

Adherencia al tratamiento en el asma grave

¹ CARLOS MELERO MORENO

² CARLOS ALMONACID SANCHEZ

¹ Servicio de Neumología. Instituto de Investigación H. Universitario 12 de Octubre. Madrid

² Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara

cmelero@separ.es

RESUMEN

La adherencia terapéutica en el asma es una preocupación constante. Sin embargo, cerca del 50% de los pacientes asmáticos son calificados de adherencia pobre en relación con las prescripciones médicas en general.

La adherencia es una variable compleja, difícil de cuantificar, entender y mejorar, dentro de las repercusiones graves médicas y para el paciente que conlleva el incumplimiento terapéutico (deficiente control de la enfermedad, exacerbaciones frecuentes, hospitalización por asma y menor calidad de vida), comúnmente asociadas al asma grave.

Se han utilizado diferentes herramientas con el objetivo de identificar, medir e incrementar el grado de adherencia con desigual nivel de eficiencia, aunque a la vista de las consecuencias y los resultados, se necesitan avances importantes en este campo posiblemente mediante un enfoque multidisciplinar, máxime en el asma grave, antes de tomar aptitudes y decisiones terapéuticas erróneas.

Palabras clave: adherencia terapéutica, asma grave, eficiencia, control, herramientas.

Introducción

El asma es un proceso inflamatorio crónico de la vía aérea, condición que requiere por parte del paciente, para conseguir un adecuado control de la enfermedad, un apropiado conocimiento de la misma y ciertas habilidades para su automanejo; un control del medio ambiente y una monitorización regular de su medicación, incluido un plan de autocuidados individualizado para el manejo y tratamiento

de las exacerbaciones¹. Además, para alcanzar el control óptimo del asma se requiere también por parte del paciente asmático un acuerdo con el diagnóstico médico, y asegurar una disposición y destreza para cumplir con las recomendaciones, incluida la adherencia con el tratamiento; aspecto especialmente relevante en el asma grave que requiere fármacos con potenciales efectos adversos².

Los pacientes con asma grave constituyen un grupo de presentación heterogénea, dentro de la propia variabilidad de

manifestaciones del síndrome asmático, que permite agrupar a los enfermos con asma por fenotipos clínicos, según el predominio celular inflamatorio, y mediante las bases fisiopatológicas que los determinan (los endotipos), lo que proporciona una mejor aproximación para poder investigar nuevas dianas terapéuticas de un modo más particularizado³. Usualmente la situación inicial al abordar el asma grave se define como una dificultad para tratar la enfermedad, en la que el primer paso sería comprobar que el diagnóstico de asma es correcto y se han realizado las gestiones necesarias para descartar algunas de las entidades que simulan o pueden confundirse con asma; se han desechado comorbilidades asociadas que interactúan y dificultan el tratamiento del asma, así como los factores agravantes; se han comprobado la información y las habilidades técnicas del paciente, y se ha determinado una buena adherencia al tratamiento^{4,5}.

El asma refractaria o asma de control difícil es una causa potencial para las dificultades del tratamiento, pero no la más común, que sitúa a la sospecha diagnóstica y a la valoración de la adherencia terapéutica en una posición esencial y crítica, antes de que un asma grave pueda ser catalogada como tal, se aconsejen tratamientos prolongados con corticosteroides sistémicos, se prescriban terapéuticas biológicas con anticuerpos monoclonales, o se estime la incorporación en un ensayo clínico, en el curso de un seguimiento de al menos seis meses⁶ (Figura 1). Tras esta valoración el asma grave puede clasificarse según los criterios del último Documento WHOCSA⁷ en: asma grave no tratada, con dificultades para el tratamiento, y resistente al

tratamiento. En esta última se encuadrarían el asma grave en la que no se alcanza el control a pesar de las dosis altas de un tratamiento recomendado (asma corticorresistente y asma refractaria a los corticosteroides) y el asma grave en la cual el control sólo se alcanza con dosis altas de un tratamiento recomendado. El asma grave también puede clasificarse según los criterios de la Normativa para el Asma de Control Difícil⁸, pero siempre bajo la premisa de estar ante enfermos que precisan un gran número de medicamentos para el control de sus síntomas, que tienen una mayor probabilidad de comorbilidades y un potencial incremento en los niveles de depresión y ansiedad, y generan un elevado coste en sus cuidados⁹.

Adherencia al tratamiento. Definición

Si se acepta la definición clásica de Haynes, el cumplimiento terapéutico sería el grado de concordancia entre la conducta del paciente y la prescripción médica¹⁰, pero entendido en un sentido amplio, no sólo para la medicación, sino para todos los matices del proceso clínico, que engloba particularidades de la conducta y asistencia a las citas. Este enfoque pone en evidencia cierto aspecto coercitivo de obediencia hacia el médico, por lo que surgen otros términos como adherencia¹¹⁻¹³ que, considerada desde el punto de vista ético, comprende los siguientes elementos: aceptación, capacidad para juzgar y tomar una decisión de acuerdo con la recomendación y tenacidad o persistencia

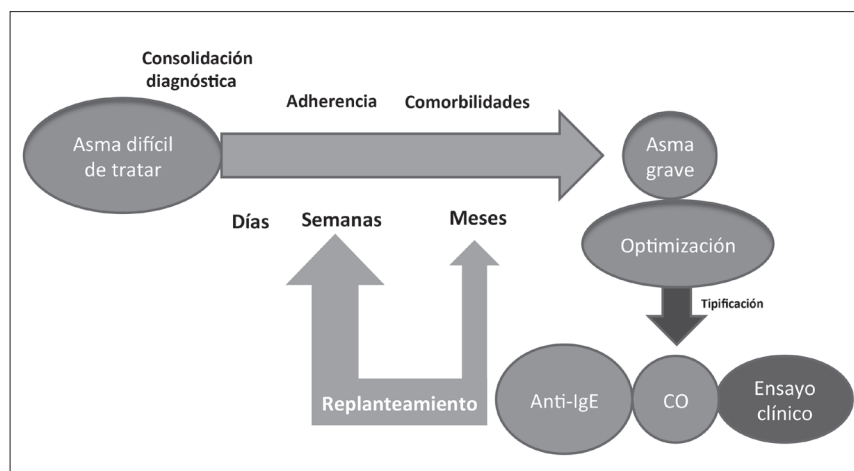


Figura 1. Situación de la adherencia en el asma grave

Modificado de Clinical & Experimental Allergy 2012; 42: 1566-1574.

