

Mecanismos de resistencia a los glucocorticoides en enfermedades respiratorias

LAURA PUJOLS^{1,2}

¹Immunoal·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

²Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBER) Enfermedades Respiratorias, España.

lpujols@clinic.cat

RESUMEN

Los glucocorticoides (GC) son los fármacos más comunes y eficaces para el tratamiento de enfermedades inflamatorias respiratorias como el asma, la rinosinusitis crónica con/sin pólipos nasales y la rinitis alérgica y no alérgica. Sin embargo, algunos pacientes no responden adecuadamente al tratamiento corticoideo; son resistentes a los GC. En los últimos años se han realizado avances considerables en la comprensión de los mecanismos moleculares de la resistencia a los GC. En esta revisión se presenta una actualización de los mecanismos moleculares de acción del receptor que media la acción antiinflamatoria de estos fármacos, el receptor de GC (RG_{α}), así como de las alteraciones en la vía de señalización del RG_{α} en pacientes cortico-insensibles. Así, la cortico-resistencia se ha asociado a determinados factores (polimorfismos) genéticos y a alteraciones en: 1) la translocación del RG_{α} al núcleo, 2) la unión del RG_{α} al ADN (elementos de respuesta a GC) de los genes diana, 3) la inducción de la expresión de genes antiinflamatorios y/o 4) la interacción del RG_{α} con factores de transcripción proinflamatorios (como AP-1) y con corepresores antiinflamatorios (como HDAC2). Finalmente, se apuntan algunas estrategias terapéuticas, unas nuevas y otras ya conocidas, para tratar la resistencia a los GC.

Palabras clave: glucocorticoides, resistencia a glucocorticoides, receptor de glucocorticoides, asma.

1. Introducción

Los glucocorticoides (GC) son los fármacos más comunes y eficaces para el tratamiento de enfermedades inflamatorias respiratorias como el asma, la rinosinusitis crónica con y sin pólipos nasales y la rinitis alérgica y no alérgica, y las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa. Los GC también se utilizan en el tratamiento de algunos cánceres hematológicos, así como para

evitar o tratar el rechazo a trasplantes. Sin embargo, una proporción nada despreciable de estos pacientes necesita incrementar las dosis de GC tópicos, recurrir a los GC orales y/o incluso a la cirugía. Los GC no son eficaces en estos pacientes porque desarrollan una resistencia secundaria (también llamada adquirida) a los GC, inducida por factores relacionados con la enfermedad. En los últimos años se han realizado avances considerables en la comprensión de los mecanismos de acción antiinflamatoria de los GC y se

han dilucidado algunas bases moleculares de la resistencia a los GC¹⁻³. Es imprescindible conocer los mecanismos moleculares de la resistencia a los GC y así poder desarrollar nuevas estrategias farmacológicas para tratar mejor estos pacientes.

2. Secreción y acción de los glucocorticoides

Los GC endógenos, el cortisol en humanos, son hormonas esenciales para la vida que regulan numerosos procesos fisiológicos implicados en el desarrollo, el metabolismo, la homeostasis, la función inmune y cardiovascular, la reproducción y la cognición²⁻⁴. El cortisol se sintetiza y libera por la glándula suprarrenal en una pauta circadiana y en respuesta al estrés. Su secreción es controlada por el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (Figura 1). Así, diferentes estímulos ambientales y fisiológicos inducen la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina vasopresina (AVP) por parte de neuronas paraventriculares hipotalámicas. La CRH desencadena la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la hipófisis o glándula pituitaria y la ACTH se transporta por la sangre hasta la corteza suprarrenal, sobre la cual induce la secreción de GC. La mayor parte (90-95%) del cortisol producido circula por la sangre unido a la globulina fijadora de cortisol (CBG). La homeostasis en los niveles de cortisol sanguíneo se mantiene gracias a una retroalimentación negativa que ejerce el propio cortisol sobre la glándula pituitaria y el hipotálamo. La secreción de cortisol sigue un ritmo circadiano, con niveles elevados de la hormona en la mañana, que van disminuyendo gradualmente durante el día. Este ritmo diurno contiene además un ritmo ultradiano de secreción de cortisol, que es crucial para regular la función normal del receptor de GC.

El potente efecto antiinflamatorio de los GC fue descubierto alrededor del año 1948. Desde entonces, los GC sintéticos han sido y son aún hoy en día uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades inflamatorias. Los GC ejercen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores en la mayoría de células y tejidos del organismo. De hecho, prácticamente todas las células y tejidos expresan el receptor de GC (RG). Los GC inhiben la hiperplasia de células caliciformes y la hiperse-

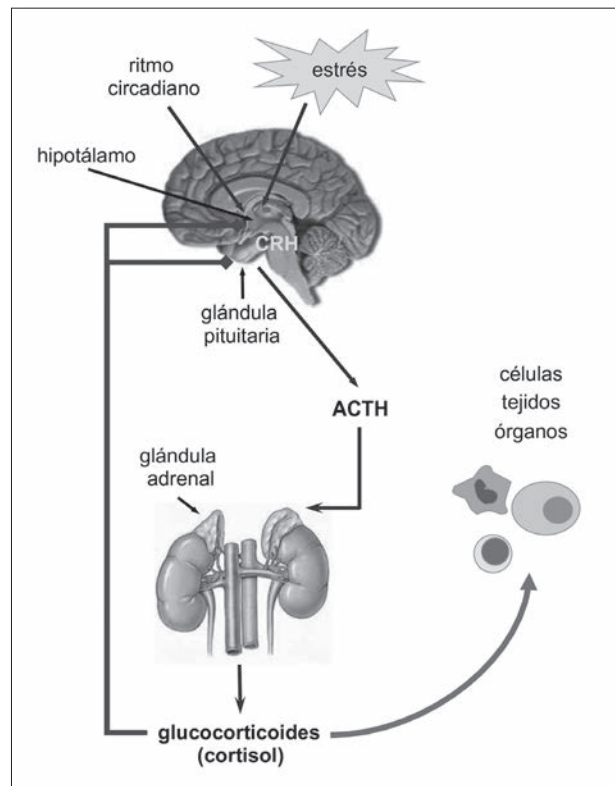


Figura 1. Regulación de los niveles de GC endógeno por el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA). La síntesis y secreción de GC (cortisol en humano) está regulada por un ritmo circadiano por el núcleo periventricular del hipotálamo. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) secretada por el hipotálamo estimula la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por parte de la hipófisis o glándula pituitaria y la ACTH es transportada por la sangre hasta la corteza suprarrenal, sobre la cual induce la secreción de GC. Los GC tienen efectos en numerosas células, tejido y órganos. El cortisol regula su propia producción mediante una retroalimentación negativa ejercida sobre la glándula pituitaria y el hipotálamo.

creción de moco, disminuyen la exudación de plasma y modulan la expresión de moléculas de adhesión y citocinas, dando lugar a la redistribución de células inflamatorias, la depleción de basófilos y eosinófilos y al aumento de apoptosis de células linfoides. Todo ello da lugar a una disminución de la infiltración de células inflamatorias en el tejido^{5,6}.

3. Mecanismo molecular de acción de los glucocorticoides

Para entender los mecanismos implicados en la resistencia a los GC en enfermedades como el asma, la rinosinusitis crónica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es necesario conocer los mecanismos moleculares de acción de los GC. La acción de los GC está mediada por la unión del GC a los RG. En los últimos años se han publicado destacables artículos de revisión entorno a los mecanismos de acción de los GC y a las alteraciones en la vía de señalización del RG en pacientes resistentes a los GC^{1-3,7-9}.

3.1. El receptor de glucocorticoides

El RG es un miembro de la familia de receptores nucleares activados por ligando (hormona) que también incluye los receptores de mineral-corticoides, de las hormonas tiroideas y sexuales, de la vitamina D y del ácido retinoico^{2,9}. El gen del RG (*NR3C1*) humano se localiza en el cromosoma 5 y contiene 9 exones. La región que codifica la proteína es la comprendida entre los exones 2 y 9. Al igual que con todos los otros receptores nucleares, el RG contiene un dominio de transactivación N-terminal (NTD), un dominio central de unión al ADN (DBD) y un dominio C-terminal de unión al ligando (LBD) (Figura 2). Cada dominio tiene una

función específica. Así, el dominio NTD tiene una región (AF-1) con función de activación de la transcripción de genes. Este dominio contiene además la mayoría de residuos (aminoácidos) sujetos a modificaciones post-traduccionales (como fosforilación, ubiquitinación y acetilación) que afectan la actividad funcional del receptor. El dominio NTD es importante para el reclutamiento de varias proteínas que permiten la transcripción (como por ejemplo la ARN polimerasa). El dominio DBD contiene dos dedos de zinc implicados en la unión al ADN, la translocación del RG al núcleo y la dimerización del RG. El LBD también contiene una región (AF-2) de activación de la transcripción que interactúa con proteínas (co-reguladores) que regulan la transcripción^{2-4,9}.

