sistemática que analiza durante 15 años (2000-2015), los determinantes en el tratamiento inhalado en pacientes asmáticos adultos, y focalizados en su mayoría en la fase de implementación (según Vrijens et al.)¹¹, se concluye que el factor con mayor fuerza de asociación a una adecuada adherencia se corresponde con que los pacientes crean firmemente en la necesidad del tratamiento^{7,18} (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios sobre el nivel de adherencia a corticoides inhalados en adultos con asma

Estudio	Población (n)	Medición de adherencia	Adherencia promedio (%)	Otros hallazgos
Williams et al.	1.064	CMA	46	La escasa adherencia se asoció a la edad joven, la raza afroamericana y el asma leve.
Williams et al.	298	CMA	26	La adherencia mejora con el tiempo y después de una exacerbación.
Williams et al.	176	CMA	50	
Murphy et al.	115	CMA		La adherencia con nivel ≥ 80% se encontró en el 65% de los sujetos. La adherencia fue mejor en tratamientos fijos de combinación en un solo dispositivo de ICS-LABA que en la prescripción por separado.
Gamble et al.	182	CMA		La adherencia con un punto de corte en el 50% se encontró en el 35% de los sujetos, con un 12% que continuaba declarando una buena adherencia dentro de la evidencia de escaso cumplimiento terapéutico.
Bender et al.	5.504	CMA	22	La mayor adherencia observada fue del 26%, y tan solo el 8,8% de los sujetos persistía con ICS al cabo de 1 año.
Hwang et al.	108	MPR		La adherencia fue del 75% en el 23% de los sujetos.
Ulrik et al.	509			Un 67% de los sujetos fueron cumplidores con los ICS, aunque el 86% fueron prescritos basados en la gravedad del asma. El 68% cambió la dosis de ICS sin contactar con su médico de atención primaria.
Apter et al.	50	MDI	63	La escasa adherencia se asoció a una comunicación deficiente con el cuidador sanitario y un menor nivel educacional.

^{*} CMA: medidas continuas a intervalos múltiples; ICS: corticoides inhalados; MDI: inhaladores presurizados de dosis fijas; MPR: relación posesión médica Modificado de Boslev Barnes et al. Respir Care

Métodos para medir la adherencia

De los hechos expuestos se infiere la necesidad de la práctica clínica habitual de reconocer, cuantificar y seguir la evolución en el tiempo de la adherencia en cada paciente, con el objetivo de realizar intervenciones específicas e individualizadas y optimizar la AT. Actualmente se cuenta con varios métodos para realizar una detección y medición de la AT; sin embargo, al tratarse de un aspecto complejo y multifactorial, al que se añaden peculiaridades asociadas a la propia enfermedad, la dificultad técnica en la administración de la medicación inhalada, que requiere colaboración y participación activa del paciente, conduce a que ninguno de los procedimientos disponibles sea descrito como ideal, de manera que aunque las herramientas son diversas la mayoría no cumplen de una manera perfecta, por lo que probablemente lo mejor sería la utilización combinada.

Los métodos para medir el grado de AT pueden dividirse en directos e indirectos (Figura 2).

Figura 2. Resumen de los diferentes métodos para medir la adhesión al tratamiento



Métodos indirectos (juicio clínico, cuestionarios autorreferidos, bases de datos farmacéuticas [BDF], conteo de dosis y peso del recipiente). Son sencillos y baratos. No son objetivos, por lo que identifican principalmente a una parte de los incumplidores; la mayoría no cuantifican, pero sí proporcionan una puntuación en la vida real. De todos ellos tan solo mencionaremos para la práctica clínica cotidiana los cuestionarios autorreferidos y las BDF.

- 1. Cuestionarios autorreferidos. Son fáciles de utilizar y demandan poco tiempo. Sobreestiman la AT en comparación con métodos objetivos^{6,8}. Todos ellos, excepto el Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI)¹⁹, están diseñados o son extrapolados de otras enfermedades, lo que limita en cierta manera su utilidad en la práctica clínica habitual. El TAI identifica la inadecuada adherencia, su graduación, permite valorar el tipo de incumplimiento (errático, deliberado, inconsciente) e incorpora además la valoración de la técnica inhalatoria¹⁹.
- 2. BDF. Permiten calcular la adherencia comparando la prescripción realizada a través de la receta electrónica con la medicación dispensada en las farmacias en un tiempo determinado. Son consideradas como el gold standard para la medición de la fase de persistencia¹². Su principal inconveniente es que no garantiza que el sujeto tome o inhale la medicación^{6,8}.

Métodos directos (dispositivos electrónicos, niveles de fármacos). Se basan en la cuantificación de un fármaco, de sus metabolitos o de una sustancia trazadora en algún fluido biológico (sangre, orina, saliva o piel). Son objetivos, específicos, exactos, fiables, caros, complejos y están limitados a ciertos fármacos. Son útiles en los ensayos clínicos y permiten, además de valorar el cumplimiento, optimizar rangos terapéuticos en determinadas pautas de tratamiento. Es evidente que son métodos perfectos para valorar el cumplimiento; sin embargo, pueden sobreestimarlo y resultar incómodos e invasivos.

1. Dispositivos electrónicos. Son instrumentos que pueden adaptarse a los inhaladores y permiten saber el número de dosis suministradas y la fecha y hora de su aplicación, y en algunos se pueden proporcionar mensajes de recuerdo sobre la toma de la medicación o la técnica inhalatoria, con el objetivo de incrementar la AT. Son considerados el gold standard para medir de manera objetiva la fase de iniciación y de implementación del tratamiento¹². Los datos se pueden descargar en un ordenador y ser analizados posteriormente. Son útiles en el ensayo clínico, aunque en su mayoría no proporcionan información sobre si la dosis fue inhalada o descargada de modo accidental o intencionadamente; son caros y pueden presentar problemas técnicos hasta en un 20% en cuanto al almacenaje de la información, la transmisión de datos y la carga de batería^{20,21}, además de no estar disponibles para la gran variedad de dispositivos inhalados existentes²¹. En la actualidad su uso se podría reservar para pacientes con asma grave con gran consumo de recursos del sistema sanitario^{8,22}, con la finalidad de verificar la AT e implementar las medidas oportunas (Figura 3).

Recientemente se ha creado y validado una nueva herramienta electrónica que, además de las ventajas inherentes a estos dispositivos, valora la técnica inhalatoria y la conjuga con el tiempo de uso (INhaler Compliance Assessment [INCA])²³; se basa en la grabación del audio durante el uso del dispositivo inhalador, pudiendo detectar entre otros errores técnicos un flujo inspiratorio bajo, una baja duración de la inspiración y múltiples inhalaciones para una misma dosis²⁴⁻²⁶.

Figura 3. Dispositivos electrónicos utilizados en la medición de la adherencia terapéutica a la medicación inhalada



2. Niveles de fármacos. Los niveles séricos de prednisolona y cortisol pueden identificar si la medicación se toma regularmente, al producir una supresión endógena completa o parcial de los niveles de cortisol. También se cuenta con la medición sérica de teofilina, aunque este medicamento solo es utilizado por una pequeña cantidad de pacientes^{6,8}.

Recomendaciones para mejorar la adherencia (Tabla 3)

Cualquier intento de mejorar la AT pasa por su identificación, cuantificación, valoración, clasificación y seguimiento, para proporcionar las medidas específicas e individualizadas en cada paciente. Aunque son múltiples las estrategias que pueden mejorar la AT, la mejor en cada caso dependerá del tipo de incumplimiento asociado a los factores que influyen en el paciente.

Tabla 3. Factores asociados al fármaco y al paciente que afectan la AT

Factores que influyen en la adherencia	Intervenciones para mejorar la adherencia
	Factores relacionados con el fármaco
Dificultades con el dispositivo inhalador	Identificar el inhalador apropiado para el paciente. Enseñar su uso y hacer que el paciente reproduzca la técnica
Régimen difícil (ej. 4 veces al día) o múltiples fármacos	Simplificar el régimen según las preferencias del paciente
Miedo sobre efectos secundarios	Entrevistas motivacionales para determinar pros y contras y reducir ambivalencia. Considerar referir a grupos de soporte
Costo de la medicación	Seleccionar el medicamento menos costoso, referir a farmacias con planes de descuento o programas de asistencia farmacéutica
Desacuerdo con la medicación	Reducir exposición a alérgenos o irritantes para reducir síntomas o dosis de medicación. Entrevistas motivacionales para determinar pros y contras y reducir ambivalencia
Farmacias lejanas	Identificar capacidad de recibir la medicación por correo
	Factores relacionados al paciente
Falta de comprensión de las indicaciones	Proveer instrucciones. Valorar alfabetismo. Si es bajo, adaptar estrategias de educación. Explicar fisiopatología y relacionar con el tratamiento, así como con las consecuencias de no cumplirlo. Enseñar la técnica inhalatoria
Insatisfacción con el personal de salud	Hacer que el paciente hable con la persona encargada. Puede ser necesario que el paciente sea visto por otro profesional si la relación no mejora
	Factores relacionados al paciente
Miedos o preocupaciones no manifestadas	Identificar preocupaciones y dirigir cada una. Determinar si tienen fundamento o no. Considerar referir a un grupo de soporte. Puede requerir intervención psicológica si los miedos o preocupaciones persisten
Expectativas inapropiadas	Aclarar expectativas desde una perspectiva médica. Si el paciente espera una mejoría mayor o más rápida, intentar reestablecer las expectativas. Revalorar el rol de la exposición a alérgenos/irritantes
Poca supervisión, entrenamiento o seguimiento	Alentar a supervisar a niños/ancianos. Revisar el uso de la medicación en la consulta. Programar apropiadamente visitas de seguimiento

Factores que influyen en la adherencia	Intervenciones para mejorar la adherencia
Disgusto por la enfermedad o su tratamiento	Identificar la causa de disgusto. Manifestar que el tratamiento puede mejorar la enfermedad. Evaluar ambivalencia sobre el tratamiento y revisar posibles alternativas.
Subestimar la gravedad	Relacionar síntomas con la función pulmonar o realizar pruebas de ejercicio para demostrar la gravedad de la condición.
Factores culturales	Entender que varias culturas tienen conceptos diferentes de desarrollo del asma, factores que producen exacerbaciones y elecciones de tratamiento. Aprovechar a todos los trabajadores de salud para aclarar estos factores.
Preocupaciones sobre estigmatización	Evaluar la reacción del paciente ante el diagnóstico. Comprender las preocupaciones del paciente y referir a grupos de apoyo si estas persisten.
Olvido	Detectar el problema u otras razones por las que olvida tomar la medicación. Considerar asociar el uso de la medicación con actividades habituales. Retirar medicamento para valorar la necesidad actual del mismo.
Actitud hacia la enfermedad	Evaluar la creencia del paciente sobre el asma y su tratamiento. En pacientes que cuestionan el diagnóstico o la eficacia del tratamiento, considerar suspender el tratamiento y monitorizar la función pulmonar en el domicilio.
Factores religiosos	Valorar cómo la creencia religiosa del paciente puede afectar la actitud sobre el diagnóstico y el tratamiento. Hablar con su líder religioso puede ser un soporte para el paciente.

Modificado de Weinstein. J Allergy Clin Immunol

3. Educación y planes educativos. Forman una parte integral del tratamiento de la enfermedad²⁷, ya que proporcionan al paciente los conocimientos y las habilidades necesarias para mejorar la AT²⁸, y en consecuencia facilitar el autocuidado y mejorar el control de la enfermedad. Aunque con resultados heterogéneos de manera general, los planes educativos estructurados con un plan de acción por escrito han mostrado su eficacia al producir un incremento en la adhesión y prevenir las consecuencias del incumplimiento terapéutico²⁹⁻³³ (Tabla 4). Deben ser individualizados y realizarse revisiones de forma repetida y a largo plazo, ya que se ha constatado que la mejoría del cumplimiento disminuye con el tiempo^{29,34}.