CO: corticosteroides orales

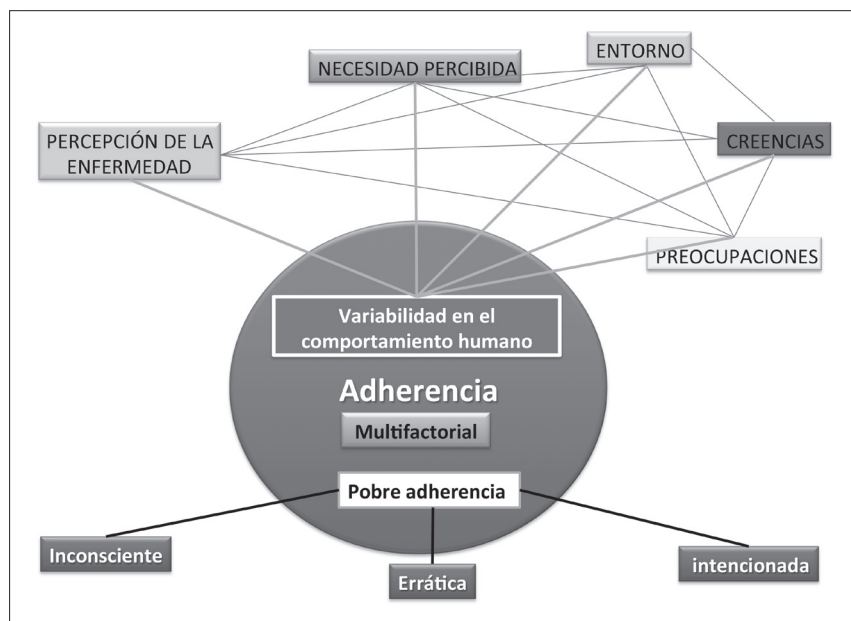


Figura 2.
La adherencia una variable multifactorial

para mantener un adecuado tratamiento durante el periodo recomendado. Así pues, la adherencia surge de un acuerdo consensuado de la relación médico paciente¹⁴. La adherencia es a menudo considerada una variable dicotómica, evaluada en algunos estudios con puntos de corte entre el 60-80%, pero realmente es una variable continua expresada en diferentes grados y patrones, en la que no hay un consenso en el punto de corte para definir escasa o pobre adherencia (usualmente menos del 60% o del 100% de la dosis prescrita)¹⁴. En asma el concepto de pobre adherencia se aplica mayormente a la terapéutica de mantenimiento, pero la terapia de alivio o de rescate puede también ser altamente problemática.

La adherencia es una variable compleja multifactorial (Figura 2), en la que influye la variabilidad en el comportamiento humano. Los estudios relativos a su análisis han utilizado diferentes métodos, por lo que no son comparables. El incumplimiento puede manifestarse en diferentes formas: inconsciente (el enfermo no ha entendido la pauta o existe una barrera médico paciente); intencionado (el sujeto no cumple el tratamiento por fobia a la medicación, miedo a los efectos adversos, o porque cree que ya no la precisa), o por el elevado coste de la misma; y errático, que ocurre con regímenes complejos o que exigen interrupciones frecuentes en la vida cotidiana.

También se puede hablar de incumplimiento primario cuando existe una actitud activa en contra del tratamiento, cuyo extremo sería el no retirar el fármaco de la oficina de farmacia; o secundario, cuando la actitud negativa no se encuentra tácitamente.

Factores asociados a la pobre adherencia en el asma grave

Múltiples factores influyen sobre la adherencia (Tabla I), pero ninguno de ellos por si solo puede explicar la situación de la pobre adherencia. La influencia de los factores psicosociales en el manejo y en los resultados del asma se ha confirmado en múltiples estudios^{15,16}. La depresión y la ansiedad, pueden actuar en detrimento del control del asma, aunque las relaciones son complejas y puede que sean bidireccionales; además, estos factores posiblemente actúen sobre otros aspectos del manejo del asma como son los autocuidados y el seguimiento. Los mecanismos por los que actúan los factores psicosociales, particularmente las emociones y los determinantes estresantes de la vida, se encuentran sometidos a amplio debate¹⁷. Así, algunos trabajos como el de Ritz y colaboradores¹⁸, muestran la relación de la contracción de la vía aérea central con estímulos desagradables, sin asociación con otros indicadores