El último exón del gen del RG (exón 9) está sujeto a un proceso de "corte y empalme" (splicing) alternativo, que da lugar a las variantes del receptor RG α y RG β (Figura 2). Existen otras variantes del RG generadas por splicing alternativo, el RG-P (o RG δ) y el RG γ , que se han encontrado en ciertas enfermedades hematológicas y que podrían jugar un papel en el desarrollo de la resistencia a los GC en el cáncer¹⁰. El RG α es la isoforma biológicamente activa del receptor y se expresa, en cantidades variables, en todos los tejidos y células del organismo, incluyendo las vías respiratorias¹¹⁻¹⁵.

El RG β difiere del RG α únicamente en el extremo carboxi-terminal, que tiene una composición de aminoáci-

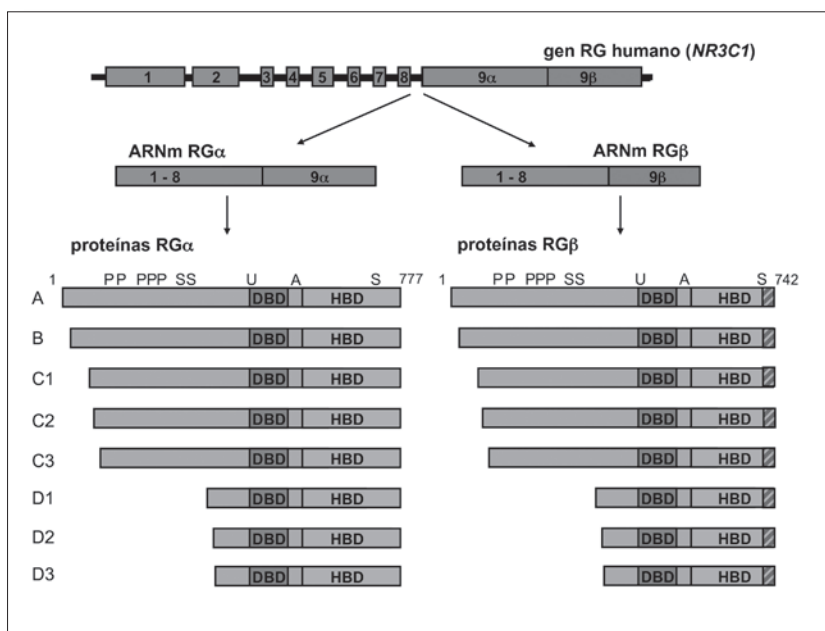


Figura 2. Estructura del gen del RG (*NR3C1*) humano, con sus ARNm y sus proteínas. El *splicing* alternativo del exón 9 genera los ARNm de RG α y RG β . Cada ARNm de RG α , y presumiblemente también para el ARNm de RG β , produce múltiples proteínas RG α y RG β mediante un proceso de iniciación alternativa de la traducción. Los números indican el primero y el último aminoácido para cada una de las isoformas de RG. Cada proteína de RG está sujeta a modificaciones post-traduccionales, incluyendo la fosforilación (P), la ubiquitinación (U), la SUMOilación (S) y la acetilación (A). DBD, dominio de unión al ADN; HBD, dominio de unión a la hormona.

dos diferente y es más corto, motivo por el cual el RG β no puede unirse al GC. Sin embargo, estudios con células transfectadas (en las que se introduce y se sobre-expresa artificialmente el RG β) indican que el RG β puede unirse al antagonista glucocorticoideo RU-486 y puede regular la expresión de numerosos genes¹⁶. En diferentes tipos celulares se observó que cuando el RG β se sobre-expresaba en relación con el RG α , el RG β inhibía la actividad transcripcional del RG α y la capacidad del RG α de inhibir los factores de transcripción proinflamatorios proteína activadora (AP)-1 y factor nuclear (NF)- κ B. Sin embargo, otros investigadores no pudieron reproducir estos resultados, por lo que no dieron al RG β un papel inhibitorio relevante de la actividad del RG α ⁹. Aunque el ARNm del RG β se expresa en numerosos tejidos y células en el humano, sus niveles de expresión son muy inferiores a los del RG α ^{9, 11-15}. A nivel proteico, existen resultados muy discrepantes en torno a la abundancia relativa del RG β respecto al RG α . Algunos autores no han detectado el RG β en diferentes tejidos utilizando técnicas de Western-blot en homogeneizados de tejido total, mientras que otros autores sí han detectado el RG β utilizando la misma técnica. Sorprendentemente, la relación proteica RG α /RG β encontrada en algunos estudios es muy baja (8:1) en comparación con la de sus respectivos ARNm (alrededor de 1.000:1). Mediante técnicas de inmunohistoquímica se ha detectado expresión de RG en varios tipos celulares, entre ellos células epiteliales del hígado, timo y pulmón, en el epitelio nasal¹⁷ y bronquial¹⁸, y en células inflamatorias, incluyendo las células mononucleares de sangre periférica (CMSP), los linfocitos T, neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos^{9, 14, 15, 19}. También existen discrepancias en cuanto a la localización subcelular del RG β . Así, mientras unos autores detectan el RG β únicamente en el núcleo celular, tanto en ausencia como en presencia del tratamiento con GC^{9, 20, 21}, otros autores detectan el RG β tanto en el núcleo como en el citoplasma, dependiendo del tipo celular^{9, 17, 19}. Cabe señalar que las discrepancias en torno a la expresión proteica del RG β y a su abundancia relativa respecto al RG α pueden ser en gran parte debidas a la falta de anticuerpos lo suficientemente específicos contra el RG β ²².

Para mayor complejidad, se descubrieron múltiples nuevas isoformas del RG α (de la A a la D), que resultan del inicio de traducción alternativo del ARNm del RG α (Figura 2)¹⁰. Todas estas variantes del RG α son funcionales pero exhiben

diferencias entre ellas en su capacidad de regular la expresión génica. La distribución de estas variantes en células y tejidos, y su papel en determinar la respuesta clínica de los pacientes a los GC todavía no se conocen. En resumen, la existencia de múltiples isoformas del RG y la presencia de numerosas modificaciones post-traduccionales del RG contribuyen a explicar cómo un único receptor puede ejercer una plétora de acciones fisiológicas.

3.2. Vías de señalización del receptor de glucocorticoides

3.2.1. Acciones genómicas de los glucocorticoides.

En ausencia de GC, el RG α se localiza principalmente en el citoplasma de las células, como parte de un complejo multi-proteico formado por varias proteínas activadas por calor (*heat shock proteins*), inmunofilinas y otras proteínas (llamadas chaperonas o de compañía) que evitan que el receptor no unido al GC se desplace al núcleo. La unión al GC produce un cambio conformacional en el RG α que provoca la disociación de las proteínas asociadas y el desplazamiento (translocación) del RG α al núcleo celular. Sin embargo, estudios recientes indican que estas chaperonas son necesarias para que se produzca la translocación del RG α al núcleo y, lo que es quizás más importante, existe un transporte del RG α al núcleo inducido por ligandos no esteroideos²³. Una vez en el núcleo, el RG α regula positiva o negativamente la transcripción (expresión) de genes específicos (genes diana) mediante diferentes mecanismos (Figura 3)^{9, 24, 25}.