Es indispensable que haya una comunicación adecuada entre el personal de salud y el paciente para promover la AT y establecer metas terapéuticas consensuadas, fortaleciendo el compromiso y la responsabilidad del paciente. Siempre debe explicarse por qué se debe usar la medicación inhalada y cómo debe realizarse, simplificar el tratamiento y tener en cuenta que no todos los inhaladores son adecuados para un enfermo y sus preferencias³⁵; debería plantearse el cambio de dispositivo cuando exista un incumplimiento, intencionado o no, y siempre con el acuerdo del paciente.

Tabla 4. Educación en asma. Metaanálisis publicados desde 2000

Autor	N	Objetivos	Resultado principal
Haby	8 estudios Niños	Impacto de la educación en las visitas a urgencias y después de ellas	Sin modificación en las visitas a urgencias ni después
Gibson	11 estudios Adultos > 16 años	Impacto del conocimiento sobre el asma en resultados médicos	Sin mejoría
Gibson (2002)	36 estudios Adultos > 16 años Asma leve-moderada	Impacto de la autogestión (planes de acción escritos, autocontrol y visitas regulares)	Disminución de visitas no programadas
Guevara	32 estudios Niños / adolescentes	Flujo espiratorio pico basado en un plan de acción	Disminución de las visitas a urgencias Disminución de síntomas y mejoría en la función pulmonar
Toelle	7 estudios Niños / adolescentes	Flujo espiratorio de los planes de acción individuales	Sin mejoría

Autor	N	Objetivos	Resultado principal
Smith	57 estudios (21 adultos, 35 niños) Asma grave	Intervenciones psico-educativas	Reducción baja de hospitalizaciones en adultos y niños. Mejoría de síntomas en niños.
Bhogal	4 estudios Niños / Adolescentes	Impacto de planes de acción individualizados (síntomas vs flujo espiratorio pico)	Los síntomas identificados según los planes de acción fueron más eficientes que el flujo espiratorio pico en la disminución de las visitas a urgencias.
Тарр	12 estudios. Adultos	Impacto de la educación en la urgencia y posterior a la visita	Disminución en la tasa de readmisión. Mejoría en el manejo de inhaladores.
Bailey	4 estudios Niños / Adultos	Cultural vs enfoque educativo tradicional	Mejoró el conocimiento. Mejoró el QQL.
Coffman	37 estudios Niños 2-17 años	Atención sanitaria en situaciones de emergencia	Disminuyeron las tasas de hospitalización y visitas a la urgencia. Sin modificación en las visitas programadas.
Server	Niños	Comparar estrategias educativas dirigidas hacia el paciente vs la enfermedad	Estrategias dirigidas hacia el paciente mejoraron el control del asma.

Modificado de Bourdin et al. Clinical & Experimental Allergy

- 4. Herramientas de gestión basadas en internet. Son herramientas creadas en la web que pueden involucrar planes educativos, hojas de recogida de datos clínicos periódicos, planes de autocuidados y planes de acción. Los diferentes estudios que han evaluado esta opción han comunicado resultados variables en relación con una mejoría en síntomas, exacerbaciones y calidad de vida^{36,37}, además de comprobar que su utilización disminuye con el número de accesos a la herramienta, en probable correlación con su utilización y aprendizaje³⁸, que posiblemente sea bidireccional.
- 5. Recuerdos mediante llamadas telefónicas interactivas. Vollmer et al.³⁹ estudiaron los efectos de la información en salud sobre la adherencia a la medicación controladora en sujetos con asma. Se asignaron al azar 8.517 sujetos para recibir atención estándar habitual o llamadas telefónicas interactivas (LLTI) de tres tipos: llamadas de recordatorio de relleno (pacientes con una última recarga en el mes), llamadas de relleno tardío (para aquellos con más de un mes después de su fecha de reabastecimiento) y llamadas de iniciador/reinicio (sujetos con un relleno de la prescripción de ICS en el último mes y ningún registro de otras recargas en los 6 meses anteriores). Cada mes, con los registros médicos de las bases de datos se identificaron los sujetos para cada tipo de llamada. Las LLTI de relleno tardío y de iniciador/reinicio aparte del simple recordatorio incluían preguntas sobre control, adhesión y educación. La adherencia a los ICS aumentó significativamente en los participantes en el grupo de intervención en relación con la atención habitual, aunque la magnitud de la diferencia fue pequeña (Δ = 0,02, IC 95% = 0,01-0,03), además de
- observarse efectos no significativos sobre el uso de la medicación de alivio, la calidad de vida, el control del asma y la tasa de exacerbaciones. En un análisis post hoc limitado al grupo con mensajes detallados dos o más veces (55% de los participantes del grupo de intervención), el efecto se triplicó (0,06 frente a 0,02), apreciándose en el análisis multivariante efectos significativos en la proporción de individuos con un buen control de partida en el grupo de intervención (23% frente a 17% y 10% frente a 7% entre aquellos que no tenían un buen control inicial)(p < 0,007).
- 6. Entrevista de concordancia de la adhesión y entrevista psicoeducativa. Gamble et al.40 evaluaron la prescripción a los ICS en 239 sujetos remitidos al Servicio Regional de Asma de Difícil Control de Irlanda del Norte (el 63% procedente de atención especializada). El objetivo de este estudio fue determinar si la pobre adherencia, cuando se identificó en asma de difícil control, podría mejorarse usando una simple entrevista de concordancia con la adhesión terapéutica y una estrategia de intervención psicoeducativa en asma. En la fase 1, los sujetos no adherentes (83 de 239) se enfrentaron con su mala adherencia en la entrevista de concordancia y se les proporcionó un plan de manejo personal. El 37% inicialmente no adherente mejoró significativamente su adherencia a los ICS después de la entrevista de concordancia, y recibió un menor número de ciclos de corticosteroides orales durante las dos fases de seguimiento de 9 y 6 meses, respectivamente. La fase 2 consistió en un ensayo controlado aleatorizado prospectivo con 20 sujetos con no-adherencia persistente asignados a consultas psicoeducativas (intervención), frente a una

atención estándar. El estudio, aunque con una *n* pequeña, mostró una diferencia significativa en el grupo de intervención en la dosis diaria prescrita de prednisolona de mantenimiento en los sujetos con esteroides orales, conjuntamente con una tendencia hacia una disminución en el número de cursos de rescate de prednisolona oral.

7. **Intervenciones multicomponente.** En una revisión sistemática realizada sobre las intervenciones para mejorar la AT en pacientes de EPOC se han identificado cinco que han resultado efectivas (breve intervención educativa, comprobación y seguimiento de la adhesión, intervenciones multicomponente [educación, plan de acción por escrito, visita domiciliaria y recuerdos telefónicos], educación en farmacias y entrevistas motivacionales). De todas ellas, se encontró que las intervenciones multicomponente son las más eficaces⁴¹. Estos resultados, salvando las diferentes particularidades de cada enfermedad, podrían ser aplicables a los pacientes con asma.

Según el tipo de inadecuada AT se pueden tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1. Para los pacientes con una adherencia errática, las medidas a incorporar incluyen simplificar el tratamiento, asociar la medicación con alguna actividad habitual (como lavarse los dientes) o el uso de dispositivos que recuerden la toma de la medicación (apps para el móvil, dispositivos electrónicos con capacidad de enviar mensajes, llamadas telefónicas de recuerdo o interactivas, SMS...)^{8,29}.
- 2. En los pacientes con una *inadecuada adherencia no intencio- nal* debe utilizarse un lenguaje claro y preciso y realizar técnicas de toma de decisiones consensuadas^{8,29,34}.
- Si se trata de pacientes con una inadecuada adherencia intencional, una posible intervención es realizar entrevistas motivacionales para identificar preocupaciones, creencias y temores⁸.

Conclusiones

- 4. En la práctica clínica habitual se precisa reconocer, cuantificar y seguir la evolución en el tiempo de la AT, y centralizar los esfuerzos en intervenciones multidisciplinarias específicas e individualizadas que eliminen las barreras en la AT.
- El factor con mayor fuerza de asociación a una adecuada adherencia se corresponde con que los pacientes crean firmemente en la necesidad del tratamiento.
- 6. Es necesario en la AT estandarizar definiciones, métodos diagnósticos y aspectos metodológicos en posteriores trabajos, con el objetivo de poder valorar adecuadamente las acciones a implementar.
- 7. No existe ningún procedimiento de medición de adherencia ideal o sin limitaciones, por lo que probablemente lo mejor sería la utilización combinada de los métodos disponibles.
- 8. En la actualidad los nuevos tratamientos biológicos con alto coste económico e indicados en el asma grave hacen im-

prescindible verificar el diagnóstico de asma y la medición y seguimiento de la AT, incluidos métodos objetivos en los pacientes subsidiarios de recibirlos.

Bibliografía

- Van Dulmen S, Sluijs E, Van Dijk L, De Ridder D, Heerdink R, Bensig J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res. 2007;7:55.
- Braido F, Baiardini I, Puggioni F, Garuti S, Pawankar R, Walter Canonica G. Rhinitis: adherence to treatment and new technologies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17:23–7.
- 3. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. Respir Med. 2013;107:1481–90.
- 4. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, Yang SJ, Chen W, Carwford W, et al. Change in asthma control over time: predictors and outcomes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:59–64.
- 5. Lindsay JT, Heaney LG. Non-adherence in difficult asthma and advances in detection. Expert Rev Respir Med. 2013;76:607–14.
- 6. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? Ann Allergy Asthma Immunol. 1997;793:177–85.
- 7. Bårnes CB, Ulrik CS. Asthma and Adherence to Inhaled Corticosteroids: Current Status and Future Perspectives. Respir Care. 2015;60:455–68.
- 8. Weinstein AG. Asthma adherence management for the clinician. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:123–8.
- 9. Rand CS, Bender B, Weinstein AG, Boulet LP, Chaustre I. Asthma Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization. 2003.
- 10. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. Chest. 2006;130 1 Supl 65S–72S.
- 11. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. 2012;73:691–705.
- 12. Vrijens B, Dima AL, Van Ganse E, Van Boven JF, Eakin MN, Foster JM, et al. What We Mean When We Talk About Adherence in Respiratory Medicine. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:802–12.
- 13. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL, et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3:371–84.

- 14. Cole S, Seale C, Griffiths C. 'The blue one takes a battering': why do young adults with asthma overuse bronchodilator inhalers? A qualitative study. BMJ Open. 2013;3:e002247.
- Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. Front Pharmacol. 2013;4:91.
- Price D, David-Wang A, Cho SH, Ho JC, Jeong JW, Liam CK, et al. Time for a new language for asthma control: results from REALISE Asia. J Asthma Allergy. 2015;8:93–103.
- 17. Braido F, Chrystyn H, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Van der Molen T, Dandurand RJ, et al.; Respiratory Effectiveness Group. "Trying, but failing" The role of inhaler technique and mode of delivery in respiratory medication adherence. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:823–32.
- 18. Dima AL, Hernandez G, Cunillera O, Ferrer M, De Bruin M; ASTRO-AB group. Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review of observational data. Eur Respir J. 2015;45:994–1018.
- Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, De Llano LP, et al.; TAI Study Group. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2016;29:142–52.
- 20. Apter AJ, Wang X, Bogen DK, Rand CS, McElligott S, Polsky D, et al. Problem solving to improve adherence and asthma outcomes in urban adults with moderate or severe asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2011;128:516–23.
- 21. Chan AH, Reddel HK, Apter A, Eakin M, Riekert K, Foster JM. Adherence monitoring and e-health: how clinicians and researchers can use technology to promote inhaler adherence for asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:446–54.
- 22. Bender BG. Advancing the science of adherence measurement: implications for the clinician. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:92–3.
- 23. D'Arcy S, MacHale E, Seheult J, Holmes MS, Hughes C, Sulaiman I, et al. A method to assess adherence in inhaler use through analysis of acoustic recordings of inhaler events. PLoS One. 2014;9:e98701.
- 24. Holmes MS, Seheult JN, O'Connell P, D'Arcy S, Ehrhardt C, Healy AM, et al. An acoustic-based method to detect and quantify the effect of exhalation into a dry powder inhaler. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2015;28:247–53.
- Sulaiman I, Seheult J, Sadasivuni N, Cushen B, Mokoka M, Costello R. Inhaler technique errors have an impact on drug delivery. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:A1715.