<p>Características asociadas al asma grave</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comienzo temprano/comienzo tardío • Cronicidad, síntomas diarios, exacerbaciones • Percepción de síntomas <p>Miscelánea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complejidad en la comunicación medica • Conocimiento de la enfermedad y de sus tratamientos • Historia personal y experiencias • Aceptación de la enfermedad • Disturbios frecuentes de memoria • Creencias en salud <p>Sociodemográficos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad (adolescencia) • Genero (femenino) • Estado • Educación, nivel social • Ingresos, nivel de renta <p>Psicopatología</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad, depresión, pánico, desordenes psiquiátricos crónicos 	<p>Asociadas al tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración • Regímenes, número de días, dosis • Ruta de administración, complejidad • Potenciales efectos adversos • Tiempo de actuación para que desaparezcan los síntomas • Medicinas alternativas • Poli medicación por otras comorbilidades (incluidas las del asma) <p>Asociadas con el médico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia y duración de las visitas • Calidad humana de la relación médico paciente • Calidad del equipo, (especialmente en los planes de educación) • Interés por la adherencia terapéutica • Satisfacción profesional • Status social e institucional • Relación con otros profesionales de salud (AP) <p>Rasgos psicológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extraversión, Bajo atractivo social • Percepción de control
<p>Tabla I: Factores asociados con pobre adherencia en el asma grave</p>	

de patología en la vía aérea. Además, los factores psicosociales se han relacionado también con la susceptibilidad a las infecciones, las enfermedades sistémicas, el incremento del componente inflamatorio en el asma, la modulación de la respuesta inmune por vía neuronal y hormonal, y la disminución de la sensibilidad a los corticosteroides como resultado de una inapropiada función y/o expresión del receptor¹⁹.

De los diversos estudios realizados para identificar al paciente con pobre adherencia, no se ha podido determinar un retrato robot que identifique al incumplidor, y si se ha generado una larga lista relacionada con tres variables principales: la actitud y el conocimiento del personal sanitario, la

singularidad del paciente y las características del régimen terapéutico. De tal modo que tomar la medicación no es algo arbitrario sino complejo que incluye múltiples componentes del entorno (percepción de la enfermedad, necesidad percibida, creencias y preocupaciones), que dan como resultado alcanzar una decisión²⁰: tomar la medicación.

Como medir la adherencia

La adherencia engloba el cumplimiento de las dosis y forma de administración, y la duración del tratamiento. Teóricamente el máximo cumplimiento terapéutico, en relación con

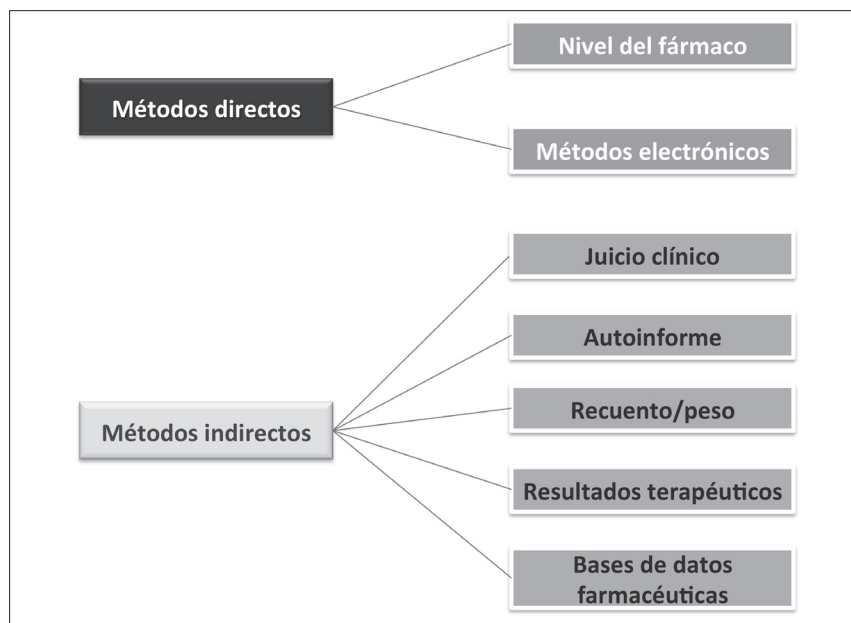


Figura 3.
Métodos para medir la adherencia terapéutica

la dosis prescrita para cualquier forma de administración, estaría reflejado en la relación porcentual entre dosis cumplimentadas y prescritas, que sería del 100% si ambos numerador y denominador fueran evidentemente iguales. Sin embargo, las cosas se complican cuando el paciente no se acuerda, o falsea los datos por vergüenza, por temor a ser enjuiciado o quedar mal ante el médico.

No existe un patrón oro para la medición de la adherencia, y si lo hubiera tendría que tener una sensibilidad y espe-

cificidad superior al 80%. Hay diferentes métodos para ponderar la adherencia y en general pueden dividirse en directos e indirectos (figura 3). La elección de uno u otro dependerá del entorno en el que se vaya a utilizar y en ocasiones será necesaria una combinación de ambos tipos.

Métodos indirectos

Son menos fiables que los directos, pero son sencillos y baratos. No son objetivos, por lo que tan sólo identifican a una