El RG α puede activar la transcripción de genes (transactivación) gracias a su unión (en forma de dímero) a los elementos de respuesta a GC (ERG) localizados en la región promotora de los genes diana (Figura 3). En común con otros muchos factores de transcripción, la actividad transcripcional del RG α depende de su interacción con coactivadores, como la proteína de unión al CREB (*cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein*) CBP, p300, el factor asociado a p300/CBP p/CAF y el coactivador de receptor esteroideo SRC-1, los cuales, gracias a su actividad de acetilación de histonas, provocan la descompactación local de la cromatina, facilitando así el reclutamiento de los componentes de la maquinaria de la

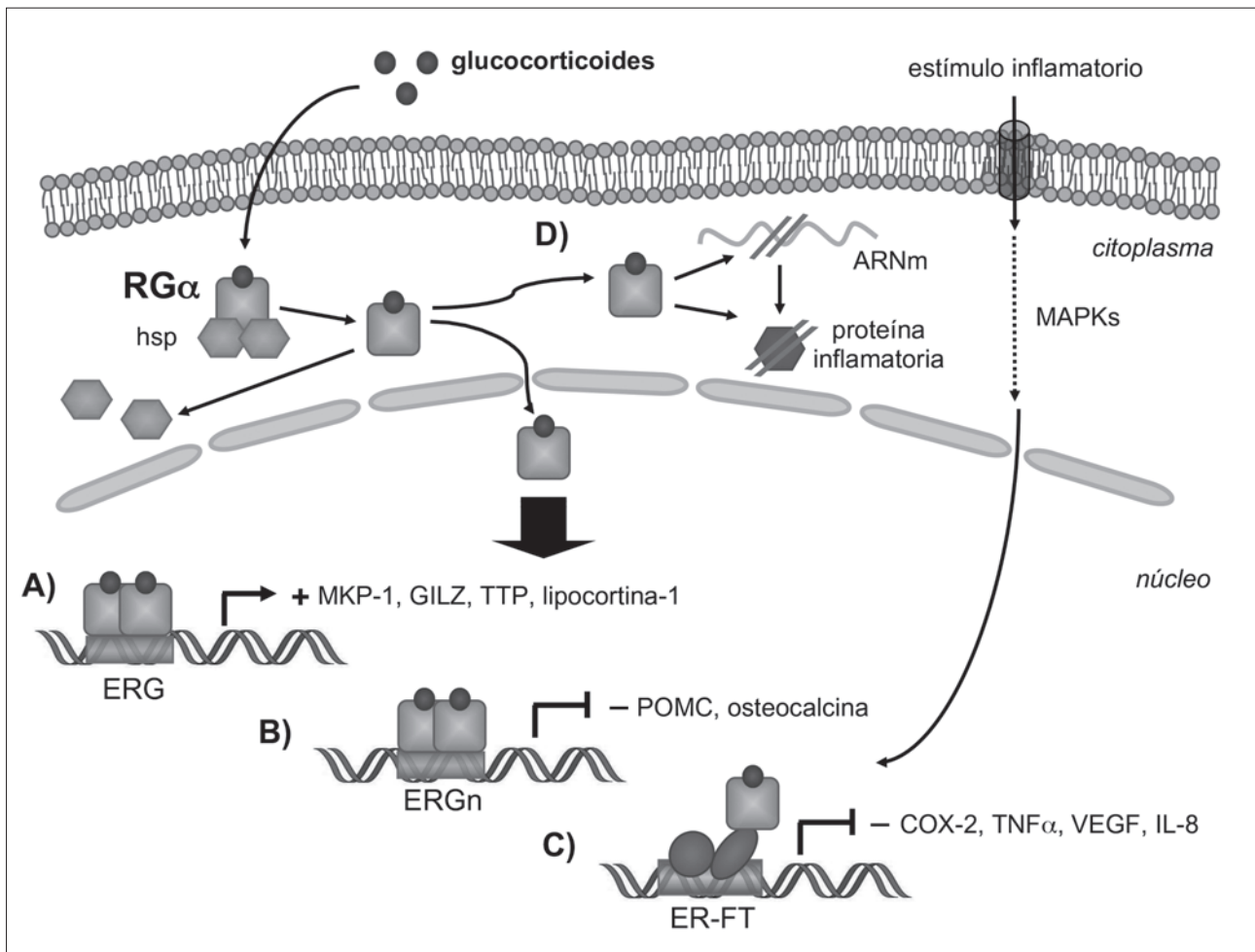


Figura 3. Mecanismos moleculares de acción de los GC. Después de cruzar la membrana celular por difusión pasiva, los GC se unen al $RG\alpha$, las proteínas a las que el receptor se encuentra asociado (hsp) se liberan y el complejo GC- $RG\alpha$ se transloca al núcleo celular. A) Un dímero de $RG\alpha$ puede unirse a los elementos de respuesta de los GC (ERG) localizados en el ADN de los genes diana y activar la transcripción de genes, entre ellos los genes antiinflamatorios MKP-1, GILZ y TTP. B) La unión del $RG\alpha$ a secuencias ERG negativas (ERGN) da lugar a la inhibición de la transcripción. C) Las interacciones proteína-proteína entre el $RG\alpha$ y factores de transcripción como NF- κ B y AP-1 inhiben la transcripción de numerosos genes proinflamatorios. D) El $RG\alpha$ puede alterar la estabilidad del ARNm o la de la proteína de diversos mediadores inflamatorios. COX-2: ciclooxigenasa-2, ER-FT: elemento de respuesta de factor de transcripción.

transcripción basal como la RNA polimerasa II y factores generales de la transcripción, e induciendo la transcripción génica⁹. Clásicamente, se pensaba que la activación de la transcripción por los GC tenía un papel menor en la explicación de los efectos antiinflamatorios de los GC. Sin embargo, en los últimos años se ha descubierto un número creciente de genes con función antiinflamatoria cuya expresión se induce por GC, reforzando la importancia de la transactivación en mediar la acción antiinflamatoria de los GC²⁶⁻³⁰. Entre los genes con función antiinflamatoria tran-

sactivados por GC se encuentran los genes de la lipocortina-1 (o anexina 1), la interleucina (IL)-10, el antagonista del receptor de la IL-1, la fosfatasa de proteínas cinasa activadas por mitógeno 1 (MKP-1), el inhibidor de NF- κ B I- κ B α , la proteína inducida por GC *GC-induced leucine zipper* (GILZ), la proteína de unión al RNA tristetraprolina (TTP) y el inhibidor *secretory leukocyte protease inhibitor* (SLPI).

El $RG\alpha$ puede inhibir la transcripción de genes (transrepresión) mediante su interacción con secuencias ERG negati-

vas, como ocurre en los genes de la proopiomelanocortina (POMC) y la osteocalcina (Figura 3). Aunque clásicamente se había descrito que muy pocos genes eran inhibidos por GC mediante esta vía, en los últimos años se ha descubierto que existen numerosos genes cuya expresión es inhibida por los GC mediante secuencias ERG negativas³¹.

El $RG\alpha$ también puede inhibir la transcripción de genes mediante su unión a otros factores de transcripción (Figura 3). Por ejemplo, el $RG\alpha$ puede interactuar físicamente con los factores proinflamatorios $NF-\kappa B$ y AP-1 y así inhibir la capacidad de éstos de activar la transcripción de genes proinflamatorios^{1, 9, 24, 25}. El efecto represor del $RG\alpha$ sobre estos factores de transcripción proinflamatorios es mutuo, pues $NF-\kappa B$ y AP-1 también inhiben la transcripción mediada por el $RG\alpha$. La inhibición de $NF-\kappa B$ y AP-1 por parte de los GC parece implicar el remodelado de la cromatina. Así, se ha propuesto que el complejo GC- $RG\alpha$ favorece el reclutamiento de represores de la transcripción, como la desacetilasa de histonas 2 (HDAC2), lo que da lugar a la desacetilación y recondensación del ADN alrededor de las histonas y, consecuentemente, a la represión de la transcripción de genes proinflamatorios. Asimismo, Ito y colaboradores³² demostraron que el $RG\alpha$ es desacetilado por la HDAC2, desacetilación que parece ser imprescindible para que el $RG\alpha$ pueda inhibir $NF-\kappa B$ y consecuentemente reducir la expresión de genes inflamatorios. También se ha descrito que el $RG\alpha$ inhibe la actividad transcripcional de $NF-\kappa B$ interfiriendo con la fosforilación de la RNA polimerasa II, necesaria para iniciar la transcripción^{9, 24, 25}. También se conoce que el $RG\alpha$ inhibe la transcripción dependiente de $NF-\kappa B$ y AP-1 interfiriendo sobre otras modificaciones en las histonas, como la fosforilación y la metilación³³. Una vez terminada la acción del GC, el $RG\alpha$ es en parte transportado de nuevo al citoplasma, donde se recicla y utiliza nuevamente para unirse al GC, y en parte es poli-ubiquitinado y degradado a través del proteasoma⁹.

Cabe destacar que tanto la transactivación de genes antiinflamatorios como la transrepresión de genes proinflamatorios por GC contribuyen en los efectos antiinflamatorios de los GC²⁶⁻³⁰. De hecho, ambos mecanismos pueden coexistir y están relacionados. Así, citando algunos ejemplos, la inducción de MKP-1 por GC reduce la activación de las vías de señalización proinflamatorias MAPK, la inducción de GILZ por GC inhibe la actividad transcripcional de $NF-$

κB y AP-1, la inducción de TTP por GC desestabiliza y degrada los ARNm de varias moléculas proinflamatorias, entre ellas la ciclooxigenasa-2, el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y la inducción de lipocortina 1 por GC inhibe la enzima fosfolipasa A_2 y la consecuente liberación de prostaglandinas proinflamatorias.