- 26. Sulaiman I, Seheult J, MacHale E, D'Arcy S, Boland F, McCrory K, et al. Irregular and Ineffective: A Quantitative Observational Study of the Time and Technique of Inhaler Use. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:900–9.
- 27. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.0). Arch Bronconeumol. 2015;51 Supl 1:S1–68.
- 28. Partridge MR. Patient education. En: O'Byrne P, Thomsen NC (eds.). Manual of asthma management. WB Saunders. 1995:378–92.
- 29. Bourdin A, Halimi L, Vachier I, Paganin F, Lamouroux A, Gouitaa M, et al. Adherence in severe asthma. Clin Exp Allergy. 2012;42:1566–74.
- 30. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003;1:CD001117.
- 31. Mulhall AM, Zafar MA, Record S, Channell H, Panos RJ. A Tablet-Based Multimedia Education Tool Improves Provider and Subject Knowledge of Inhaler Use Techniques. Respir Care. 2016;62:163–71.
- 32. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2002;2:CD001005.
- 33. Bhogal S, Zemek R, Ducharme FM. Written action plans for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD005306.
- 34. Pollard S, Bansback N, FitzGerald JM, Bryan S. The burden of nonadherence among adults with asthma: a role for shared decision-making. Allergy. 2017;72:705–12.
- 35. Braido F, Baiardini I, Sumberesi M, Blasi F, Canonica GW. Obstructive lung diseases and inhaler treatment: results from a national public pragmatic survey. Respir Res. 2013;14:94.
- 36. Rasmussen LM, Phanareth K, Nolte H, Backer V. Internet-based monitoring of asthma: a long-term, randomized clinical study of 300 asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:1137–42.
- 37. Ahmed S, Ernst P, Bartlett SJ, Valois MF, Zaihra T, Paré G, et al. The Effectiveness of Web-Based Asthma Self-Management System, My Asthma Portal (MAP): A Pilot Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res. 2016;18:e313.
- 38. Price D, Lee AJ, Sims EJ, Kemp L, Hillyer EV, Chisholm A, et al. Characteristics of patients preferring once-daily controller therapy for asthma and COPD: a retrospective cohort study. Prim Care Respir J. 2013;222:161–8.

- 39. Vollmer WM, Feldstein A, Smith DH, Dubanoski JP, Waterbury A, Schneider JL, et al. Use of health information technology to improve medication adherence. Am J Manag Care. 2011;17:SP79–87.
- 40. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. Respir Med. 2011;105:1308–15.
- 41. Bryant J, McDonald VM, Boyes A, Sanson-Fisher R, Paul C, Melville J. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Respir Res. 2013;14:109.





Cómo mejorar la calidad de la asistencia al paciente con asma

Autor

Alberto Capelastegui Saiz Vicepresidente de SEPAR

Correspondencia

Alberto Capelastegui Saiz E-mail: alberto.capelasteguisaiz@gmail.com

Resumen

El impacto que supone el asma tanto para el individuo como para la sociedad obliga a los expertos a seguir innovando también en la búsqueda de nuevos modelos de atención asistencial.

Los nuevos paradigmas en torno a la cronicidad en los que prima la atención integrada e integral centrada en el paciente, y que huyen de la actual atención fragmentada, junto a la repetida e injustificable constatación de una gran variabilidad en la práctica clínica, nos obligan a reflexionar sobre nuestros modelos de atención asistencial al paciente asmático.

El asma podría beneficiarse de un modelo al que llamo *red asistencial integrada*. Una red asistencial integrada es una estructura organizativa multidisciplinar creada en una determinada zona geográfica que permite dar una respuesta estructurada y uniforme a cualquier paciente con asma independientemente de que se le atienda en primaria, en especializada o en los servicios de urgencias.

Dar una respuesta al problema del asma a nivel nacional, como han hecho los finlandeses, es un reto que no podemos obviar.

Introducción

El asma es una enfermedad crónica muy frecuente en todo el mundo que supone un gran impacto económico^{1,2}. Su prevalencia sigue creciendo y, si bien en los últimos años se ha reducido su mortalidad, seguimos sin disponer de un tratamiento curativo^{3,4}.

Se ha avanzado mucho en el conocimiento de esta enfermedad, y buena parte de estos avances se han trasladado a la asistencia de los enfermos, con resultados contundentes. El Área del Asma de SEPAR ha contribuido sustancialmente a estos avances combinando investigación con innovación, siempre con una vocación traslacional e introduciendo en su dinámica disciplinas llamadas transversales, como son la gestión, la comunicación, la calidad, la cumplimentación, el trabajo en equipo... También ha impulsado la necesidad de hacer diagnósticos con criterios objetivos

y la importancia de clasificar por gravedad y nivel de control, además de haber identificado fenotipos, todo ello buscando el tratamiento más personalizado posible.

Mientras seguimos avanzando podemos ir poniendo en marcha medidas para reducir el impacto del tabaco, la contaminación y el entorno laboral, además de combatir la obesidad infantil y recomendar las dietas con vegetales y fruta, la lactancia materna y la vacunación infantil⁵. Quedan todavía importantes preguntas para responder que nos podrían ayudar a mejorar la calidad de la asistencia al paciente con asma, como son el hecho de que todavía no sabemos por qué aumenta la prevalencia de esta enfermedad, lo que nos impide poner en marcha medidas de prevención primaria, y también que urge tener un mejor conocimiento de los factores que causan el asma. No voy a entrar en ello.

Mi propuesta de mejora de la calidad de atención al paciente con asma, que voy a desarrollar a continuación, tiene que ver con algo por todos conocido y que no acabamos de superar: la implementación de las guías clínicas (GCs) (en nuestro caso, la Guía para el Manejo del Asma [GEMA]⁶) en la práctica habitual. El principal objetivo de la GEMA es "mejorar el control y calidad de vida de las personas con asma mediante el incremento de la formación técnica de los profesionales sanitarios que deben atenderles, y en particular en los aspectos relacionados con la prevención y valoración diagnóstica-terapéutica de la enfermedad".

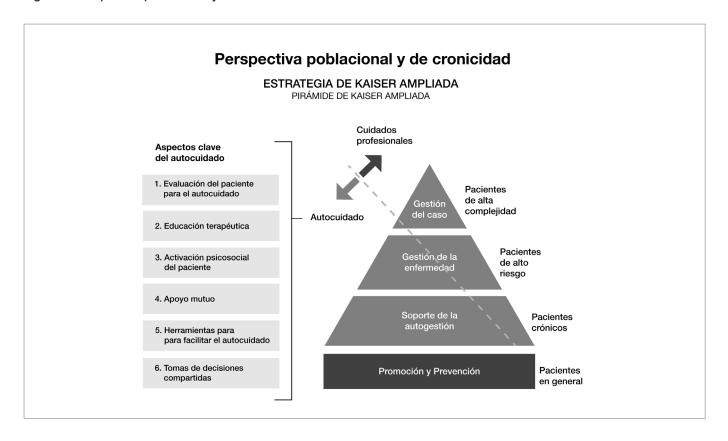
Mi hipótesis es muy simple: si implementamos la GEMA podríamos mejorar la calidad de la asistencia al paciente asmático, ya que facilitaríamos el diagnóstico con criterios objetivos, una adecuada clasificación y el correspondiente tratamiento, especialmente si todo ello lo hacemos desde un punto de vista poblacional, utilizando la integración asistencial que promueven como modelo gran parte de nuestros sistemas regionales de salud. La herramienta organizativa que nos permitiría lograrlo sería crear una red asistencial integrada alrededor del paciente asmático.

Nuevos paradigmas en nuestro sistema nacional de salud

La estructura de nuestras organizaciones sanitarias va a cambiar poco en los próximos diez años, pero no así sus exigencias a los servicios asistenciales. Aquí sí que nos vamos a encontrar con cambios, muchos paradigmáticos, y creo que deberíamos afrontarlos como oportunidades y tratar de incorporarlos a nuestra dinámica asistencial con rapidez⁷⁻⁹. Los nuevos conceptos que impulsan la planificación sanitaria, y que han sido asumidos por todas las autonomías, van a incidir en la organización del entramado asistencial¹⁰. Me estoy refiriendo, en primer lugar, al nuevo planteamiento del enfermo crónico y "pluripatológico" como eje del sistema sanitario y sus posibles y previsibles consecuencias: desplazamiento progresivo de la atención asistencial y de los recursos, actualmente centrados en los hospitales de agudos, hacia la atención primaria, y utilización de las especialidades de médico de familia y de medicina interna como candidatas ideales para la atención a este tipo de pacientes, a modo de comodines.

Entiendo que el paciente asmático es el ejemplo "ideal" de enfermo crónico, pues representa un volumen alto de la población, incluye todo el espectro de niveles de gravedad, precisa ser clasificado y necesita un tratamiento personalizado, que va mucho más allá de tomar una medicación, pues comprende la educación, el cuidado en su sentido más amplio y el apoyo sociosanitario 15,16. De una forma esquemática, la pirámide de Kaiser (Figura 1) podría dar una respuesta asistencial estructurada al conjunto de los pacientes asmáticos, ya que contempla los diferentes niveles de gravedad con su correspondiente tipo de cuidados, buscando la personalización en el tratamiento, y considera fundamental el empoderamiento del paciente para poder afrontar su autocuidado.

Figura 1. Perspectiva poblacional y de cronicidad



Con los pacientes asmáticos más graves, por ejemplo los clasificados como asmáticos de difícil control, existe la posibilidad de que tengan asociadas diversas comorbilidades y entren en la clasificación de enfermos pluripatológicos. Se comete el error de considerar la clasificación como "pluripatológico" como si fuese un diagnóstico, con la idea de uniformizar la atención a este grupo variopinto de enfermos y ponerlos bajo la atención de los generalistas. Es cierto que hay que avanzar en el cuidado en general de estos pacientes, pero sin olvidarnos de que lo fundamental en un grupo de pacientes muy graves es optimizar su tratamiento. Nadie como un experto en la patología dominante de ese enfermo pluripatológico para tratar este tipo de casos. Conviene recordar que los especialistas en neumología venimos tratando, "de siempre", enfermos "pluripatológicos" con un primer diagnóstico, por ejemplo, de asma.

Otra de las ideas fuerza en planificación sanitaria es colocar al paciente en el centro del sistema sanitario. Esto conlleva un cambio sustancial en el modelo actual. Primarán el trabajo coordinado, multidisciplinar, y la atención integral, integrada y continuada. Resulta imprescindible, por tanto, la coordinación con la atención primaria y la distribución del trabajo por niveles asistenciales, siempre de forma protocolizada y según escalas de gravedad. El necesario componente multidisciplinar para las tareas asistenciales dará paso, sobre todo, a la presencia cada vez más patente de la enfermería en sus nuevos roles^{17,18}. La atención integral, integrada y continuada nos obligará a potenciar aspectos relativos al cuidado del paciente, a la atención domiciliaria y al desarrollo de la telemedicina y a coordinar el paso del hospital al domicilio sin solución de continuidad^{19,20}. De nuevo aquí tendrá un papel protagonista la enfermería en sus nuevos roles. Por último, y no menos importante, empezará tímidamente a desarrollarse todo el capítulo de la atención sociosanitaria en línea con lo alcanzado en otros países europeos.