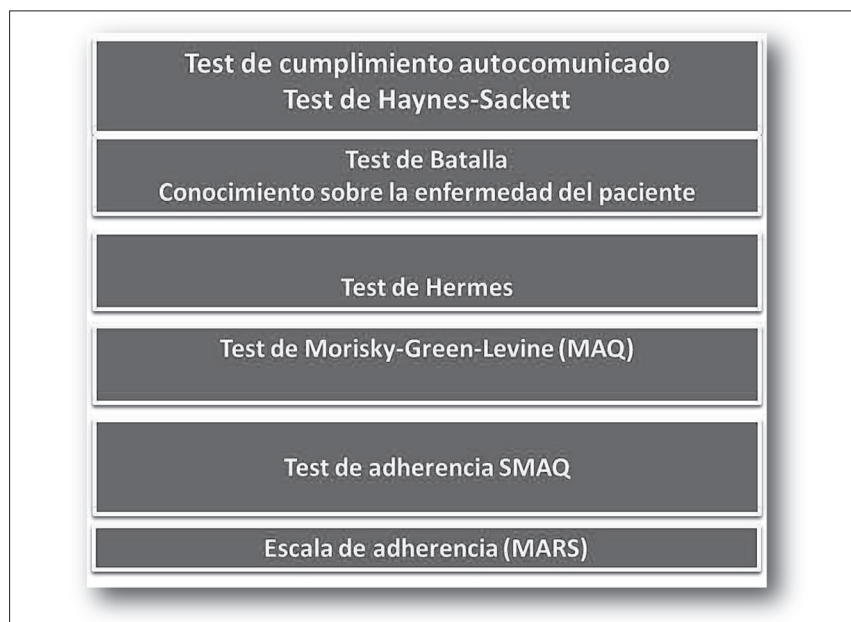


Figura 4.
Cuestionarios autoreferidos para medir la adherencia terapéutica

MAQ: Cuestionario de adherencia a la medicación;

SMAQ: Cuestionario de adherencia a la medicación en SIDA;

MARS: escala informativa de adherencia a la medicación

parte de los incumplidores, y se basan en el cómputo o en la entrevista clínica. No pueden facilitar una cuantificación, pero proporcionan una puntuación en la vida real. Incluyen la medición a través del juicio clínico, los autoinformes, los sistemas de recuento y peso, los resultados terapéuticos, y el cálculo con ayuda de las bases de datos farmacéuticas.

Los cuestionarios auto-administrados o autoinformes (figura 4), son fiables cuando el paciente se confiesa incumplidor (valor predictivo positivo); constan en general de preguntas dirigidas a diferentes tipos de patología, y también indudablemente los hay para el asma, de los que muchos son adaptados y algunos se han validado para el castellano²¹⁻²³. El recuento de comprimidos y rotacápsulas; la medición de la adherencia a través del peso del cartucho, o del contador de dosis, son métodos objetivos, y si bien pueden parecer una magnífica idea, resultan engorrosos, y además no distinguen entre tomar adecuadamente los comprimidos o tirarlos, y en el caso de los aerosoles entre inhalarlos o descargarlos antes de la consulta^{24,25}. Se han utilizado mucho en investigación, pero comportan importantes sesgos de observación. Sin embargo, son un método suficientemente validado principalmente el de recuento de comprimidos, utilizado en HTA y en farmacias. Una de sus variantes, el sistema MEMS²⁶ (Monitors Events Medication Systems), registra la apertura del recipiente informando de la fecha y hora en que se produjo. Es un método caro y puede sobrevalorar, ya que no garantiza que se hayan tomado los comprimidos; puede abrirse por curiosidad o al enseñárselo a los amigos. Permite la asociación con el recuento de comprimidos y estudiar patrones de cumplimiento. En el caso de la medicación inhalada, la medición y verificación de la cumplimentación tiene su trascendencia en cuanto a evaluar los síntomas y variar las dosis de prescripción. Los inhaladores que disponen de un contador pueden ser manipulados, pero pueden ser de utilidad si el contador solo actúa y contabiliza cuando se inhala, como en el caso del Novolizer® y Genuair®. La utilización de las bases farmacéuticas para medir la adherencia terapéutica constituye una buena aproximación al problema, sobre todo para la industria farmacéutica, permite conocer el número de nuevos tratamientos y la discontinuidad en los mismos. En nuestro país se consigue una buena aproximación, pues la mayoría de las prescripciones están dentro del régimen

del Sistema Nacional de Salud. Además, estas son nominales y desde la introducción de la tarjeta sanitaria es posible conocer el inicio y el final del tratamiento de un paciente determinado. El lado negativo se corresponde con que a pesar de que se realice la prescripción y que la farmacia lo dispense, no existe la seguridad de que el paciente tome el medicamento en la dosis y forma adecuada. Si permite, sin embargo, conocer el gasto sanitario de un fármaco determinado y por tanto las previsiones de mercado, además de proporcionar un conocimiento global sobre la adherencia de la medicación²⁷.

Métodos directos

Los métodos directos se basan en la cuantificación de un fármaco o de sus metabolitos o de sustancias trazadoras en algún fluido biológico (sangre, orina, saliva o en la piel del paciente). Son objetivos, específicos, fiables, costosos, complejos, y exactos; están limitados a ciertos fármacos y son útiles en los ensayos clínicos; preferentemente cuando se trata de fármacos con vida media larga, lo que permite además de valorar el cumplimiento optimizar márgenes terapéuticos en determinados tratamientos. Es evidente que se aproximan al método perfecto para valorar el cumplimiento. Sin embargo, presentan problemas adicionales: son incómodos e invasivos, pueden producir falsos resultados al referirse a la última dosis tomada, la concentración puede variar por interacción con otros fármacos, o por variaciones metabólicas genéticas (teofilina, digoxina, fármacos retrovirales, tuberculostáticos, antidepresivos). Además, pueden detectarse falsos adherentes, ya que el sujeto al saberse vigilado, puede realizar una mejor cumplimentación y sobreestimarse la adherencia.

En el caso de la medicación inhalada el método directo de cuantificación de la adherencia se sirve de dispositivos electrónicos. Son aparatos que monitorizan automáticamente el uso de los aerosoles presurizados (Nebulizer Chronolog) o de los de polvo seco (Turbo-Inhaler –computer y el Diskus Adherente Logger) (Figura 5). Existe una variedad de mecanismos electrónicos, preferentemente para inhaladores de dosis medidas (MDI), aunque ya hay para todos los sistemas con diferencias más o menos significativas en sus características, tanto para la información proporcionada



Figura 5.
Dispositivos electrónicos

Muestra diferentes dispositivos electrónicos de los que están disponibles en el mercado, y que pueden aplicarse a los sistemas de inhalación comúnmente utilizados.

como en la posterior recogida de los datos. Los cuestionarios y el peso del cartucho pueden proporcionar medidas objetivas, pero no reflejan el patrón de uso. Además, algunos estudios comparando las mediciones electrónicas con la recogida del peso del cartucho han demostrado que este método caracteriza a un buen número de sujetos como adherentes de modo inadecuado²⁸.