3.2.2. Acciones no genómicas de los glucocorticoides.

Los GC también ejercen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores en diferentes células, tejidos y órganos de una manera más rápida (en cuestión de minutos). Estos efectos rápidos de los GC ocurren mediante mecanismos no genómicos, o sea, independientes de la translocación del $RG\alpha$ al núcleo y de la activación transcripcional del $RG\alpha$ anteriormente discutida. Estos efectos pueden producirse mediante: 1) la unión del GC al RG clásico, 2) la unión del GC a otro tipo de RG , asociado a la membrana citoplasmática, y 3) la unión del GC a diferentes lugares de unión de la membrana citoplasmática^{3, 9}. Los mecanismos y las implicaciones biológicas de los efectos no genómicos de los GC son aún poco conocidos.

3.3. Factores que determinan la sensibilidad a los glucocorticoides

Se han descrito diferencias interindividuales en la sensibilidad a los GC en ensayos *in vivo* e *in vitro* en sujetos sanos^{2, 3}. *In vivo*, la sensibilidad a los GC puede determinarse midiendo los niveles de cortisol en respuesta a la administración exógena de dexametasona (prueba de supresión de dexametasona). Los niveles de cortisol varían enormemente después de realizar esta prueba en sujetos sanos, lo que indica que existe variabilidad interindividual en la sensibilidad a los GC, al menos en lo que refiere a la retro-inhibición del eje HPA por GC. De forma parecida, en estudios *in vitro* se ha descrito una inducción de la expresión de GILZ y una reducción de la expresión de IL-2 por GC variable en CMSP de sujetos sanos. La sensibilidad a los GC tiende a empeorar con la edad y una mayor edad se ha asociado a un mayor riesgo de mala respuesta al tratamiento en pacientes asmáticos tratados con corticoide inhalado³⁴. Aunque se han descrito diferencias en la respuesta a los GC entre hombres y mujeres, no se ha encontrado ninguna

asociación entre la resistencia al tratamiento corticoideo en pacientes con asma y el sexo³⁴.

Existen varios factores que modulan la sensibilidad a los GC en los tejidos donde ejercen sus efectos, entre ellos, la biodisponibilidad del GC en el tejido, el número de RG y de sus variantes, la afinidad del $RG\alpha$ por el GC, los niveles de factores de transcripción proinflamatorios (como NF- κ B y AP-1), las modificaciones post-traduccionales del $RG\alpha$ y la existencia de determinados polimorfismos genéticos en el gen del RG ^{2,3}.

4. Resistencia a los glucocorticoides en enfermedades respiratorias

El conocimiento de los mecanismos moleculares de la resistencia a los GC puede permitir el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas para tratar mejor a los pacientes mal controlados por el tratamiento corticoideo. Se han descrito varios mecanismos moleculares que explicarían la resistencia a los efectos terapéuticos de los GC en pacientes con enfermedades respiratorias como el asma y la rinosinusitis crónica con/sin pólipos nasales, así como en pacientes que sufren otras patologías no respiratorias como la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide. Además de estar asociados a algunos factores genéticos, estos mecanismos implican alteraciones en diferentes puntos de la vía de señalización del $RG\alpha$.

4.1. Factores genéticos

Al contrario de lo que ocurre con la muy rara resistencia familiar (heredada) a los GC, en la que se han descrito mutaciones en el gen del RG que el organismo contrarresta con niveles aumentados de cortisol, la resistencia a los GC que presentan los pacientes con asma u otras enfermedades inflamatorias no parece implicar alteraciones en la estructura del gen del RG , los pacientes tienen niveles normales de cortisol y no son addisonianos⁸. Sin embargo, se han encontrado polimorfismos en diferentes genes, incluyendo el gen *glucocorticoid-induced transcript 1* (GLCCI1), el gen del receptor 1 de la CRH (CRHR1) y el gen ST13, que se asocian a la falta de respuesta al tratamiento con GC inhalados

en pacientes asmáticos^{35,36} o a la presencia de exacerbaciones asmáticas en pacientes tratados con GC inhalados³⁷.

4.2. Expresión relativa de $RG\alpha$ y $RG\beta$

Puesto que la sensibilidad de los tejidos a los GC correlaciona con los niveles de expresión de los RG, una expresión insuficiente de $RG\alpha$ podría dar lugar a la resistencia a GC. Sin embargo, diversos estudios indican niveles de $RG\alpha$ parecidos en células y tejidos sanos de sujetos sanos y de pacientes asmáticos^{9,14,15}. La regulación a la baja de la expresión de $RG\alpha$ inducida por el propio GC podría también contribuir a la insensibilidad a los GC en pacientes tratados crónicamente con GC. Si bien la regulación a la baja de la expresión de $RG\alpha$ inducida por GC ha sido ampliamente demostrada *in vitro* en diferentes tipos celulares^{9,11,14}, este fenómeno no está claro que ocurra *in vivo* en pacientes tratados con GC. Algunos estudios indican que hay una regulación a la baja transitoria del $RG\alpha$, volviendo los niveles de $RG\alpha$ a la normalidad a las pocas horas del cese del tratamiento con el GC tópico⁹. De hecho, nuestro grupo ha encontrado un aumento en la expresión del $RG\alpha$ en pólipos nasales tras el tratamiento de los pacientes con GC oral e intranasal durante 2 semanas¹⁷.

Dada la función inhibitoria del $RG\beta$ sobre la actividad del $RG\alpha$, la sobre-expresión de $RG\beta$ en las vías respiratorias podría dar lugar a la resistencia a GC. Numerosos trabajos encontraron una expresión aumentada del $RG\beta$ (principalmente mediante técnicas inmunohistoquímicas) en diferentes células y tejidos de pacientes con asma grave o resistente a GC, en comparación con los sujetos con asma leve o sensible a GC, o los sujetos control^{9,38}. También se detectaron niveles superiores de ARNm de $RG\beta$ en células y tejidos de pacientes cortico-resistentes, en comparación con los de los pacientes control o los pacientes sensibles a los GC. Aún así, los niveles de ARNm de $RG\beta$ resultaban ser muy inferiores (unas 400 veces menos) a los de $RG\alpha$. No obstante, el silenciamiento de la expresión de $RG\beta$ en macrófagos de LBA de asmáticos insensibles a los GC aumenta la actividad transcripcional (inducción de MKP-1 por GC) del $RG\alpha$ ¹⁹. La asociación entre niveles altos de $RG\beta$ y resistencia a los GC también se ha descrito en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, aunque, al igual que en las enfermedades respiratorias, con resultados discrepantes^{9,38}.

Se ha descrito que la incubación *in vitro* de diferentes células con determinados estímulos proinflamatorios aumenta la expresión del $RG\beta^{9,14,15}$. Estudios iniciales indicaban que la co-incubación de CMSP con IL-2 e IL-4 aumentaba la inmunoreactividad del $RG\beta$. Sin embargo, nuestro grupo no pudo reproducir estos resultados en las mismas células³⁹. Asimismo, se ha descrito que la IL-8 induce la expresión de $RG\beta$ en neutrófilos de humano⁴⁰, la fitohemaglutinina y los superantígenos bacterianos aumentan el número de CMSP positivas contra el $RG\beta^{41}$, y la coincubación de TNF- α e IFN- γ aumenta la expresión de ARNm y de proteína del $RG\beta$ en células de la musculatura lisa respiratoria⁴². Sin embargo, la incubación de fibroblastos nasales con el producto bacteriano lipopolisacárido disminuye la capacidad del GC de inhibir la producción de citocinas proinflamatorias pero no altera la expresión génica y proteica del $RG\beta^{21}$.

4.3. Unión del $RG\alpha$ al GC, translocación nuclear del $RG\alpha$ y unión del $RG\alpha$ al ADN

En CMSP de pacientes con asma resistente a GC el $RG\alpha$ presenta una menor afinidad de unión hacia el GC, en comparación con las células de pacientes sensibles a los GC o las de sujetos control^{8,43}. Esta alteración, que también se observa cuando se incuban las células con las citocinas IL-2 e IL-4, o con IL-13 sola⁴³, parece ser debida a diferentes modificaciones post-traduccionales (como la fosforilación) del $RG\alpha$ inducidas por estas citocinas proinflamatorias, las cuales forman parte del entorno inflamatorio característico de estos pacientes^{8,43}.