Para poder dar la respuesta adecuada a todos estos cambios paradigmáticos en el entorno del paciente asmático, mi planteamiento es crear a su alrededor una red asistencial integrada, aspecto este que desarrollaré más adelante.

Limitaciones del actual modelo sanitario: variabilidad en la práctica clínica

La variabilidad en nuestra práctica clínica, tanto respecto a cómo se cumplen los protocolos y GCs como respecto a los resultados obtenidos, va mucho más allá de lo que se podría justificar por diferencias en las características de los pacientes, diferencias en el modelo de sistema sanitario, diferencias geográficas y diferencias en los recursos disponibles. Nos encontramos con diferencias injustificables entre hospitales de la misma comunidad autónoma, del mismo país, entre países... De hecho, la variabilidad en la práctica clínica es una de las limitaciones más importantes en nuestra profesión, y también afecta al asma.

Uno de los objetivos fundamentales de las GCs es precisamente reducir la variabilidad²¹. Es evidente que se hacen esfuerzos importantes en elaborar las GCs con rigor metodológico y carácter

multidisciplinar, con una visión de atención integral y buscando el consenso entre distintas especialidades. No hay duda de que las GCs son enriquecedoras, al facilitar a los médicos una actualización práctica del tema en cuestión. Lo que es más dudoso es que esas GCs se implementen en la práctica habitual, y ello probablemente responda a muchos factores²². Desde mi punto de vista hay dos aspectos relevantes que creo que convendría destacar: 1. Las recomendaciones o indicaciones que figuran en las GC se deben poder implementar en la mayoría de las circunstancias a las que se enfrenta un médico cuando está viendo a un paciente. Los expertos que elaboran las GCs deben tener esto muy presente y primarlo. Es preferible rebajar la "excelencia" en las exigencias de las recomendaciones y las pautas de actuación en vistas a su practicidad; y 2. Se necesita poder identificar los indicadores de calidad clave, fácilmente accesibles y que nos permitan controlar de forma sistemática los resultados que se obtienen²³. Si controlásemos por medio de indicadores tanto si hacemos lo que debemos como si obtenemos los resultados que se esperan, podríamos demostrar de forma objetiva nuestro buen hacer, además de poder identificar áreas de mejora y compararnos con los mejores. Identificar áreas de mejora y ver la posición que ocupa cada uno en relación con los mejores podría ser un revulsivo que nos empujase a implementar las GCs y, de esta manera, empezar a reducir la variabilidad.

El neumólogo y el asma

Creo que el Área del Asma debe seguir haciendo lo que hace, es decir, debe seguir avanzando en investigación e innovación, debe seguir garantizando una formación continuada óptima (y no solo para los neumólogos) y debe seguir desarrollando competencias transversales, como calidad, gestión, liderazgo, comunicación, valores..., que son las que van a aportar valor añadido, garantizando el éxito en la actividad asistencial. Sin embargo, si queremos mejorar la calidad de la asistencia al paciente asmático debemos tratar de dar un salto cualitativo teniendo muy en cuenta los dos aspectos que he desarrollado en los apartados anteriores: 1. Asumir los nuevos paradigmas; y 2. Combatir la variabilidad en la práctica clínica.

1. Las características del asma (volumen de la actividad asistencial, cronicidad, diferentes niveles de gravedad, tratamiento personalizado y en ocasiones complejo, educación y cuidados...) encajan perfectamente en esa nueva sanidad cuyo reto es atender al paciente crónico. Se necesita mucha capacidad de adaptación para dar respuesta a las consecuencias que se van a derivar de poner en marcha una atención integral, integrada, multidisciplinar, coordinada y centrada en el paciente. Este escenario se va a desarrollar fundamentalmente fuera del medio hospitalario, y asumirlo no es tarea fácil. Para poder abordarlo deberíamos empezar por considerar a la atención primaria como un aliado estratégico y actuar en consecuencia. Parece evidente que convendría establecer alianzas para poder atender conjuntamente a un grupo de pacientes con enfermedades propias de nuestra especialidad y que reúnen las características de ser crónicas y muy prevalentes, además de requerir una atención integrada, integral... Estamos hablando del asma.

2. Considero que el compromiso que tiene el Área del Asma en la lucha contra la variabilidad es evidente. Sus GCs tienen cada vez más una clara vocación de poder ser implementadas y cada vez más se está defendiendo la necesidad de identificar indicadores de calidad y controlarlos sistemáticamente. Deberíamos adelantarnos a las exigencias de las autoridades sanitarias (que vendrán) demostrando la calidad de nuestra actividad asistencial de forma objetiva, con indicadores. Reducir la variabilidad y compararse con los mejores es uno de los primeros pasos.

El liderazgo contundente que ejerce la neumología en el asma, tanto en asistencia como en formación continuada, investigación e innovación, nos indica que no es ilusorio aspirar a que el neumólogo experto en asma incorpore de forma proactiva en la organización de su tarea asistencial los cambios de modelo sanitario en que estamos ya inmersos.

La respuesta a este reto pasa, desde mi punto de vista, por ir creando redes asistenciales integradas.

Red asistencial integrada para la atención del paciente asmático

Para seguir mejorando el control de costes, la calidad y el acceso y la provisión de cuidados en salud, en Estados Unidos se está pasando de unos servicios fragmentados a modelos integrados más innovadores²⁴. Podríamos resumirlo diciendo que, aunque la integración de los cuidados es un hecho laudable en teoría, demostrarlo todavía es un reto.

En el caso del asma, la evidencia que soporta que los programas para el manejo de las enfermedades crónicas mejoran la calidad de vida, la gravedad y la función pulmonar es de moderada a baja calidad. En todo caso, analizando la información disponible en su conjunto, los resultados nos indican que en el tratamiento del asma existe una potencial efectividad en la aplicación de los programas para crónicos si lo comparamos con el cuidado habitual²⁵.

Lo que se pretende con los programas para el manejo de los enfermos crónicos es un cambio de una atención centrada en episodios a otra que garantice la continuidad asistencial. Esto implica la superación por parte de los servicios clínicos de los límites estrictos del hospital para integrarse en una red articulada en torno a un proceso asistencial, como puede ser el asma, que garantice un continuo asistencial y abarque el autocuidado, el domicilio del paciente, los recursos sociales y sociosanitarios, la atención primaria y la atención especializada, incluidos hospitales de distinta complejidad.

Una red asistencial integrada es una estructura organizativa multidisciplinar creada en una determinada zona geográfica que permite responder a las necesidades de los pacientes de forma integral y uniforme, según las recomendaciones de las GCs y dando una respuesta adaptada a la gravedad o al nivel de complejidad del caso, todo ello disponible en cualquier punto en el que un determinado paciente con asma pueda acceder al sistema

sanitario. La red asistencial debe estar organizada para dar una respuesta estructurada y uniforme a cualquier paciente con asma independientemente de que se le atienda en primaria, en especializada o en los servicios de urgencias.

Poner en marcha una red asistencial es algo complejo y laborioso, habrá que vencer muchas resistencias y adquirir una experiencia que todavía no tenemos. Sus objetivos se desprenden de lo enunciado en el párrafo anterior:

1. Proveer de una atención integral e integrada desde una perspectiva poblacional

Para conseguirlo deberíamos optimizar la coordinación entre niveles asistenciales y el abordaje multidisciplinar. Va a ser necesario crear un equipo multidisciplinar que incluya primaria, enfermería, psicólogo, alergólogo, directivo, paciente y neumólogo, además de contar con las farmacias de la zona y las asociaciones de pacientes, e incluso el entorno sociosanitario.

Creo que al neumólogo le corresponde liderar este equipo multidisciplinar. Debería hacerlo porque el riesgo que conlleva ocupar otro rol o mantenerse al margen podría significar perder influencia en una enfermedad como el asma, que es consustancial a nuestra especialidad. Para liderar este proceso no es suficiente con ser el experto en asma; hace falta tener voluntad de hacerlo, visión de futuro, coherencia, respeto al equipo, transmitir ilusión, cierto talento y tener siempre presente la innovación. Conviene empezar desde el principio, planteando la idea de crear la red asistencial integrada y el equipo. A partir de ahí se debe aportar conocimiento sobre el asma y crear un sistema organizado de formación y actualización, para después centrarse en la implementación del plan a nivel asistencial y empezar a controlar los resultados identificando áreas de mejora, y siempre con la mira puesta en la investigación y la innovación.

2. Controlar el asma

Para conseguirlo se precisa implementar los correspondientes protocolos de actuación en el diagnóstico, la clasificación, el control y el tratamiento. Es decir, aplicar lo que marca la GEMA. Esto es complicado, porque se trata de que todos los profesionales que atiendan a enfermos asmáticos y pertenezcan a la red asistencial actúen de una manera uniforme. Esto es la esencia de una GC cuyo objetivo fundamental sea reducir la variabilidad en la práctica clínica. Para conseguir esta uniformidad en la asistencia es imprescindible abordar un período de formación y planificar reciclaje, todo ello de forma estructurada. La formación es un ingrediente clave en esta estrategia de asma^{15,16}, porque alrededor de esta enfermedad los conocimientos aumentan y cambian muy rápidamente y la repercusión de estos cambios en las habilidades y actitudes de cada profesional son determinantes. Por tanto, es obligado tener abierta una línea de trabajo permanente que esté atenta a estos cambios e incida en la formación de los miembros de la red.

El otro aspecto básico para poder controlar al paciente asmático es implantar protocolos de educación en consultas de enfermería, que ayuden al empoderamiento del paciente y le permitan cierto autocontrol y ajuste de medicación en caso de exacerba-

ción. El paciente ha de ser capaz de conocer cuándo, cómo y durante cuánto tiempo ha de aumentar o disminuir el tratamiento, y cuándo solicitar ayuda al equipo de salud.

Por tanto, una red asistencial integrada debe contar con un marco geográfico y poblacional definido, disponer de instrumentos que garanticen la continuidad de los cuidados e integrar a los profesionales asistenciales en torno a los aspectos clínicos (GCs, gestión de procesos, etc.). También se debe integrar los diferentes recursos (domicilio, centro de salud, hospital local, servicios de referencia, etc.), proporcionando asistencia con el servicio más adecuado (apoyo domiciliario, consulta, hospitalización de día, hospitalización convencional, unidades de media o larga estancia, hospitalización a domicilio, etc.).

Hay que tener muy claro que todo este esfuerzo se puede desvirtuar si el equipo responsable no asume como imprescindible el control sistemático y estructurado de los indicadores de calidad. Su importancia es de tal relevancia que el valor añadido de esta estructura organizativa que he llamado *red asistencial integrada* depende de ello. El Área del Asma es cada vez más sensible a este tema y lo empieza a asumir. De hecho, en la reciente reunión de invierno, celebrada en Valladolid, el Dr. Vicente Plaza expuso en una ponencia el trabajo de un grupo de expertos que habían identificado cuatro indicadores de calidad vinculados al proceso con mucha consistencia clínica. Un gran avance que debe ir inmediatamente seguido por un esfuerzo en controlar los indicadores de forma periódica y sistemática en la práctica clínica.

La necesidad de controlar sistemáticamente los indicadores hace necesario disponer de sistemas informáticos que nos faciliten *online* la información pactada de forma periódica. Los sistemas informáticos de los diferentes sistemas de salud de nuestro país deberían facilitar a los clínicos información ágil, a modo de cuadro de mandos, sobre aspectos relacionados con eficiencia, listas de espera, actividad, indicadores de calidad, información de consistencia clínica... Gran parte de la información "recuperable" que generan nuestros sistemas informáticos está pensada para facilitar la gestión de los equipos directivos de las estructuras sanitarias, pero no está preparada para facilitar información de interés para los clínicos, como puede ser la vinculada a saber si lo que hacemos se ajusta a lo que mandan las GCs y si los resultados que obtenemos son los esperables.