Prevalencia y consecuencias de la pobre adherencia en el asma grave

Los estudios con mayor número de enfermos y un tiempo igual o superior a un año^{29,30} comunican una adherencia a los esteroides inhalados (EI) entre el 30 y el 50%. El trabajo retrospectivo de Willians y colaboradores²⁹, realizado en Michigan, en el que se midió la adherencia a través de las comunicaciones de las oficinas de farmacia, y se cuantificó la adherencia a los EI como el porcentaje de días cubiertos entre dos prescripciones, la adherencia estimada fue del 50%. Este nivel se relacionó con un empeoramiento del asma en términos de un mayor número de visitas a urgencia, ciclos de corticoides sistémicos y hospitalizaciones, después de ajustar por edad, sexo, raza, obtención de las oficinas de farmacia de fármacos agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta y dosis de EI. Además, la adherencia

es un fenómeno que decae tempranamente, incluso tras el ingreso hospitalario por crisis asmática, como demuestra el trabajo de Krishnan y colaboradores³¹, que analizó prospectivamente los ingresos por crisis asmática, excluyendo pacientes con otra enfermedad respiratoria o con contraindicación para EI y/o corticosteroides orales. Al alta, el tratamiento era estandarizado, y los pacientes recibían instrucción técnica para el manejo de los inhaladores hasta la autosuficiencia así como un plan de autocuidados por escrito. Los enfermos se clasificaron en relación con los antecedentes de ventilación mecánica en: con ventilación mecánica previa pero no en la exacerbación en curso, con ventilación mecánica en el curso de la exacerbación actual, y sin historia de ventilación mecánica anterior ni en la actualidad. La adherencia baja para los EI se definió como menor al 50% (en la medición electrónica), si bien también se cuantificó por cuestionario auto-administrado y por el peso del cartucho para los MDI. La media de caída por día en las medidas electrónicas fue de 2,7% para los EI y de 5,2% para los CO (Figura 6). El análisis multivariable en un modelo de regresión logística mostró mayor tendencia a una peor adherencia en los participantes con antecedentes previos de ventilación mecánica, con una odds ratio de 3.49 frente a los participantes sin antecedentes. Ninguna de las características basales fue indicativa de pobre adherencia.

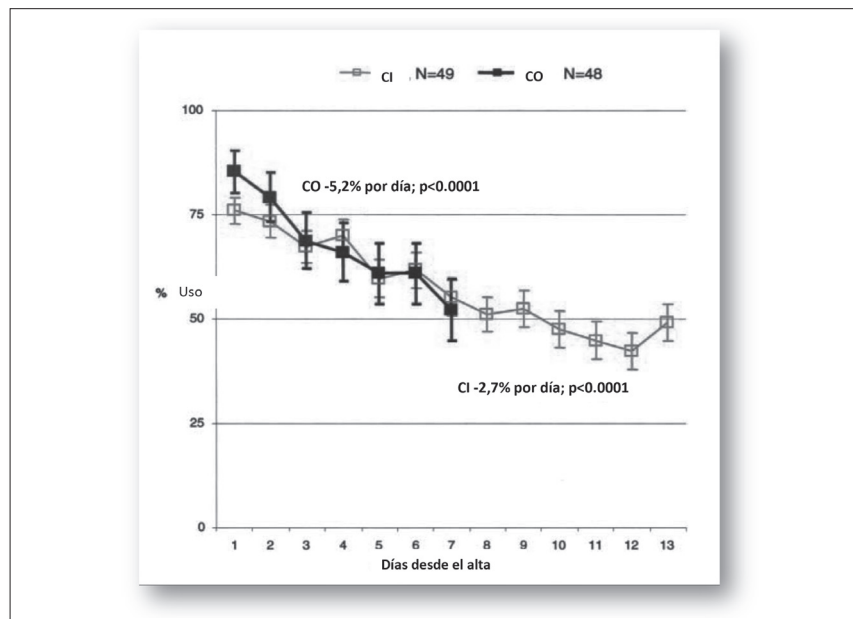


Figura 6.
Uso de corticosteroides después del alta hospitalaria

Modificada de Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 817-822.

CI: Corticoides inhalados;

CO: corticoides orales

El trabajo clásico de Gamble y colaboradores³², en el que la adherencia se evaluó por métodos directos, con niveles plasmáticos de prednisona y cortisol en 182 pacientes con asma de control difícil, el 45% fallaron en la cumplimentación de entre el 51 y el 100% de la prescripción de la medicación inhalada, y 23 pacientes de 51 (45%) que estaban en tratamiento con corticoide oral fueron detectados como no adherentes. Los autores destacaron en sus conclusiones la necesidad de introducir e implementar mediciones objetivas de la adherencia terapéutica antes de decidir aplicar prescripciones más costosas.

Las potenciales ayudas y soluciones para mejorar la adherencia

Cuatro apartados pueden considerarse bajo este epígrafe: mejorar las herramientas que faciliten la comunicación entre paciente y personal sanitario y la identificación del sujeto no adherente; los planes de educación como una solución a la pobre adherencia en el asma grave; la aportación de internet en el cumplimiento terapéutico, y la determinación de la fracción de óxido nítrico en el aire espirado (FeNO) para identificar la baja adherencia.