Se ha descrito una translocación del $RG\alpha$ al núcleo deficiente en CMSP de pacientes con asma dependiente y resistente a GC⁴⁴ y en células de LBA de pacientes con asma insensible a GC¹⁹. Sin embargo, no existen alteraciones en la translocación del $RG\alpha$ al núcleo en fibroblastos de pólipo nasal en comparación con los fibroblastos de mucosa nasal control²⁰. Algunos estudios muestran una menor capacidad del $RG\alpha$ de unirse a los ERG de los genes diana en células de pacientes insensibles a los GC, alteración que se ha atribuido a la menor translocación del $RG\alpha$ y/o a la activación excesiva de vías de señalización y factores de transcripción proinflamatorios, como la vía de MAPK JNK y el factor de transcripción AP-1^{1,8,9}.

4.4. Acetilación de histonas y transactivación del $RG\alpha$

La acetilación de las histonas juega un papel crítico en la acción antiinflamatoria de los GC. Los GC activan la transcripción de genes como MKP-1 o GILZ a través de la acetilación de determinados aminoácidos lisina (K5 y K16) en la histona 4. En algunos pacientes con asma resistente a GC, la translocación del $RG\alpha$ al núcleo inducida por el GC dexametasona es normal pero hay una disminución en la acetilación de la lisina K5 de la histona 4⁴⁴. Se han obtenido resultados muy parecidos en fibroblastos de pólipo nasal de pacientes con poliposis nasal y asma, en comparación con fibroblastos de mucosa nasal control²⁰. De hecho, se ha descrito una deficiente inducción por GC de la expresión de MKP-1 en macrófagos alveolares de pacientes con asma⁴⁵. De forma parecida, nuestro grupo ha observado una inducción por dexametasona deficiente de la expresión de MKP-1, así como de los genes antiinflamatorios GILZ y TTP, en fibroblastos de pólipo nasal de pacientes con poliposis nasal y asma, en comparación con fibroblastos de mucosa nasal control²⁰. Además, los estímulos inflamatorios como el TNF- α , la IL- β o la infección con rinovirus inhiben la activación transcripcional de estos y otros genes antiinflamatorios en células epiteliales y células de la musculatura lisa respiratoria⁴⁶⁻⁴⁸. Dada la importancia de la activación transcripcional en mediar los efectos antiinflamatorios de los GC, un déficit en la inducción de la expresión de genes antiinflamatorios por GC se ha postulado como una de las posibles explicaciones a la resistencia a los GC³⁰.

4.5. Interacción del $RG\alpha$ con factores de transcripción y con HDAC2

Puesto que el factor de transcripción AP-1 interactúa físicamente con el $RG\alpha$, impidiendo la unión de éste a los ERG y a otros factores de transcripción, la activación excesiva de AP-1 puede ser un mecanismo de resistencia a los GC en pacientes con asma. AP-1 está compuesto por heterodímeros de diferentes subunidades de Jun y Fos y es activado por diferentes citocinas, factores de crecimiento y por estrés oxidativo. La activación de AP-1 se produce mediante la fosforilación de c-Jun (por parte de la MAPK JNK) y la expresión transcripcional de c-Fos^{1,3}. AP-1 contribuye a la expresión de

numerosas citocinas proinflamatorias. En CMSP de pacientes con asma resistente a GC, se ha descrito una mayor unión de AP-1 a su respectiva secuencia de reconocimiento en el ADN y una menor capacidad del $\text{RG}\alpha$ de interactuar e inhibir AP-1^{1,3,9}. Además, al contrario de lo que ocurre en los pacientes sensibles a GC, el tratamiento corticoideo no es capaz de disminuir la activación de JNK y c-Jun en los pacientes asmáticos resistentes a GC. También se ha descrito que los niveles de expresión de c-fos presentan una correlación inversa con la sensibilidad a los GC en CMSP de pacientes con asma.

La enzima desacetilasa HDAC2 juega un papel clave en la represión de la transcripción de genes proinflamatorios. La resistencia a los GC puede ser el resultado de una baja capacidad del $\text{RG}\alpha$ de reclutar la HDAC2⁴⁹. La expresión y la actividad de HDAC2 están disminuidas en biopsias bronquiales de pacientes con asma, en CMSP de pacientes con asma grave y en macrófagos alveolares y el pulmón de pacientes con EPOC^{8,9,50}. La resistencia a los GC en macrófagos alveolares de pacientes con EPOC se revierte cuando se sobre-expresa artificialmente la HDCA2 en las células³². Entre los mecanismos moleculares que explicarían la inhibición de la HDAC2 hay la nitrosilación e inactivación de HDAC2 por parte del estrés oxidativo, el cual está aumentado en los pulmones de los pacientes con asma y EPOC¹. Sin embargo, otros estudios no muestran una expresión disminuida de la HDAC2 en las vías respiratorias de pacientes con asma grave^{18,22}.

4.6. Otros mecanismos de resistencia a GC

Otros factores que pueden contribuir a la resistencia a los GC incluyen mecanismos inmunológicos, entre ellos una disminución en la secreción de la citosina antiinflamatoria e inmunoreguladora IL-10 por parte de las células T reguladoras, y un aumento en el número de células Th17, las cuales secretan la citosina proinflamatoria y proneurotrófica IL-17¹. Tanto el número de células Th17 como los niveles de IL-17 están aumentados en pacientes con asma grave. Ambas alteraciones parecen ser bastante insensibles al tratamiento corticoideo^{1,51}. El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) es una citosina proinflamatoria que tiene potentes efectos anticorticoideos, debidos supuestamente a la inhibición de la inducción de MKP-1. MIF parece estar implicado en la resistencia a los GC en

pacientes asmáticos¹⁻³. Finalmente, el hábito tabáquico⁵², las infecciones víricas⁵³ y bacterianas^{54,55}, la exposición a alérgenos y la neutrofilia son factores que contribuyen a la resistencia a los GC en enfermedades respiratorias¹⁻³.

5. Estrategias terapéuticas en la resistencia a los glucocorticoides

Puesto que la resistencia a los GC en las enfermedades respiratorias continua representando un problema clínico importante, hay mucho interés en desarrollar nuevas estrategias para aumentar la sensibilidad a los GC en los pacientes más graves y en los pacientes cortico-resistentes^{1-3,51}.

5.1. Corticoides disociados

La transrepresión ha sido clásicamente el mecanismo responsable de los efectos antiinflamatorios de los GC, mientras que la transactivación se asociaba a los efectos adversos de los GC. Esto llevó a desarrollar nuevos GC, los llamados GC disociados, que mantenían la capacidad de transrepresión pero no la de transactivación. Aunque *in vitro* algunos de estos fármacos han demostrado tener potentes efectos antiinflamatorios⁵⁶, *in vivo* estos fármacos no han resultado ser muy efectivos, o no han sido mejores que los GC convencionales, y además producen algunos efectos adversos aún teniendo la capacidad de transactivación anulada^{28-30,57}. Un estudio reciente muestra que el GC disociado GW870086X tiene un efecto protector de la broncoconstricción⁵⁸.

5.2. Combinación de β_2 -adrenérgicos de acción prolongada y corticoides

En el asma, la combinación de los β_2 -adrenérgicos de acción prolongada con los corticoides inhalados potencia la eficacia clínica del corticoide en pacientes cuya enfermedad permanece mal controlada con GC en monoterapia^{1,3}. Los mecanismos de la mayor eficacia del GC en presencia del β_2 -adrenérgico se están dilucidando e indican una mayor activación de la vía de señalización del $\text{RG}\alpha$, incluyendo la potenciación de la translocación del $\text{RG}\alpha$ al núcleo y el

aumento de la inducción de la expresión de genes antiinflamatorios^{3, 28, 59}.

5.3. Revertir la resistencia a glucocorticoides

A raíz del mayor conocimiento de los mecanismos moleculares de la resistencia a los GC, se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas basadas en revertir la resistencia a GC. Una de estas estrategias consiste en inhibir las vías de señalización intracelular proinflamatorias, que están hiper-activadas en las vías respiratorias de los pacientes con asma, debido supuestamente al excesivo estrés oxidativo del entorno. La activación de la vía de señalización intracelular proinflamatoria fosfoinositol 3-cinasa (PI3K) δ /Akt da lugar a una reducción de la actividad de la HDAC2. En modelos *in vitro* e *in vivo*, la inhibición de la PI3K δ con teofilina (a bajas dosis) reestablece la actividad de HDAC2 y, consecuentemente, aumenta la función antiinflamatoria del RG α ^{3, 51}. Los inhibidores selectivos de la PI3K δ y los macrólidos también aumentan la actividad de la HDAC2. Estos fármacos, junto con los inhibidores de la vía de señalización proinflamatoria p38 MAPK, podrían ser una estrategia para reducir la resistencia a los GC en pacientes con asma grave y en pacientes con EPOC. Sin embargo, los estudios experimentales realizados con estos fármacos necesitan aún ser convenientemente validados en estudios clínicos.