Los sistemas informáticos deben también facilitar la tarea asistencial diseñando sistemas que permitan de forma sencilla clasificar a los pacientes, que nos ayuden a seleccionar el tratamiento más personalizado y que, además, "obliguen" a cumplimentar de forma muy sencilla los criterios objetivos para el diagnóstico.

Un último reto: el modelo finlandés

Tal vez no deberíamos limitarnos a implementar un programa como el que acabo de proponer, que es aplicable a una zona geográfica determinada, sino pensar en el asma como un problema nacional y abordarlo como hicieron en su día los finlandeses²⁶.

Brevemente: entre 1994 y 2004 se puso en marcha en Finlandia un programa a nivel nacional para mejorar el cuidado de los asmáticos y prevenir el incremento en los costes. Su objetivo principal fue reducir el impacto del asma en el individuo y en la sociedad. Después de diez años de programa consiguieron reducir el número de días de hospitalización en un 54%, el número de asmáticos ingresados en un 69% y el coste por paciente y año en un 36%. Concluyen diciendo que es posible reducir la morbilidad del asma y su impacto en el individuo y en la sociedad. Reconocen que durante el periodo analizado podría haberse mejorado sin el programa, pero no en la misma magnitud²⁷.

Tal vez sea un ejemplo a seguir. En algunas autonomías establecen lo que llaman *planes integrales* y *estrategias de salud*, dirigidos al abordaje de problemas de salud importantes por su frecuencia o gravedad. A modo de ejemplo tenemos la diabetes, la obesidad infantil, el tabaquismo, la oncología, los cuidados paliativos... pero no el asma.

Bibliografía

- Martínez-Moragón E, Serra-Batllés J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). Arch Bronconeumol. 2009;45:481–6.
- 2. Braman SS. The global burden of asthma. Chest. 2006;130:4–12.
- 3. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren N, Martínez-Moratalla J, et al. [Changes in the prevalence of asthma in the Spanish cohort of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS-II)]. Arch Bronconeumol. 2007;43:425–30.
- 4. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, De Marco R, Jarvis D, et al.; European Community Respiratory Health Survey II. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. Eur Respir J. 2001;18:598–611.
- 5. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? Lancet. 2015;386:1075–85.
- Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 4.1 [Internet]. [Consultado: 06/11/2016]. Disponible en: http://www.gemasma.com/.
- 7. Cabasés JM. Reflexiones sobre la sanidad pública en España en el horizonte de 2020. UPNA. 2013.
- 8. García Arnesto S, Abadía Taira MB, Durán A, Hernández Quevedo C, Bernal Delgado E. Spain: health system review. Health Systems in Transition. 2010;12:1-270.
- 9. Moreno Fuentes FJ. Retos, reformas y futuro del sistema nacional de salud. REAF. 2013;18:238–66.

- 10. Edwards N. Clinical networks. Advantages include flexibility, strength, speed, and focus on clinical issues. BMJ. 2002;324:63.
- 11. Katz MH. Structural interventions for addressing chronic health problems. JAMA. 2009;302:683–5.
- 12. Spijker J, MacInnes J. Population ageing: the timebomb that isn't? BMJ. 2013;347:f6598.
- 13. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el sistema nacional de salud. 2012.
- 14. Bengoa R. Innovaciones en la gestión de las enfermedades crónicas. JANO. 2008;1718:49–52.
- 15. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self management. Eur Respir J. 2000;16:333–48.
- 16. Gibson PG, Powell H, Wilson A, Abramson MJ, Haywood P, Bauman A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane review). In: The Cochrane Library (4). Oxford: Update Software. 2002.
- 17. Batres Sicilia JP, Álvarez Tello M, Gallardo Santos P. De la precisión de cuidados a los cuidados imprescindibles. Las enfermeras gestoras de casos en Andalucía: la enfermera comunitaria de enlace. Rev Adm Sanit. 2009;7:313–22.
- 18. Horrocks S, Anderson E, Salisbury C. Systematic review of whether nurse practitioners working in primary care can provide equivalent care to doctors. BMJ. 2002;324:819–23.
- 19. Kodner DL. All together now: a conceptual exploration of integrated care. Healthc Q. 2009;13:6–15.

- 20. Cook RI, Render M, Woods DD. Gaps in the continuity of care and progress on patient safety. BMJ. 2000;320:791–4.
- 21. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. BMJ. 1998;316:133–7.
- 22. Boulet LP, Becker A, Bowie D, Hernández P, McIvor A, Rouleau M, et al. Implementing practice guidelines: A workshop on guidelines dissemination and implementation with a focus on asthma and COPD. Can Respir J. 2006;13:5A–47A.
- 23. García EI, Mira Solves JJ, Guilabert Mora M; Grupo de Trabajo de las Sextas Jornadas de Coordinadores de Calidad de SECA. La calidad de la atención sanitaria. Indicadores de efectividad clínica. Rev Calid Asist. 2014;29:287–90.
- 24. Herzlinger RE, Schleicher SM, Mullangi S. Health care delivery innovations that integrate care? Yes!: But integrating what? JAMA. 2016;315:1109–10.
- 25. Peytremann-Bridevaux I, Arditi C, Gex G, Bridevaux PO, Burnand B. Chronic disease management programmes for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2015;27:CD007988.
- 26. Haahtela T, Klaukka T, Koskela K, Erhola M, Laitinen LA; Working Group of the Asthma Programme in Finland 1994-2004. Asthma programme in Finland: a community problem needs community solutions. Thorax. 2001;56:806–14.
- 27. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. Thorax. 2006;61:663–70.





No es asma todo lo que parece: eosinofilias pulmonares

Autor

Ana Paulina Gómez-Bastero Fernández, Virginia Almadana Pacheco, Agustín Salvador Valido Morales Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España

Correspondencia

Ana Paulina Gómez-Bastero Fernández López Azme, 4. 41009 Sevilla, España Tel.: 630 72 92 26. E-mail: ana.gomezbastero@gmail.com

Resumen

El asma grave, por definición, se caracteriza por la necesidad de múltiples fármacos y altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de la GEMA). Puede ser un asma difícil de tratar debido a las comorbilidades, la falta de adherencia al tratamiento o factores agravantes. En el diagnóstico diferencial deben plantearse las enfermedades pulmonares eosinofílicas (EPE). Estas pueden presentar diferentes manifestaciones clínicas y debemos pensar en ellas ante la presencia de una eosinofilia en sangre periférica > 500/mcL o > 250/mcL en pacientes en tratamiento con glucocorticoides orales o infiltrados radiológicos asociados, así como con determinados tratamientos o viajes a zonas endémicas de infección por helmintos.

Un aspecto común en muchas de las EPE, aunque no en todas, es su buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides. Así, en determinados casos se precisará tratamiento antiparasitario, antifúngico, inmunosupresor o biológico (p. ej., anti-IgE). La incorporación reciente de tratamientos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas, como IL-5, IL-4 e IL-13 podrá proporcionar tanto opciones adicionales para el manejo como una mayor comprensión de la patogénesis de los trastornos pulmonares mediados por eosinófilos.

A propósito de un caso clínico

El asma grave, por definición, se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis (escalones 5-6 de la GEMA)¹. Además, cuando persiste un mal control a pesar de recibir glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis elevadas junto a un beta-adrenérgico de acción larga (LABA) en el último año, o glucocorticoides orales durante al menos seis meses del mismo período, hablamos de asma grave no controlada (AGNC)¹.

Ante esta situación es de gran importancia ir desgranando diversos aspectos que nos dirán si nos encontramos ante un asma difícil de tratar o un asma refractaria al tratamiento.

A través del siguiente caso clínico podremos ir valorando algunos diagnósticos diferenciales o comorbilidades asociadas que podemos encontrar en el manejo de este tipo de pacientes.

Se trata de una mujer de 34 años que acudió a urgencias de nuestro hospital por presentar aumento de la disnea, sibilancias y tos persistente acompañados de esputos hemoptoicos. Presentaba además disnea a moderados esfuerzos y limitación para sus actividades diarias desde hacía aproximadamente 6 meses. Asociaba síntomas de astenia, anorexia y pérdida de peso, así como disnea nocturna con sibilancias que la despertaban.

Como antecedentes personales refería no presentar hábitos tóxicos, tener antecedentes familiares de asma bronquial (padre), alergia a pirazolonas, gastropatía péptica, rinitis alérgica persistente leve y asma bronquial persistente moderada con sensibilidad alérgica a epitelios diagnosticada a los 25 años de edad, aproximadamente, y en seguimiento por el servicio de alergología.

No tenía mascotas y trabajaba en la limpieza de domicilios, refiriendo que no usaba productos fuertes para la misma.

Actualmente se encontraba en tratamiento con LABA más GCI a dosis medias con buen control, no refiriendo agudizaciones.

A la exploración se encontraba estable hemodinámicamente, con una saturación de oxígeno basal del 96%, y a la auscultación presentaba aceptable ventilación pulmonar, con algunos crepitantes dispersos en ambos hemitórax.

Se realizó una radiografía de tórax (Figura 1) donde se objetivaron infiltrados parcheados bilaterales de predominio periférico. Y en la analítica destacaba una leucocitosis (14.600 leucocitos/mcL) con 66% de neutrófilos, 20% de eosinófilos (2.880/mcL), serie roja y plaquetaria normal, creatinina 0,9 mg/dl, urea 216 mg/dl y PCR 136 mg/L.

Figura 1. Radiografía de tórax posterolateral donde se objetivan infiltrados parcheados bilaterales de predominio periférico y en campos medios e inferiores



Se inició tratamiento empírico desde urgencias con antibioterapia, glucocorticoides parenterales y nebulizadores. Ante estos hallazgos se decide su ingreso en planta.

Una vez en planta se realizó una tomografía computarizada de tórax (TC) que mostró signos de hiperinsuflación pulmonar bilateral con zonas parcheadas bilaterales de vidrio deslustrado, tractos fibrosos en ambos lóbulos inferiores y algunas bronquiectasias centrales.

Se practicó una broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL), visualizándose abundantes secreciones purulentas en ambos árboles bronquiales, principalmente en los lóbulos inferiores, aislándose > 1.000.000 UFC/mL de *Haemophilus influenzae* multisensible, con un recuento celular de 50% de histiocitos, 30% de neutrófilos, 10% de linfocitos y 10% de eosinófilos.

Se realizó una espirometría con un patrón obstructivo moderado (FEV_1 post 1.950 cc, 66%) con prueba broncodilatadora positiva (incremento 16% y 280 cc) y fracción exhalada de óxido nítrico (F_2 NO) de 79 ppb.

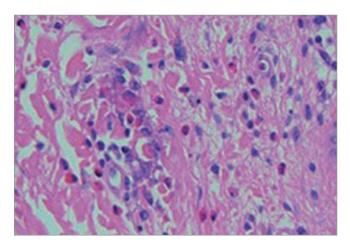
La paciente fue revisada posteriormente en consulta, presentando varios episodios de agudización bronquial y precisando

al menos dos tandas de glucocorticoides orales en los últimos 3 meses y antibióticos. La puntuación en el cuestionario ACT (Asthma Control Test) fue de 9 (mal control), manteniendo un deterioro en la función pulmonar (FEV post 65%). Refería importante clínica nasosinusal asociada: obstrucción nasal y anosmia, derivándose a la unidad de otorrinolaringología, donde se diagnosticó de poliposis nasosinusal de grado II de Lildholdt, prescribiéndose tratamiento con corticoides nasales. Se realizó una nueva batería de pruebas complementarias, estando dentro de la normalidad (ANCA, IgE a Aspergillus fumigatus, triptasa, parásitos), salvo IgE total de 184 UI/mL, 580 eosinófilos/mcL (7,3%) y prick test positivo a epitelios. El recuento de eosinófilos en esputo inducido fue de 9,7%. Clínicamente la paciente mantenía una limitación importante a pesar del tratamiento con glucocorticoides orales de manera continua (prednisona 20 mg/ día).