Mejorar las herramientas

Una comunicación eficaz entre pacientes y personal sanitario es un imperativo para promover la adherencia. Se requieren repeticiones frecuentes y homogéneas en el discurso por parte de todos los profesionales de la salud. Las creencias culturales, incluidas las religiosas, pueden ser una parte importante de la relación, con consecuencias en términos de adherencia, incluyendo la medicación, y para las recomendaciones de los autocuidados. El trabajo de Foster y colaboradores³³, pone en evidencia que si bien se necesita introducir la medición de adherencia en la práctica clínica habitual, no se dispone de cuestionarios específicos y es conveniente crearlos o modificar adecuadamente los existentes. En la citada publicación se comparan las mediciones de adherencia con dispositivos electrónicos, con tres preguntas cortas sobre la medicación controladora en las últimas 4 semanas (¿Cuántos días por semana ha usado el inhalador? Nombre de la medicación controladora o inhalador; ¿Cuántas veces por día?; ¿Cuántos disparos cada vez?), y con la cuantificación de la adherencia a través de la prueba de Morisky. Los resultados muestran que las tres preguntas cortas, tienen una correlación mayor con las mediciones electrónicas sobre adherencia ($r = 0.62$; $p < 0.0001$) que el test de Morisky ($r = -0.45$; $p < 0.0001$).

Diferentes trabajos han demostrado una mejoría en la adherencia mediante recordatorios audiovisuales a través de los propios dispositivos electrónicos^{34,35}, respuestas interactivas telefónicas automatizadas, y por repetidos estímulos para la reposición del medicamento, que han constatado diferencias porcentuales significativas respecto a placebo, pero sin diferencias en los resultados clínicos³⁵. El trabajo de Charles y colaboradores³⁶, muestra que un recordatorio audiovisual enviado mediante los propios dispositivos electrónicos, que cuantifican de un modo directo la adherencia, proporciona mejoras significativas en la cumplimentación a los EI respecto al grupo control en sujetos adultos con asma. Sin embargo, la adherencia es mayor al principio y luego permanece relativamente estable en el periodo de seguimiento de doce semanas, lo que demuestra que se precisa de estudios rigurosos para evaluar adecuadamente cuándo, dónde y por cuánto tiempo deben aplicarse estas técnicas.

Los planes de educación como solución a la pobre adherencia en el asma grave

El mayor número de pacientes con asma grave permanecen incontrolados pese a la prescripción de un adecuado y óptimo tratamiento, de manera que estos enfermos deberían ser considerados como asma difícil de controlar^{2,37,38}. Pero existen datos conflictivos en el análisis pormenorizado de estos sujetos, lo que determina que un considerable número de autores piense que los pacientes con asma grave no son los mejores candidatos para los planes de educación. Un meta-análisis de publicaciones entre el año 2000 y el 2012⁶ resume en esta línea que pocos estudios están dirigidos al asma grave, la población asmática evaluada es muy heterogénea y las conclusiones no están focalizadas a los resultados de control o exacerbaciones. Dentro de este contraste de resultados, los programas de educación han probado científicamente merecer la pena y deberían desarrollarse y potenciarse, posiblemente dentro de un programa multidisciplinar³⁹.

Internet en el cumplimiento terapéutico

Internet ofrece mayores posibilidades y una más extensa aproximación que el resto de las herramientas a utilizar,

tanto para las mediciones de control como para planes de educación o recuerdos para aumentar la adherencia terapéutica. Sin embargo, las diferentes experiencias han comunicado resultados parciales en relación con mejoras en la calidad de vida valorables en población adherente, sin que se hayan proporcionado resultados en términos de exacerbaciones o control⁴⁰⁻⁴⁴.

La determinación de FeNO para identificar la baja adherencia

La medición de la adherencia a los EI carece de un método simple y objetivo en este tipo de pacientes con asma grave. Algunos estudios han subrogado su cuantificación a la frecuencia de reposición de la medicación en la oficina de farmacia, lo que tiene sus limitaciones ya que la adquisición del medicamento no implica necesariamente la toma del mismo, ignora la adherencia a corto plazo y puede que la información total no siempre esté disponible. Las características de la determinación del FeNO (marcador de la inflamación de la vía aérea, con buena correlación con la eosinofilia, reproducible, y bien tolerado)⁴⁵⁻⁴⁸, son el motivo por lo que el trabajo de McNicholl y colaboradores⁴⁹ sugiere este método como identificador de no adherencia, en pacientes con FeNO alto (>45ppb) y dificultades para tratar su asma, con persistencia de síntomas en dos determinaciones secuenciales dentro del escalón 4 y 5 según la clasificación GINA (Global Initiative for Asthma). En este mismo trabajo se define como adherente al sujeto que repone la medicación más del 80% y no adherente aquel que presenta una reposición de la medicación inferior al 50%, basándose en los datos de concordancia y validación descritos y publicados previamente⁵, incluidos los datos de reposición del medicamento, determinaciones de cortisol y prednisolona, concordancia en la entrevista, determinaciones de FeNO diarias, durante 8 días, y durante 4 semanas. Posteriormente, los pacientes con determinaciones de FeNO > 40 ppb reciben 80 mg de triamcinolona, para objetivar la respuesta del FeNO a dosis altas de un corticoide sistémico. Se realizan determinaciones de esputo inducido, y respuesta al cuestionario auto-administrado en la primera visita, después de los 7 días de terapéutica observada con EI, y al final del estudio. Tras los 7 días de tratamiento observado hay una reducción significativa en los niveles de