6. Conclusiones

Aunque los GC son los fármacos más comunes y eficaces para el tratamiento de enfermedades inflamatorias respiratorias, algunos pacientes no responden adecuadamente al tratamiento corticoideo. Entre los mecanismos moleculares que explican la resistencia a los GC se encuentran determinados polimorfismos genéticos y alteraciones en la vía de señalización del RG α . Así, las células de pacientes cortico-resistentes pueden presentar alteraciones en la translocación del RG α al núcleo, en la unión del RG α a los ERG de los genes diana, en la inducción de la expresión de genes antiinflamatorios y/o en la interacción del RG α con el factor de transcripción proinflamatorio AP-1 o con el corepresor antiinflamatorio HDAC2. Estas alteraciones, que pueden presentarse combinadas en la misma célula, pare-

cen estar provocadas por el entorno inflamatorio local, en el cual el estrés oxidativo, el hábito tabáquico y la infección por virus o bacterias parecen jugar un papel clave en la gravedad de la enfermedad y en la resistencia a los GC. Entre los fármacos que pueden ser de utilidad para el tratamiento de la cortico-resistencia se encuentran los GC disociados y, principalmente, la combinación de los GC (inhales) con β_2 -adrenérgicos de acción prolongada o con fármacos más nuevos que inhiben vías de señalización intracelular hiper-activadas en las vías respiratorias de los pacientes cortico-resistentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):636-45.
2. Quax RA, Manenschijn L, Koper JW, *et al*. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(11):670-86.
3. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, *et al*. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;29(2):129-43.
4. Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:518-30.
5. Pitzalis C, Pipitone N, Perretti M. Regulation of leukocyte-endothelial interactions by glucocorticoids. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:108-18.
6. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann NY Acad Sci* 2004;1024:124-37.
7. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-1723.
8. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-543.
9. Pujols L, Mullol J, Picado C. Importance of glucocorticoid receptors in upper and lower airways. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2010;15:789-800.
10. Duma D, Jewell CM, Cidlowski JA. Multiple glucocorticoid receptor isoforms and mechanisms of post-translational modification. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102:11-21.
11. Pujols L, Mullol J, Pérez M, *et al*. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:49-57.

12. Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, et al. Expression of glucocorticoid receptor alpha- and beta-isoforms in human cells and tissues. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283:C1324-C1331.
13. Pujols L, Xaubet A, Ramírez J, et al. Expression of glucocorticoid receptor alpha and beta in steroid-sensitive and -insensitive interstitial lung diseases. *Thorax* 2004;59:687-693.
14. Pujols L, Mullol J, Torrego A, Picado C. Glucocorticoid receptors in human airways. *Allergy* 2004;59:1042-1052.
15. Pujols L, Mullol J, Picado C. Alpha and beta glucocorticoid receptors: relevance in airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:93-99.
16. Lewis-Tuffin LJ, Jewell CM, Bienstock RJ, Collins JB, Cidlowski JA. Human glucocorticoid receptor beta binds RU-486 and is transcriptionally active. *Mol Cell Biol* 2007;27:2266-2282.
17. Pujols L, Alobid I, Benítez P, et al. Regulation of glucocorticoid receptor in nasal polyps by systemic and intranasal glucocorticoids. *Allergy* 2008;63:1377-1386.
18. Bergeron C, Fukakusa M, Olivenstein R, et al. Increased glucocorticoid receptor-beta expression, but not decreased histone deacetylase 2, in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:703-705.
19. Goleva E, Li LB, Eves PT, Strand MJ, Martin RJ, Leung DY. Increased glucocorticoid receptor beta alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:607-616.
20. Fernández-Bertolín L, Mullol J, Fuentes-Prado M, et al. Deficient glucocorticoid induction of anti-inflammatory genes in nasal polyp fibroblasts of asthmatic patients with and without aspirin intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1243-1246.e12.
21. Fernández-Bertolín L, Mullol J, Fuentes-Prado M, et al. Effect of lipopolysaccharide on glucocorticoid receptor function in control nasal mucosa fibroblasts and in fibroblasts from patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *PLoS One* 2015;10(5):e0125443.
22. Butler CA, McQuaid S, Taggart CC, et al. Glucocorticoid receptor β and histone deacetylase 1 and 2 expression in the airways of severe asthma. *Thorax* 2012;67(5):392-8.
23. Vandevyver S, Dejager L, Libert C. On the trail of the glucocorticoid receptor: into the nucleus and back. *Traffic* 2012;13(3):364-74.
24. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1033-44.
25. Busillo JM, Cidlowski JA. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore. *Trends Endocrinol Metab* 2013;24(3):109-19.
26. Clark AR. Anti-inflammatory functions of glucocorticoid-induced genes. *Mol Cell Endocrinol* 2007;275:79-97.
27. Perreti M. Glucocorticoids in innate immunity: more transactivation than transrepression! *Blood* 2007;109:852-853.
28. Newton R, Leigh R, Giembycz MA. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung diseases. *Pharmacol Ther* 2010;125(2):286-327.
29. Clark AR, Belvisi MG. Maps and legends: The quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. *Pharmacol Ther* 2012;134:54-67.
30. Newton R. Anti-inflammatory glucocorticoids: changing concepts. *Eur J Pharmacol* 2014;724:231-6.
31. Surjit M, Ganti KP, Mukherji A, et al. Widespread negative response elements mediate direct repression by agonist-liganded glucocorticoid receptor. *Cell* 2011;145(2):224-41.
32. Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappa B suppression. *J Exp Med* 2006;203:7-13.
33. Ratman D, Vanden Berghe W, Dejager L, et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. *Mol Cell Endocrinol* 2013;380(1-2):41-54.
34. Dunn RM, Lehman E, Chinchilli VM, et al.; NHLBI Asthma Clinical Research Network. Impact of Age and Sex on Response to Asthma Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(5):551-8.
35. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011;365(13):1173-83.
36. McGeachie MJ, Wu AC, Chang HH, Lima JJ, Peters SP, Tantisira KG. Predicting inhaled corticosteroid response in asthma with two associated SNPs. *Pharmacogenomics J* 2013;13(4):306-11.
37. Vijverberg SJ, Koster ES, Tavendale R, et al. ST13 polymorphisms and their effect on exacerbations in steroid-treated asthmatic children and young adults. *Clin Exp Allergy* 2015;45(6):1051-9.
38. Lewis-Tuffin LJ, Cidlowski JA. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance. *Ann NY Acad Sci* 2006;1069:1-9.
39. Torrego A, Pujols L, Roca-Ferrer J, Mullol J, Xaubet A, Picado C. Glucocorticoid receptor isoforms alpha and beta in in vitro cytokine-induced glucocorticoid insensitivity. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:420-425.
40. Strickland I, Kisich K, Hauk PJ, et al. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exp Med* 2001;193:585-594.
41. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:782-787.
42. Tliba O, Cidlowski JA, Amrani Y. CD38 expression is insensitive to steroid action in cells treated with tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by a mechanism involving the up-regulation of the glucocorticoid receptor beta isoform. *Mol Pharmacol* 2006;69:588-596.

43. Irusen E, Matthews JG, Takahashi A, Barnes PJ, Chung KF, Adcock IM. p38 Mitogen-activated protein kinase-induced glucocorticoid receptor phosphorylation reduces its activity: role in steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:649-657.
44. Matthews JG, Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1100-1108.
45. Bhavsar P, Hew M, Khorasani N, et al. Relative corticosteroid insensitivity of alveolar macrophages in severe asthma compared with non-severe asthma. *Thorax* 2008;63:784-790.
46. Rider CF, King EM, Holden NS, Giembycz MA, Newton R. Inflammatory stimuli inhibit glucocorticoid-dependent transactivation in human pulmonary epithelial cells: rescue by long-acting beta2-adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338(3):860-9.
47. Rider CF, Miller-Larsson A, Proud D, Giembycz MA, Newton R. Modulation of transcriptional responses by poly(I:C) and human rhinovirus: effect of long-acting β 2-adrenoceptor agonists. *Eur J Pharmacol* 2013;708(1-3):60-7.
48. Rider CF, Shah S, Miller-Larsson A, Giembycz MA, Newton R. Cytokine-induced loss of glucocorticoid function: effect of kinase inhibitors, long-acting β (2)-adrenoceptor agonist and glucocorticoid receptor ligands. *PLoS One* 2015;10(1):e0116773.
49. Bhavsar P, Ahmad T, Adcock IM. The role of histone deacetylases in asthma and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:580-584.
50. Ito K, Ito M, Elliott WM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352(19):1967-76.
51. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(3):531-45.
52. Heijink I, van Oosterhout A, Kliphuis N, et al. Oxidant-induced corticosteroid unresponsiveness in human bronchial epithelial cells. *Thorax* 2014;69(1):5-13.
53. Papi A, Contoli M, Adcock IM, et al. Rhinovirus infection causes steroid resistance in airway epithelium through nuclear factor κ B and c-Jun N-terminal kinase activation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1075-1085.e6.
54. Goleva E, Jackson LP, Harris JK, et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1193-201.
55. McSharry C, Spears M, Chaudhuri R, Cameron EJ, Husi H, Thomson NC. Increased sputum endotoxin levels are associated with an impaired lung function response to oral steroids in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1068-75.
56. Uings IJ, Needham D, Matthews J, et al. Discovery of GW870086: a potent anti-inflammatory steroid with a unique pharmacological profile. *Br J Pharmacol* 2013;169(6):1389-403.
57. Bareille P, Hardes K, Donald AC. Efficacy and safety of once-daily GW870086 a novel selective glucocorticoid in mild-moderate asthmatics: a randomised, two-way crossover, controlled clinical trial. *J Asthma* 2013;50(10):1077-82.
58. Leaker BR, O'Connor B, Singh D, Barnes PJ. The novel inhaled glucocorticoid receptor agonist GW870086X protects against adenosine-induced bronchoconstriction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):501-2.e6.
59. Haque R, Hakim A, Moodley T, Torrego A, et al. Inhaled long-acting β 2 agonists enhance glucocorticoid receptor nuclear translocation and efficacy in sputum macrophages in COPD. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1166-73.