Se inició tratamiento con omalizumab a dosis de 300 mg mensualmente, y a los 6 meses presentó una mejoría, tanto en la puntuación del ACT (17) como funcionalmente (FEV₁post 101%, F_eNO 35 ppb), con un descenso del uso de glucocorticoides orales.

Posteriormente, en una visita no programada, acudió porque tras la exposición solar presentó lesiones en escote y tronco pruriginosas, con ampollas y de base eritematosa. Se derivó a la unidad de dermatología, practicándose biopsia de dichas lesiones, con diagnóstico anatomopatológico de dermatitis superficial y profunda con infiltrado inflamatorio eosinofílico compatible con síndrome de Wells (Figura 2).

Figura 2. Biopsia cutánea, apreciándose un infiltrado inflamatorio casi exclusivamente eosinofílico con vasculitis necrotizante de pequeños vasos



Así, ante la presencia de infiltrados pulmonares, eosinofilia en sangre periférica persistente y el hallazgo en la biopsia cutánea, se plantearon diferentes diagnósticos diferenciales en relación con las enfermedades pulmonares eosinofílicas (EPE), siendo diagnosticada de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis.

Enfermedades pulmonares eosinofílicas

Las enfermedades pulmonares eosinofilicas (EPE) son un grupo heterogéneo de trastornos en que existe un número anormalmente mayor de eosinófilos dentro de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar². Las características comunes para el diagnóstico de EPE son la presencia de eosinofilia en sangre periférica con alteraciones radiológicas asociadas, eosinófilos en el tejido pulmonar mediante la realización de biopsia transbronquial o quirúrgica, y aumento de los eosinófilos en el BAL³⁻⁵.

Los eosinófilos abandonan la médula ósea y tienen una vida media de 8-18 horas en la circulación periférica. Cabe destacar que hay datos que sugieren que hay una amplia variación en los recuentos absolutos de eosinófilos en el mismo individuo en un período de 24 horas⁶⁻⁷. Adicionalmente, existe una serie de factores que pueden hacer disminuir el recuento de eosinófilos, como la fiebre, infecciones bacterianas y glucocorticoides sistémicos⁸.

Se habla de eosinofilia periférica leve con un recuento absoluto de eosinófilos de entre 500 y 1.500 células/mcL; de moderada, entre 1.500 y 5.000 células/mcL; y de severa, por encima de 5.000 células/mcL.

La IL-5 promueve la activación y el incremento del número de eosinófilos, pero no la migración hacia otros tejidos, que parece que está más en relación con una respuesta Th₂ activa, en la que se producen IL-4 e IL-13, con la subsiguiente producción de eotaxina y otras quimiocinas⁹.

Para el diagnóstico se ha considerado tradicionalmente la presencia o ausencia de eosinófilos en sangre periférica; sin embargo, existe una falta de correlación entre el recuento de eosinófilos a nivel pulmonar y en sangre periférica, así como con otros marcadores, como el F_cNO y la IgE¹⁰, obteniéndose mejores resultados con la periostina¹¹.

Existen diferentes clasificaciones de las EPE¹², aunque ninguna es uniformemente aceptada. Algunas EPE tienen causas conocidas (infección helmíntica, aspergilosis broncopulmonar alérgica [ABPA], fármacos), pero otras no. Algunas afectan de forma predominante a las vías respiratorias, mientras que otras afectan principalmente al espacio alveolar (neumonía eosinofílica aguda y crónica, neumonitis por hipersensibilidad). En algunos casos la EPE es parte de un proceso sistémico (granulomatosis eosinofílica con poliangeítis [GEP] o síndrome de Churg-Strauss, síndromes hipereosinofílicos), mientras que en otras no.

Todas las posibles causas de EPE (Tabla 1) deben ser investigadas, aunque existe un grupo en los que la causa no es conocida.

Tabla 1. Clasificación de enfermedades pulmonares eosinofílicas

EPE de causa desconocida

Afectación pulmonar:

- Neumonía eosinofílica crónica idiopática
- Neumonía eosinofílica aguda idiopática

Afectación sistémica:

- Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (síndrome de Churg-Strauss)
- Síndromes hipereosinofílicos idiopáticos (linfo o mieloproliferativo)

EPE de causa conocida

- ABPA
- Infección por parásitos
- Otras infecciones no parasitarias
- Inducido por drogas

Otros síndromes pulmonares

Neumonía organizada, fibrosis pulmonar, histiocitosis de células de Langehans, neoplasias

EPE: enfermedades pulmonares eosinofílicas; ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA CRÓNICA IDIOPÁTICA

La neumonía eosinofílica crónica idiopática (NECI) se estima que representa el 1-3% de la enfermedad pulmonar intersticial¹³. Es más frecuente en las mujeres, con predominio 2:1, en no fumadores y en pacientes con antecedentes previos de asma (75%) y atopia. La NECI generalmente produce síntomas respiratorios sutiles y progresivos, sin provocar insuficiencia respiratoria. Los síntomas sistémicos más frecuentes son fatiga, fiebre, anorexia, sudores nocturnos y pérdida de peso. Cualquier manifestación extratorácica significativa debe levantar la sospecha de una GEP.

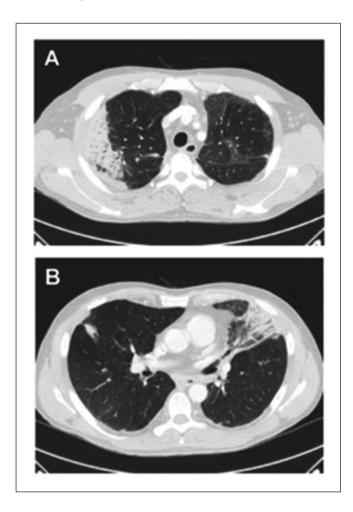
Las alteraciones radiológicas de la NECI son a menudo características, aunque no específicas, y están presentes en casi todos los casos antes de iniciar el tratamiento. Consisten en infiltrados alveolares bilaterales con predominio periférico (25% de los casos). La migración espontánea de los infiltrados en una cuarta parte de los casos sugiere el diagnóstico de NECI o de neumonía organizada criptogénica¹⁴.

En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) las imágenes típicas son consolidaciones confluentes y opacidades en vidrio esmerilado (Figura 3), casi siempre bilaterales y predominando en los lóbulos superiores y áreas subpleurales periféricas. Este patrón sugiere el diagnóstico en el 75% de los casos¹⁵.

Funcionalmente, la mitad de los casos pueden presentar un patrón obstructivo o un patrón restrictivo, con una disminución discreta de la difusión de monóxido de carbono (CO)¹³.

El recuento de eosinófilos en sangre periférica puede superar varios miles, siendo también elevado en BAL (al menos > 25% y frecuentemente por encima del 40% de las células totales). Los niveles de IL-5 están elevados tanto en suero como en BAL, pero no necesariamente se correlacionan con el grado de eosinófilos en el pulmón¹⁶.

Figura 3. TCAR de tórax en una neumonía eosinofílica crónica idiopática¹⁹



Aunque la realización de un BAL es generalmente útil en pacientes con sospecha de neumonía eosinofílica, la presencia de eosinofilia en sangre periférica notablemente elevada junto con características clinicorradiológicas típicas también sugiere fuertemente el diagnóstico de NECI.

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA AGUDA IDIOPÁTICA

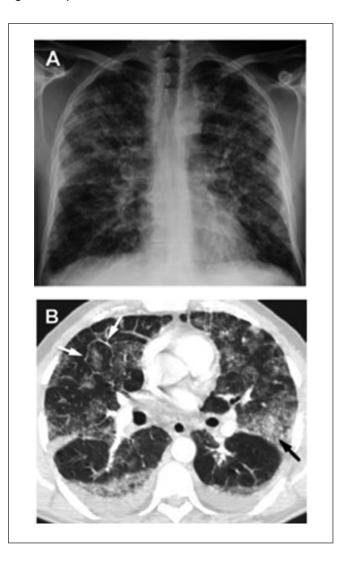
La neumonía eosinofílica aguda idiopática (NEAI) es un proceso extremadamente raro que ocasiona insuficiencia respiratoria aguda y que mimetiza clínicamente con el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

La NEAI se presenta de forma aguda en adultos jóvenes previamente sanos, con una edad media de aproximadamente 30 años y con predominio en hombres¹⁷. Dos tercios de los pacientes

son fumadores, pero normalmente no hay historia de asma. La enfermedad puede ser desencadenada por diversas exposiciones, por iniciación del tabaquismo o por diversos contaminantes inhalados ambientales inespecíficos.

La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales, con opacidades mixtas alveolares e intersticiales, especialmente las líneas de Kerley. En la TCAR (Figura 4) se observa la combinación de nódulos mal definidos con vidrio deslustrado (100%), engrosamiento septal interlobular (90%), derrame pleural bilateral (76%) y consolidación del espacio aéreo (55%)¹⁸.

Figura 4. TCAR de tórax en una neumonía eosinofílica aguda idiopática¹⁹



En contraste con otras EPE, el recuento de eosinófilos en la sangre es normal en la mayoría de los casos de NEAI, un rasgo que contribuye al diagnóstico erróneo de NEAI como neumonía infecciosa. Dentro de los días posteriores a la presentación, el recuento de eosinófilos se eleva a valores altos¹⁷. Dada la ausencia habitual de eosinófilia sanguínea inicial, el hallazgo de eosinófilos en el BAL es a menudo la clave del diagnóstico, siendo los cultivos microbiológicos del BAL estériles.

Existe hipoxemia, que puede ser severa, con disminución de la difusión de CO y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno, pudiendo presentar lesión pulmonar aguda $(P_2O_2/F_1O_2 \le$

300 mmHg) o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) $(P_2O_2/F_1O_2 \le 200 \text{ mmHg})$.

A modo de resumen, en la Tabla 2 se muestran las características diferenciales entre la NECI y la NEAI.

Las dificultades diagnósticas tanto en las NECI como en las agudas surgen principalmente en pacientes que ya están recibiendo tratamiento con glucocorticoides, y por lo tanto no tienen eosinofilia periférica o BAL en el momento de la evaluación.

Tabla 2. Características diferenciales entre neumonía eosinofílica crónica y aguda

Característica	NECI	NEAI
Inicio	> 2-4 semanas	< 1 mes
Historia de asma	Sí	No
Historia de tabaquismo	10%	2/3, reciente inicio
Insuficiencia respiratoria	Raro	Frecuente
Eosinofilia SP inicial	Sí	A menudo no
Eosinofilia BAL	> 25% (frecuente > 40%)	> 25%
Imagen radiológica	Infiltrados periféricos bilaterales	Infiltrados parcheados bilaterales con vidrio deslustrado, opacidades, engrosamientos septales interlobulares, derrame pleural bilateral
Recaída	Sí	No

NECI: neumonía eosinofílica crónica idiopática; NEAI: neumonía eosinofílica aguda idiopática; SP: sangre periférica; BAL: lavado broncoalveolar

GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGEÍTIS

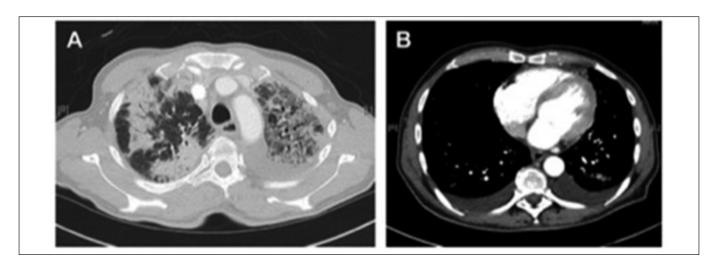
La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEP o síndrome de Churg-Strauss) es un trastorno vasculítico de vasos de pequeño y mediano calibre, aunque la afectación vascular a menudo no aparece en las fases iniciales. Está caracterizada por presentar afectación sinusal, asma y prominente eosinofilia en sangre periférica. Además de los pulmones, pueden estar involucrados otros órganos, como la piel y los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, renal y neurológico²⁰.