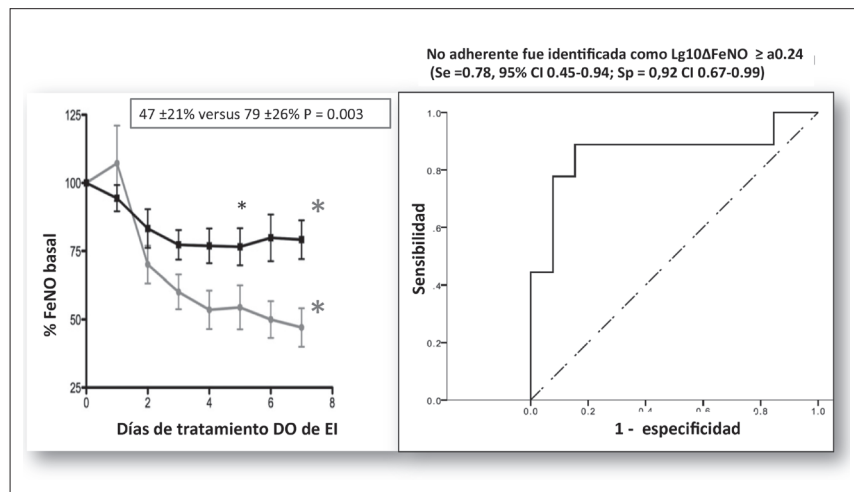


Figura 7.

La utilidad de la medición del FeNO en identificar pobre adherencia

Modificado de Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 1102–1108.

DO: directamente observado;

Se: sensibilidad; Sp: especificidad;

FeNO: fracción espirada de óxido nítrico

FeNO en los sujetos no adherentes (Figura 7), que también es significativa a los 5 días, con un comportamiento similar en el análisis de regresión logística lo que, desde el punto de vista práctico, hace considerar como más pragmático este nivel de observación que evita los días del fin de semana. Como definición óptima de no adherencia se obtiene un valor identificado por: $Lg10\Delta FeNO$ mayor o igual a 0.24 (Se =0.78, 95% CI 0.45-0.94; Sp = 0,92 CI 0.67-0.99), que se corresponde con un 42%. La comparación entre las diferentes variables de medición proporciona al test una sensibilidad de 0.67 (95% CI, 0.44–0.84) y una especificidad del 0.95 (95% CI, 0.78-0.99), con un NPV 0.78 (95% CI, 0.59-0.89) y un PPV 0.92 (95% CI, 0.67-0.99) para identificar la no adherencia.

Es obvio que este test distingue después de una terapéutica directamente observada a los pacientes con dificultad en el tratamiento del asma que son adherentes a los EI de aquellos que no lo son. Además, esta prueba objetiva puede identificar a pacientes que adquieren la medicación pero no la utilizan. El uso de la determinación del FeNO mejora el reto del proceso de identificar al paciente no adherente a los EI, y la caracterización del mismo. Adicionalmente, es satisfactorio para la estratificación de pacientes quienes son candidatos a terapias biológicas, ya que la caída rápida en el FeNO después del tratamiento directamente observado identifica a los supuestos asmáticos refractarios, que en realidad no están recibiendo un tratamiento adecuado de EI. Por otra parte, se ha demostrado también que como primera medida un FeNO elevado no es una herramienta

discriminadora de no adherencia a los EI, ya que algunos pacientes con asma grave que están en tratamiento con dosis altas de EI, tienen niveles de FeNO persistentemente elevados, si bien determinados estudios previos principalmente en pediatría muestran una correlación entre determinaciones elevadas de FeNO y no adherencia⁵⁰, con resultados de una baja adherencia medida por cuestionarios auto-administrados⁵¹, aunque algunos estudios en los que se ha utilizado para la medición de adherencia dispositivos electrónicos muestran una baja correlación, destacando el problema de esta extrapolación clínica, máxime en los enfermos con mayores dificultades. Sin embargo, el examen dinámico de la determinación del FeNO, en especial la de su caída tras un tratamiento directamente observado, sugiere mayormente que una única medición puede ser de utilidad para identificar la no adherencia en una población de asmáticos con dificultades en el tratamiento. No obstante, este test aunque válido por todos los hechos expuestos precisaría de un estudio multicéntrico para su aplicabilidad clínica.

Conclusiones

En la actualidad el asma grave constituye una heterogeneidad dentro de la propia variabilidad de presentación del síndrome asmático, que precisa ser identificada, definida y comprendida, para posteriormente reconocer y establecer nuevas dianas y estrategias terapéuticas particularizadas.

La primera aproximación al enfrentarse el clínico al asma grave debe incluir la duda diagnóstica y la medición de la adherencia terapéutica antes de tomar otras decisiones. Para ello deben incorporarse métodos de cuantificación de la adherencia (directos, indirectos o conjuntos) a la práctica clínica habitual. Su olvido tiene consecuencias graves.