Abordaje de la cronicidad en la EPOC

JAVIER DE MIGUEL DÍEZ¹, JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER²

¹ Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.

² Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

javier.miguel@salud.madrid.org

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un importante problema de salud pública, por su elevada prevalencia, morbilidad, mortalidad y los enormes costes que genera. Para optimizar el manejo de esta enfermedad se han elaborado numerosas guías de práctica clínica, tanto nacionales como internacionales. Sin embargo, el enfoque terapéutico propuesto por dichas guías hace que, en muchas ocasiones, la atención al paciente con EPOC tenga un diseño rescate, dirigido a controlar las exacerbaciones. En este contexto, el cambio en el abordaje de esta enfermedad crónica hacia una atención más centrada en el paciente podría mejorar su control, facilitar la coordinación entre los diferentes niveles asistenciales y reducir los costes asociados con la misma. De hecho, la investigación e implementación de nuevas formas de atención a los pacientes con EPOC, favorecida por la incorporación de las nuevas técnicas, ha representado un gran avance en el abordaje de esta enfermedad. En este artículo se exponen algunas de las intervenciones llevadas a cabo en estos enfermos que han mostrado resultados favorables.

Palabras Clave: EPOC, cronicidad, atención, coordinación asistencial, alternativas a la hospitalización.

Introducción

Las enfermedades respiratorias crónicas constituyen un importante problema de salud pública. Según datos recientes, representan el 6,3% de los YLD ("years lived with disease": años vividos con enfermedad) mundiales y el 4,7% de los DALY ("disability-adjusted lost years": años de vida perdidos ajustados por discapacidad) globales^{1,2}. Uno de los mayores contribuyentes a este problema es la EPOC, tanto por su elevada prevalencia, morbilidad y mortalidad

como por los enormes costes que genera. Según datos del estudio EPI-SCAN, el 10,2% de los individuos entre 40 y 80 años padece EPOC en nuestro país³. Además, dado que la incidencia de la EPOC depende fundamentalmente de la historia de exposición tabáquica y del envejecimiento de la población⁴, es esperable que los próximos años se produzca un incremento de los casos en España, teniendo en cuenta que estamos a la cabeza de Europa en cifras de tabaquismo en adolescentes y entre los primeros del mundo en las mujeres⁵. Además, los pacientes con EPOC tienen

con frecuencia comorbilidades, tales como enfermedad cardiovascular, disfunción muscular esquelética, síndrome metabólico, osteoporosis, depresión y cáncer de pulmón, que pueden influir en la morbilidad y mortalidad de forma independiente⁶. Respecto a la mortalidad, la EPOC es en la actualidad la tercera causa de muerte, justo por detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular⁷. Por otra parte, numerosos estudios han puesto de manifiesto el elevado consumo de recursos sanitarios derivados de la cronicidad de la EPOC, que llega a suponer el 10% de las consultas de atención primaria, el 40% de las consultas externas en Neumología, el 7% de las hospitalizaciones anuales y el 35% de las incapacidades laborales permanentes⁸. En España, los costes totales provocados por la EPOC ascienden a aproximadamente 3.000 millones de euros anuales⁹, representando el 2% del presupuesto del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, y el 0,25% del producto interior bruto¹⁰⁻¹². Además, a medida que la enfermedad progresa se incrementan los costes derivados de su tratamiento. Así, por ejemplo, Masa et al¹³ calcularon que el coste del tratamiento de la EPOC grave era siete veces el de la EPOC leve y tres veces el de la EPOC moderada. Los factores responsables del mayor gasto en estadios avanzados son la asistencia sanitaria y el tratamiento farmacológico. Por todo ello, es fundamental optimizar el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con EPOC para intentar prevenir la progresión de la enfermedad.

Guías de práctica clínica

Con el fin de optimizar los recursos disponibles, sistematizar el tratamiento y obtener su máximo beneficio se han elaborado numerosas guías de práctica clínica para el manejo de la EPOC. De ellas, la más consultada en el ámbito internacional es la normativa GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)¹⁴ y, a nivel nacional, la guía GesEPOC (Guía española de la EPOC)¹⁵. A pesar de su amplia difusión, existe una gran variabilidad en la práctica clínica asistencial entre los profesionales implicados en el manejo de esta enfermedad^{16,17}, habiéndose detectado importantes deficiencias tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la misma. Respecto al diagnóstico, se han registrado problemas de infradiagnóstico en el 73% de

los pacientes con EPOC¹⁸ y el sobrediagnóstico se produce hasta en un 30% de nuestros pacientes¹⁹. Respecto al tratamiento que reciben los pacientes con EPOC, no siempre se ajusta a las normativas vigentes²⁰. En este sentido, en los últimos años se han publicado diferentes estudios en los que se ha evaluado el grado de implementación de las guías en la práctica clínica habitual de nuestro país. Así, por ejemplo, en un estudio realizado en el año 2000 en el ámbito de la atención primaria y la especializada de neumología, se puso de manifiesto una adherencia escasa a las recomendaciones de dichas guías²¹. En un estudio efectuado 5 años más tarde se encontraron mejores resultados, aunque persistían problemas de sobreutilización de algunos fármacos y de baja implementación de medidas no farmacológicas como la rehabilitación respiratoria²². Por otra parte, el enfoque terapéutico propuesto en las guías hace que, en muchas ocasiones, la atención al paciente con EPOC tenga un diseño reactivo de rescate, dirigido a controlar las exacerbaciones. Este planteamiento es, probablemente, insuficiente frente a una enfermedad crónica y progresiva, en la que además coexisten múltiples comorbilidades, que hacen necesario plantear una atención integral y coordinada.

De lo comentado hasta ahora no resulta difícil identificar las razones que llevaron a la puesta en marcha de la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud en el año 2009: la alta prevalencia de la enfermedad, las deficiencias en su diagnóstico y tratamiento, la morbilidad, comorbilidad, discapacidad y mortalidad asociadas a esta enfermedad y el alto consumo de recursos que genera, así como la necesidad de mejorar la coordinación entre profesionales y niveles asistenciales en su manejo integral¹⁰. Con la experiencia y el conocimiento adquirido, recientemente se ha elaborado una actualización y se han establecido diversas líneas estratégicas, una de las cuales es precisamente la atención al paciente crónico²³. Su objetivo general es reducir la morbilidad y mortalidad de las personas con EPOC y mejorar su calidad de vida relacionada con la salud. Los objetivos específicos incluyen: 1) realizar a los pacientes con enfermedad moderada o grave una evaluación multidimensional de la EPOC; 2) proporcionarles un plan de cuidados que fomente su autonomía en el manejo de la enfermedad y favorezca la prevención de complicaciones; 3) recomendar a los pacientes fumadores activos que abandonen el hábito tabáquico y ofrecerles programas de deshabituación tabáquica; 4) monitorizar la adecuación al

tratamiento farmacológico y no farmacológico; y 5) establecer criterios de calidad para monitorizar el proceso de atención realizando mediciones periódicas.