La GEP se manifiesta en tres fases relativamente fáciles de distinguir pero que a menudo se superponen: 1. Fase prodrómica: puede perdurar decenas de años y se caracteriza por sintomatología de rinitis alérgica esporádica, intermitente y de distinta intensidad, así como por manifestaciones clínicas compatibles con el diagnóstico de asma. 2. Fase eosinofilica: en esta fase es posible identificar eosinofilia en sangre periférica, así como infiltrados eosinofílicos en algunos tejidos, dando lugar a la neumonía eosinofílica crónica o a la gastroenteritis eosinofílica. Se caracteriza por recurrencias y remisiones alternantes, con un

patrón no definido. 3. *Fase sistémica*: donde existe la instauración de la vasculitis propiamente dicha, y tiene lugar entre 3 y 10 años después del inicio de la fase eosinofílica. Se caracteriza por la presencia de fiebre o febrícula, astenia, pérdida de peso, artralgias y mialgias²¹.

Las alteraciones radiológicas son bastante diversas, pero generalmente consisten en opacidades transitorias y parciales, sin distribución lobar o segmentaria (Figura 5)²². Los hallazgos patognomónicos en la biopsia pulmonar incluyen infiltrados eosinofílicos, vasculitis eosinofílica (especialmente de las pequeñas arterias y venas), granulomas necrosantes intersticiales y perivasculares y áreas de necrosis. Sin embargo, los tejidos de pacientes que presenten una GEP de inicio nuevo pueden no presentar todas las características patológicas clásicas de este síndrome y parecerse a la infiltración eosinofílica sin vasculitis típica de la NECI o del síndrome hipereosinofílico. En algunos pacientes con GEP, un diagnóstico de NECI precede a la aparición del síndrome vasculítico.

Figura 5. TCAR de tórax en una granulomatosis eosinofílica con poliangeítis²²



Presenta niveles de eosinofilia en sangre periférica sobre 1.500/mcL (o más del 10% del recuento total de leucocitos), siendo parte de los criterios diagnósticos, pero son más frecuentes niveles más altos (> 5.000 eosinófilos/mcL). Los anticuerpos citoplasmáticos de antineutrófilos (ANCA) son positivos en un 40-60% de los casos, y cuando están presentes es más frecuente el patrón de tinción perinuclear (p-ANCA), con especificidad mieloperoxidasa²³.

Aunque el diagnóstico suele ser sencillo en pacientes con neumonía eosinofílica aguda o crónica y vasculitis con p-ANCA positivo, puede ser más difícil en aquellos con asma, eosinofilia en sangre periférica, p-ANCA negativo y manifestaciones extratorácicas leves ("formas frustradas" de GEP) o en sujetos que re-

ciben tratamiento con glucocorticoides²⁴. Las dificultades diagnósticas dependen en gran medida de la etapa de la enfermedad, pero es crucial que este diagnóstico se establezca antes de que se desarrolle una afectación severa de los órganos, especialmente la afectación cardíaca.

Los criterios diagnósticos propuestos por Lanham et al.²⁵ no son aplicables a pacientes con enfermedad limitada o sin biopsia. Por otro lado, los criterios establecidos por la American College of Rheumatology²⁶ solo pueden aplicarse en casos de vasculitis sistémica establecida, por lo que se propone una serie de criterios diagnósticos de trabajo (Tabla 3) según sea positivo o no el valor de p-ANCA¹².

Tabla 3. Subtipos de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

Característica	Fenotipo vasculitis	Fenotipo eosinofílico
Frecuencia	~ 40%	~ 60%
ANCA	Presente (p-ANCA con especificidad anti-MPO)	Ausente
Principales manifestaciones	Glomerulonefritis Neuropatía periférica Púrpura Vasculitis en biopsia	Afectación cardiaca (miocarditis eosinofílica) Neumonía eosinofílica Fiebre

ANCA: anticuerpos citoplasmáticos de antineutrófilos; MPO: mieloperoxidasa

SÍNDROMES HIPEREOSINOFÍLICOS IDIOPÁTICOS

Los síndromes hipereosinofílicos idiopáticos se definen históricamente como una eosinofilia persistente (recuento de eosinófilos en sangre periférica > 1.500 células/mcL) durante más de 6 meses con daño y/o disfunción de órganos mediados por eosinófilos, siempre que se excluyan otras causas potenciales del daño²⁷.

Las manifestaciones clínicas son principalmente la fatiga, la pérdida de peso y la afectación de otros órganos, especialmente la piel, las mucosas, el corazón y el sistema nervioso. Las manifestaciones respiratorias (25%-40% de los casos) son generalmente leves, principalmente tos crónica y disnea^{28,29}.

Actualmente abarcan dos variantes: 1. La "variante linfocítica" (aproximadamente el 30% de los casos), resultante de linfocitos Th₂ clonales portadores de un fenotipo superficial antigénico aberrante; y 2. La "variante mieloproliferativa" o leucemia eosinofilica crónica (aproximadamente el 20% de los casos), debido a la deleción de un cromosoma (4q12) que codifica una proteína con actividad tirosina quinasa (genes fusionados Fip1L1-PDGFRa)²⁸⁻³⁰.

El imatinib (inhibidor específico de la tirosina quinasa) se utiliza como tratamiento de primera línea en la leucemia eosinofílica crónica³¹, con buenos resultados e incluso sin recaída en algunos pacientes³². En cambio, los glucocorticoides son el pilar del tratamiento de la variante linfocítica, aunque actualmente el mepolizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-5) se está utilizando cada vez más³³.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción de hipersensibilidad compleja ante la colonización de las vías aéreas por *Aspergillus fumigatus*. Los episodios repetidos de obstrucción bronquial, inflamación e impactación mucoide pueden conducir a bronquiectasias, fibrosis y compromiso respiratorio³⁴.

El cuadro clínico de ABPA está dominado por asma (o fibrosis quística), que se complica por episodios recurrentes de obstrucción bronquial, fiebre, malestar, expectoración de tapones mucosos parduscos, eosinofilia en sangre periférica y hemoptisis.

La TCAR del tórax puede mostrar bronquiectasias cilíndricas centrales con predominio en lóbulos superiores y engrosamiento de la pared bronquial. El signo del "dedo de guante" está presente en aproximadamente el 25% de los pacientes, correspondiendo a impactación mucosa que se irradia desde el hilio hacia la periferia. Las características de la bronquiolitis son comunes, con nódulos centrilobulares y patrón de árbol en brote (Figura 6)²².

Figura 6. TCAR de tórax en una aspergilosis broncopulmonar alérgica²²



La eosinofilia en sangre periférica suele ser > 1.000/mcL en ausencia de tratamiento con glucocorticoides. Los niveles séricos de IgE total pueden ser particularmente altos y conducir a la sospecha de ABPA en pacientes con asma, aumentando generalmente durante las agudizaciones de ABPA. Las pruebas cutáneas y la IgE e IgG (precipitina) en suero frente a *A. fumigatus*, incluyendo anticuerpos específicos frente a los alérgenos recombinantes de *Aspergillus* (especialmente Asp f4 y Asp f6), corroboran el diagnóstico³⁵.

Los criterios diagnósticos propuestos por la International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) (Tabla 4)³⁶ simplifican el esquema de diagnóstico, aunque no se validan prospectivamente.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica según la International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)

Situaciones predisponentes (al menos una presente)

- Asma
- Fibrosis quística

Criterios obligatorios (ambos presentes)

- Test cutáneos positivos o IgE elevada frente a A. Fumigatus
- IgE total > 1000 UI/mL (puede aceptarse < 1000 UI/mL si cumplen el resto de criterios)

Otros criterios (al menos dos presentes)

Precipitinas en suero frente a A. Fumigatus

- Alteraciones radiológicas compatibles
- Eosinófilos en sangre periférica > 500/mcL en pacientes sin tratamiento con GC

IgE: inmunoglobulina E; GC: glucocorticoides

Los casos de ABPA sin bronquiectasias centrales se denominan *seropositivos* y pueden corresponder a una variante distinta³⁷.

Existen síndromes broncopulmonares alérgicos similares a la ABPA que pueden asociarse con levaduras u otros hongos³⁸, y cuyo diagnóstico está basado principalmente en el cultivo repetido del microorganismo que lo cause y la serología, si está disponible.

Además del tratamiento con glucocorticoides sistémicos a largo plazo, el itraconazol oral de 16 a 32 semanas puede ser un complemento útil para reducir la carga de colonización de hongos en el pulmón, permitiendo reducir dosis de glucocorticoides y disminuir la frecuencia de las agudizaciones³⁹, así como el omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE), especialmente en sujetos con asma grave y ABPA⁴⁰.

INFECCIÓN POR PARÁSITOS

La infección parasitaria es la principal causa de neumonía eosinofílica en el mundo. Sin embargo, es menos común en Europa y Estados Unidos, donde cuyo diagnóstico puede no realizarse porque las manifestaciones clínicas y radiológicas no son específicas⁴¹.

El espectro clínico es muy variado, dependiendo de la vía de entrada en el pulmón y el ciclo de vida del organismo⁴².

1. Migración transpulmonar de las larvas (síndrome de Löffler):

Ascaris lumbricoides, anquilostomas (Ancylostoma duodenale, Necator americanus) y Strongyloides stercoralis tienen ciclos de vida en los que las larvas llegan a los pulmones, maduran y ascienden por las vías respiratorias para pasar posteriormente al tracto gastrointestinal⁴³. La descripción clásica del síndrome de Löffler se describió en la infección por Ascaris lumbricoides adquirida a través de la transmisión de heces humanas infectadas⁴⁴.

2. Invasión parenquimatosa pulmonar:

Varios helmintos pueden invadir directamente el parénquima pulmonar y producir manifestaciones pulmonares, entre ellos *Paragonimus* y cestodos (*Echinococcus*, *Taenia solium*)⁴⁵.

3. Siembra hematógena^{43,46}:

La siembra hematógena de larvas de helmintos o huevos puede conducir a la deposición pulmonar y a una respuesta pulmonar eosinofílica. El tratamiento previo con glucocorticoides puede ser un factor de riesgo. El síndrome puede ser debido a diferentes parásitos: ascárides (por ejemplo, *Toxocara canis, Toxocara cati o Ascaris suum*) y anquilostomas, en el contexto de una infección por *Trichinella, Strongyloides* o esquistosomiasis.

4. Eosinofilia pulmonar tropical:

Es el resultado de una respuesta inmune distinta a los estadios microfilariales sanguíneos de las filarias linfáticas *Wuchereria bancrofti* y, menos comúnmente, *Brugia malayi*⁴⁷. El diagnóstico se basa en el hallazgo de síntomas respiratorios típicos y alteraciones radiológicas en pacientes procedentes de una región endémica (por ejemplo: India, Sudeste asiático, África o América del Sur).