BIBLIOGRAFIA

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143-178.
- Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1337-1348.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine* 2012; 18 (5): 716-725.
- Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1337-48.
- Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of Nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:817-22.
- Bourdin A, Halimi L, Vachier I, Paganin F, Lamouroux A, Gouitaa M, et al. Adherence in severe asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2012; 42: 1566-1574.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:926-38. 7.
- López-Viña A, Agüero-Balbín R, Aller-Álvarez JL, Bazús-González T, García-Cosío FB, de Diego-Damiá A, et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 513-23.
- Weinstein AG. Should patients with persistent severe asthma be monitored for medication adherence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 251-257.
- Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore: John Hopkins University Press, 1979.
- Uldry C, Leuenberger P. De l'observance à l'adhésion thérapeutique dans l'asthme. *Med et Hyg* 1997; 55:2316- 9.
- Tourette-Turgis C, Rebillon M, Pereira-Paulo L. De l'adhésion à l'observance thérapeutique: Réunir les conditions d'une primo-ob-servance et développer une multiplicité d'interventions dans la durée. *Counselling, Santé et Développement* 2005; 1:1-8.
- Trostle JA. Medical compliance as an ideology. *Soc Sci Med* 1988; 27:1299-308.
- Foster JM, Lavoie KL, Boulet LP. Treatment adherence and psychosocial factors. In: Chung KF, Bel EH, Wenzel SE, editors. *Difficult-to-treat severe asthma*. Sheffield (UK): The European Respiratory Society; 2011. p. 28-49.
- Stephoe A. Psychological aspects of bronchial asthma. In: Rachman F, ed. *Contributions to Medical Psychology*. Vol. 3. Oxford, Pergamon Press, 1984; pp. 7-30.
- Busse WW, Kiecolt-Glaser JK, Coe C, et al. NHLBI workshop summary. Stress and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 249-252.
- Ritz T, Steptoe A. Emotion and pulmonary function in asthma: reactivity in the field and relationship with laboratory induction of emotion. *Psychosom Med* 2000; 62: 808-815.
- Ritz T, Kullowatz A, Goldman MD, et al. Airway response to emotional stimuli in asthma: the role of the cholinergic pathway. *J Appl Physiol* 2010; 108: 1542-1549.
- Haczku A, Panettieri RA Jr. Social stress and asthma: the role of corticosteroid insensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 550-558.
- Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*. 2006;130 (1 Suppl): 65S-72S.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA Study. *AIDS*. 2002; 16: 605-13.
- Horne R and Weinman J. Self-regulation and Self-management in Asthma: Exploring The Role of Illness Perceptions and Treatment Beliefs in Explaining Non-adherence to Preventer Medication. *Psychology and Health* 2002; 17: 17-32.
- Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Home R, Leventhal H, Musumeci-Szabó TJ, Halm EA. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 325-331.
- Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleecker ER, Kusek JW, Li VC, Tashkin DP. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1559-1564.
- Spector SL, Kinsman R, Mawhinney H, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, Rohr AS. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: implications for controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 65-70.

26. Cramer JA. A Systematic Review of Adherence with Medications for Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1218-24.
27. Miguel Angel Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, García Jiménez E. Incumplimiento terapéutico en pacientes en Seguimiento Farmacoterapéutico mediante el método Dáder en dos farmacias rurales. *Pharmaceutical Care España* 2006; 8: 62-68.
28. Julius SM, Sherman JM, Hendeles L. Accuracy of three electronic monitors for metered-dose inhalers. *Chest* 2002;121: 871-876.
29. Williams LK, Pladevall M, Xi H, Peterson EL, Joseph ChL, Lafata JE, Ownby DR, and Johnson ChC. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1288-93.
30. Williams LK, Joseph ChL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, et al. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: A study of primary nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1153-9.
31. Krishnan JA, Riekert KA, McCoy JV, Stewart DY, Schmidt S, Chanmugam A, Hill P, and Rand CS. Corticosteroid Use after Hospital Discharge among High-risk Adults with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1281-1285.
32. Gamble J, Stevenson M, McClean E, and Heaney LG. The Prevalence of Nonadherence in Difficult Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 817-822.
33. Foster JM, Smith L, Bosnic-Anticevich SZ, Usherwood T, Sawyer SM, Rand CS and Reddel HK. Identifying patient-specific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma. *Intern Med J* 2012; 42(6): 136-44.
34. Charles T, Quinn D, Weatherall M, Aldington S, Beasley R, Holt S. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:811-6.
35. Bender BG, Apter A, Bogen DK et al. Test of an interactive voice response intervention to improve adherence to controller medications in adults with asthma. *J Am Board Fam Med* 2010; 23:159-65.
36. Charles T, Quinn D, Weatherall M, Aldington S, Beasley R, and Holt S. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:811-6.
37. Chung KF, Godard P, Adelroth E et al. Difficult/therapy-resistant asthma: The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *Ers task force on difficult/therapy-resistant asthma*. European respiratory society. *Eur Respir J* 1999; 13:1198-208.
38. Chanez P, Vachier I, Mezziane H, Michel FB, Godard P. Asthme difficile. *Rev Mal Respir* 2000; 17:827-37.
39. Halimi L, Chanez P. Patient-centred asthma education in the emergency department: the case against. *Eur Respir J* 2008; 31:922-3.
40. Deschildre A, Beghin L, Salleron J et al. Home telemonitoring (forced expiratory volume in 1 s) in children with severe asthma does not reduce exacerbations. *Eur Respir J* 2012; 39:290-6.
41. van der Meer V, Bakker MJ, van den Hout WB et al. Internet-based selfmanagement plus education compared with usual care in asthma: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151:110-20.
42. van der Meer V, van den Hout WB, Bakker MJ et al. Cost-effectiveness of internet-based self-management compared with usual care in asthma. *PLoS ONE* 2011; 6:e27108.
43. van der Meer V, van Stel HF, Bakker MJ et al. Weekly self-monitoring and treatment adjustment benefit patients with partly controlled and uncontrolled asthma: an analysis of the smashing study. *Respir Res* 2010; 11:74.
44. van der Meer V, van Stel HF, Detmar SB, Otten W, Sterk PJ, Sont JK. Internet-based self-management offers an opportunity to achieve better asthma control in adolescents. *Chest* 2007; 132:112-9.
45. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61:817-827.
46. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 852-857.
47. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53:91-95.
48. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1376-1381.
49. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, and Heaney LG. The Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide Suppression in the Identification of Nonadherence in Difficult Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1102-1108.
50. Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Koring C, Pasqualoni B, Buefler P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19:1015-1019.
51. Delgado-Corcoran C, Kisson N, Murphy SP, Duckworth LJ. Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:48-52.