OTRAS INFECCIONES NO PARASITARIAS

La infección coccidioidal puede causar neumonía eosinofílica. La diferenciación de la neumonía eosinofílica idiopática puede ser difícil, porque los organismos pueden no detectarse en los cultivos o en las muestras de biopsia pulmonar⁴⁸. La mayoría de los pacientes que se sospecha que tienen coccidioidomicosis se evalúan con pruebas serológicas; la detección de IgM y de IgG específicas son probablemente las pruebas de detección más sensibles.

ENFERMEDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS Y TÓXICOS

La identificación de una causa potencial de EPE puede tener consecuencias prácticas, especialmente cuando la enfermedad es causada por fármacos y tóxicos, ya que en muchos casos se resolverá si se retira el agente causal.

La presentación clínica es variada, incluso asociando síntomas sistémicos (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* [DRESS]). Se debe sospechar el DRESS cuando el paciente tiene una erupción cutánea, fiebre, edema facial, adenopatías y antecedentes de iniciación de un fármaco entre 2 y 6 semanas antes de la aparición de la clínica.

Los fármacos más frecuentes son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los antibióticos (dapsona, minociclina, daptomicina, ampicilina y nitrofurantoína)⁴⁹. Otros fármacos han sido implicados en más de veinte informes de casos publicados (anticonvulsivos, antidepresivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, hidroclorotiazida, medios de contraste radiológicos, L-triptófano, metotrexato, amiodarona, bleomicina). El Groupe d'Études de la Pathologie Pulmonaire Iatrogène mantiene un sitio web con actualizaciones frecuentes de las listas de medicamentos que se han asociado con infiltrados pulmonares y eosinofilia, con sus referencias bibliográficas (www.pneumotox.com)⁵⁰.

También se ha asociado a la exposición a numerosos tóxicos⁵¹⁻⁵³: silicato de aluminio y partículas de metales, exposición al sulfito de las uvas, picaduras de escorpión, inhalación de heroína, crack, cocaína o marihuana, inhalación de productos químicos orgánicos durante la fabricación del caucho o inhalación de polvo o humo, como en el caso de la exposición a fuegos artificiales, extinción de incendios y abuso de 1,1,1-tricloroetano (Scotchgard).

En relación con la exposición a tóxicos, se han descrito brotes de eosinofilia pulmonar. El "síndrome del aceite tóxico" afectó a más de 20.000 personas en España en 1981, y se asoció con la ingestión de aceite de colza contaminado con derivados de la anilina⁵⁴. Un brote similar, el "síndrome de eosinofilia-mialgia", ocurrió en 1989, en asociación con la ingestión de L-triptófano. Aunque las quejas predominantes eran neuromusculares, más del 50% de los individuos afectados tenían tos o disnea y el 17% presentaban afectación pulmonar⁵⁵.

Conclusión

Volviendo a nuestro caso clínico, y tras la revisión de las diferentes EPE, la paciente fue diagnosticada de GEP en fase eosinofílica como comorbilidad/agravante del mal control, junto con probable neumonía eosinofílica crónica precediendo al diagnóstico de GEP (aunque no se pudo objetivar el recuento de eosinófilos en el BAL, probablemente porque ya estaba tratada con glucocorticoides sistémicos).

Para concluir, hay que recordar que las EPE tienen diferentes presentaciones clínicas y que debemos tenerlas en consideración ante la presencia en nuestros pacientes de una eosinofilia en sangre periférica > 500/mcL o > 250/mcL, a pesar de tratamiento con glucocorticoides orales o de infiltrados radiológicos, así como ante cambios en la medicación o viajes a zonas endémicas de infección por helmintos.

Futuros estudios nos mostrarán la efectividad de los tratamientos con anticuerpos monoclonales dirigidos a las nuevas dianas terapéuticas en el manejo y tratamiento de las mismas.

Agradecimientos y financiación

Agradecimientos a todos mis compañeros de trabajo, especialmente a la Dra. Almadana y al Dr. Valido por su tiempo y dedicación, así como por la revisión conjunta de este artículo.

Bibliografía

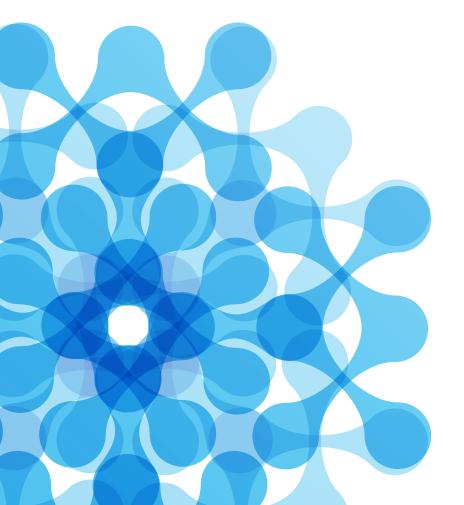
- 1. GEMA 4.1: Guía Española para el Manejo del Asma. [Consultado 01/06/2016]. Disponible en: www.gemasma. com.
- 2. Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias. Clin Microbiol Rev. 2012;25:649–60.
- 3. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:1423–38.
- 4. Bain GA, Flower CD. Pulmonary eosinophilia. Eur J Radiol. 1996;23:3–8.
- 5. Umeki S. Reevaluation of eosinophilic pneumonia and its diagnostic criteria. Arch Intern Med. 1992;152:1913–9.
- 6. Spector SL, Tan RA. Is a Single Blood Eosinophil Count a Reliable Marker for "Eosinophilic Asthma?". J Asthma. 2012;49:807–10.
- 7. Sennels HP, Jørgensen HL, Hansen AL, Goetze JP, Fahrenkrug J. Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: The Bispebjerg study of diurnal variations. Scand J Clin Lab Invest. 2011;717:532–41.
- 8. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2010;1261:39–44.

- 9. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. J Immunol. 1999;163:6321–9.
- Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3:290–300.
- 11. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al.; Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:647–54.
- 12. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. Clin Chest Med. 2016;37:535–56.
- 13. Wechsler ME. Pulmonary Eosinophilic Syndromes. Immunol Allergy Clin North Am. 2007;27:477–92.
- 14. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore). 1998;77:299–312.
- 15. Johkoh T, Müller NL, Akira M, Ichikado K, Suga M, Ando M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. Radiology. 2000;216:773–80.
- 16. Okubo Y, Horie S, Hachiya T, Momose T, Tsukadaira A, Takashi S, et al. Predominant Implication of IL-5 in Acute Eosinophilic Pneumonia: Comparison with Chronic Eosinophilic Pneumonia. Int Arch Allergy Immunol. 1998;116:76–80.
- 17. Rhee CK, Min KH, Yim NY, Lee JE, Lee NR, Chung MP, et al. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. Eur Respir J. 2013;41:402–9.
- Daimon T, Johkoh T, Sumikawa H, Honda O, Fujimoto K, Koga T, et al. Acute eosinophilic pneumonia: thin-section CT findings in 29 patients. Eur J Radiol. 2008;65:462–7.
- Price M, Gilman MD, Carter BW, Sabloff BS, Truong MT, Wu CC. Imaging of Eosinophilic Lung Diseases. Radiol Clin North Am. 2016;54:1151–64.
- 20. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus

- Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65:1–11.
- 21. Dunogue B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:298–309.
- 22. Chung MP, Yi CA, Lee HY, Han J, Lee KS. Imaging of pulmonary vasculitis. Radiology. 2010;255:322–41.
- 23. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. Am J Clin Pathol. 2000;114:767–72.
- 24. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. Chest. 1995;108:320–3.
- 25. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine (Baltimore). 1984;63:65–81.
- 26. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990;33:1094–100.
- 27. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood. 1994;83:2759–79.
- 28. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich G, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1319–25.
- 29. Chung KF, Hew M, Score J, Jones AV, Reiter A, Cross NC, et al. Cough and hypereosinophilia due to FIP1L1-PDGFRA fusion gene with tyrosine kinase activity. Eur Respir J. 2006;27:230–2.
- 30. Simon HU, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. N Engl J Med. 1999;341:1112–20.
- 31. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med. 2003;348:1201–14.
- 32. Legrand F, Renneville A, Macintyre E, Mastrilli S, Ackermann F, Cayuela JM, et al.; French Eosinophil Network. The spectrum of FIP1L1-PDGFRA-associated chronic eosinophilic leukemia: new insights based on a survey of 44 cases. Medicine (Baltimore). 2013. [Epub ahead of print].

- 33. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, Schwartz LB, Singh AD, Rosenwasser LJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:461–7.
- 34. Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Semin Respir Crit Care Med. 2006;27:185–91.
- 35. Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, Saikia B, Garg M, Gupta D, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a latent class analysis. PLoS One. 2013;8:e61105.
- 36. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al.; ABPA complicating asthma ISHM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy. 2013;43:850–73.
- 37. Agarwal R, Garg M, Aggarwal AN, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA-S): long-term outcomes. Respir Med. 2012;106:942–7.
- 38. Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, Gaur SN, Randhawa HS, Meis JF. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than Aspergillus: a global overview. Crit Rev Microbiol. 2014;40:30–48.
- 39. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. Respir Med. 2004;98:915–23.
- 40. Pérez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, Guallar J, Marin M, Asensio O, et al. Effects of omalizumab in Aspergillus-associated airway disease. Thorax. 2011;66:539–40.
- 41. Kunst H, Mack D, Kon OM, Banerjee AK, Chiodini P, Grant A. Parasitic infections of the lung: a guide for the respiratory physician. Thorax. 2011;66:528–36.
- 42. Craig JM, Scott AL. Helminths in the lungs. Parasite Immunol. 2014;36:463–74.
- 43. Wilson ME, Weller PF. Eosinophilia. In: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds.), Elsevier, Philadelphia, 2006:1478.
- 44. Löffler W. Transient lung infiltrations with blood eosinophilia. Int Arch Allergy. 1956;8:54–9.
- 45. Singh P, Saggar K, Kalia V, Sandhu P, Galhotra RD. Thoracic imaging findings in a case of disseminated cysticercosis. Postgrad Med J. 2011;87:158–9.
- 46. Roig J, Romeu J, Riera C, Texidó A, Domingo C, Morera J. Acute eosinophilic pneumonia due to toxocariasis with bronchoalveolar lavage findings. Chest. 1992;102:294–6.
- 47. Mullerpattan JB, Udwadia ZF, Udwadia FE. Tropical pulmonary eosinophilia--a review. Indian J Med Res. 2013;138:295–302.

- 48. Fohlman J, Sjölin J, Bennich H, Chryssanthou E, Von Rosen M, Petrini B. Coccidioidomycosis as imported atypical pneumonia in Sweden. Scand J Infect Dis. 2000;32:440–1.
- 49. Cottin V, Bonniaud P. Drug-induced infiltrative lung disease. Eur Respir Mon. 2009;46:287–318.
- 50. Foucher P, Camus P. Pneumotox online: the drug-induced lung diseases. [Consultado 11/08/2016]. Disponible en: www.pneumotox.com.
- 51. Marguerie C, Drouet M. [Occupational eosinophilic lung in a grape grower: role of sulfites]. Allerg Immunol (Paris). 1995;27:163–7.
- 52. Rom WN, Weiden M, Garcia R, Yie TA, Vathesatogkit P, Tse DB, et al. Acute eosinophilic pneumonia in a New York City firefighter exposed to World Trade Center dust. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:797–800.
- 53. Kelly KJ, Ruffing R. Acute eosinophilic pneumonia following intentional inhalation of Scotchguard. Ann Allergy. 1993;71:358–61.
- 54. Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Perez-Ruiz F, Mancebo L. Toxic oil syndrome. A long-term follow-up of a cohort of 332 patients. Medicine (Baltimore). 1993;72:285–95.
- 55. Swygert LA, Maes EF, Sewell LE, Miller L, Falk H, Kilbourne EM. Eosinophilia-myalgia syndrome. Results of national surveillance. JAMA. 1990;264:1698–703.



Con la colaboración de