Experiencias

En este contexto, el cambio en el abordaje de las enfermedades crónicas hacia una atención más centrada en el paciente, podría mejorar el control de la EPOC, facilitar la coordinación entre los diferentes niveles asistenciales y reducir los costes asociados con esta enfermedad²⁴. Para poder llevarlo a cabo, habría que incorporar los siguientes términos a las propuestas de manejo de esta enfermedad: prevención, cuidados, continuidad asistencial, sistema sostenible y evaluación constante de las diferentes intervenciones realizadas.

La investigación e implementación de nuevas formas de atención a los pacientes con EPOC, favorecida por la incorporación de las nuevas técnicas, ha representado un gran avance en el abordaje de esta enfermedad. A continuación se exponen algunas de las intervenciones llevadas a cabo en estos enfermos.

Educación sanitaria y programas de autocuidados

Los pacientes con EPOC deberían adquirir conocimientos específicos sobre su enfermedad y el tratamiento recomendado, lo que les permitiría modificar su comportamiento, aumentar su grado de satisfacción, mejorar la calidad de vida y reducir los costes sanitarios. La enseñanza de estos conceptos y habilidades se entiende como educación médica y tiene como objetivo principal mejorar el cumplimiento terapéutico²⁵. Algunos programas educativos que han demostrado un gran impacto en la progresión de la enfermedad son los que están orientados a las campañas de vacunación, a la deshabituación tabáquica, a la aplicación de las técnicas inhalatorias y al reconocimiento temprano de las exacerbaciones²⁶. Debido a ello, deberían situarse en el primer escalón terapéutico en el manejo de la EPOC.

Los programas de autocuidados en la EPOC van encaminados a enseñar a los pacientes las aptitudes necesarias para realizar regímenes terapéuticos específicos, guiarles en el cambio de su conducta de salud y prestarles apoyo

emocional, para ayudarles a controlar su enfermedad y mejorar su situación funcional²⁶. Este tipo de intervenciones ha demostrado que mejora su calidad de vida, asociándose a una reducción de los ingresos hospitalarios relacionados con la enfermedad respiratoria y a una mejoría del grado de disnea²⁷. No obstante, debido a la heterogeneidad de los programas, las poblaciones de estudio, el periodo de seguimiento y las medidas de resultados, los datos no son aún suficientes para formular recomendaciones claras sobre la forma y los contenidos de los programas de educación en autocuidados para los pacientes con EPOC²⁷.

Otras estrategias destinadas a mejorar las competencias y habilidades de los pacientes incluyen los planes de acción personalizados, la actuación del paciente experto o las visitas grupales²⁶.

Coordinación entre niveles asistenciales

Es importante establecer una adecuada coordinación entre Atención Primaria y Neumología para proporcionar una asistencia de calidad a los pacientes con EPOC y asegurar un correcto uso de los recursos disponibles. Ello requiere un conocimiento de la población atendida y de todas las situaciones en las que estos enfermos precisan asistencia preventiva, curativa o rehabilitadora. Además del médico de familia y del neumólogo, existen otros profesionales y personas involucradas en el proceso asistencial de los pacientes con EPOC, entre los que se incluyen: personal de enfermería, rehabilitadores, fisioterapeutas, médicos de urgencias y de otras especialidades, trabajadores sociales, cuidadores y familiares²⁸.

Atención domiciliaria

Tanto las complicaciones derivadas de un ingreso prolongado como el incremento de los costes hospitalarios en los pacientes con EPOC han propiciado el desarrollo de modelos asistenciales alternativos a la hospitalización convencional, como los programas de hospitalización a domicilio o de altas precoces, existiendo en la actualidad guías para la selección acertada de los pacientes y el diseño de los servicios^{29,30}.

Entre los modelos de hospitalización a domicilio que han demostrado su utilidad para tratar a los pacientes con

EPOC se encuentran los siguientes: a) valoración inicial en urgencias y seguimiento en domicilio por enfermería especializada; b) sistemas de alta precoz del ingreso hospitalario una vez estabilizado el paciente, con un control por enfermería especializada en su domicilio; c) esquemas de alta precoz y/o ahorro del ingreso hospitalario, con atención en el domicilio por personal médico y de enfermería. Esta última modalidad es la más comúnmente utilizada en España³¹.

Si se seleccionan los pacientes de forma apropiada, evitando por ejemplo aquellos con deterioro del nivel de conciencia o acidosis, este tipo de aproximaciones han demostrado que son seguras y coste/efectivas^{32,33}.

Unidad de corta estancia

Las unidades de corta estancia son dispositivos de atención dirigidos a procurar la adecuación hospitalaria en aquellos pacientes que no requieren procedimientos complejos. Son especialmente útiles en hospitales con una complejidad organizativa, sobresaturados de pacientes con enfermedades de elevada prevalencia y alta comorbilidad, como es el caso de la EPOC.

Esta modalidad asistencial permite realizar una atención ágil a patologías prevalentes como la EPOC³⁴. En este sentido se ha demostrado que la reordenación de la hospitalización en un servicio de Neumología, con la creación de una unidad de corta estancia especializada, permite dar mejor respuesta a las necesidades de una parte importante de los pacientes, incluyendo aquellos con EPOC. De esta forma, puede alcanzarse una mejora de los indicadores generales de calidad asistencial³⁵.

Hospital de día

El hospital de día representa un cambio importante en la forma de atención a los pacientes respiratorios, pues permite mantener el nivel de intensidad diagnóstica y terapéutica sin que ello comporte los elevados costes ligados a la hospitalización. Los pacientes con exacerbación de EPOC, o con otras complicaciones de esta enfermedad (por ejemplo, la colonización por gérmenes multirresistentes), pueden beneficiarse de un manejo clínico en el hospital de día³⁶. De

hecho, se ha demostrado que esta modalidad de atención puede llegar a casi quintuplicar la eficiencia en el manejo de las exacerbaciones, mejorando también la satisfacción del enfermo³⁷.

Telemedicina

La telemedicina es un conjunto de herramientas basadas en técnicas de la innovación y la comunicación, que permiten realizar el acto médico a distancia³⁸. Aunque puede emplearse en diferentes ámbitos de la atención clínica (teleconsulta, tele-diagnóstico, telemonitorización y teleasistencia), la que cuenta en la actualidad con una más pruebas de su utilidad en la EPOC es la aplicación de los recursos de telemonitorización para el seguimiento domiciliario de los pacientes con esta enfermedad. No obstante, existe una gran variabilidad en los recursos empleados: teléfono, videoconferencia, web, correo electrónico, USB (Universal Serial Bus), etc³⁹, lo que limita la comparación entre los diferentes estudios.

En general, las plataformas de telemedicina se basan en la recogida de datos por parte del paciente (generalmente cuestionarios y/o variables de monitorización), que son remitidos a una centralita de tria compuesta por enfermería especializada, la cual analiza los datos recibidos y confirma las alertas clínicas, reduciendo de este modo la sobrecarga de trabajo del médico³⁹. Aunque no existen datos concretos sobre cuál debería ser el parámetro ideal para telemonitorizar, existe acuerdo en que no debería ser uno sólo. Entre los que han demostrado su utilidad para predecir las exacerbaciones agudas de las EPOC, incluso en pacientes graves, se encuentran los síntomas, la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, la medida de la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría (SpO_2) y el flujo máximo⁴⁰⁻⁴².

A pesar de sus potenciales aplicaciones, la implantación de la telemedicina para los pacientes con EPOC está siendo lenta y dificultosa. Entre los factores relacionados con su falta de generalización se encuentran la organización de las instituciones sanitarias, la falta de estudios robustos de coste/efectividad, la ausencia de leyes específicas para el control de la información que se va generando y la resistencia al cambio, entre otros³⁸.

Conclusiones

En la actualidad existen nuevas formas de atención en la EPOC. Su aplicación ha demostrado resultados favorables en el abordaje de dicha enfermedad. Debido a ello, deberían incluirse en las próximas versiones de las guías de manejo de esta enfermedad. De esta forma podría mejorarse su implementación en la práctica clínica habitual.

BIBLIOGRAFIA

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2163-96.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2197-223.
- Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, García Río F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPISCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:41-7.
- Jaén Díez JI, de Castro Mesa C, Gontán García-Salamanca MJ, López de Castro F. Prevalencia y factores de riesgo de EPOC en fumadores y ex fumadores. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 554-8.
- Soriano Ortiz JB, Almagro P, Sauleda Roig J. Causas de mortalidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 Supl 4:8-13.
- Park HJ, Leem AY, Lee SH, Song JH, Park MS, Kim YS, et al. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:1571-82.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-128.
- Gómez Sáenz JT, Quintano Jiménez JA, Hidalgo Requena A, González Béjar M, Gérez Callejas MJ, Zangróniz Uruñuela MR, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: morbimortalidad e impacto sanitario *Semergen* 2014; 40:198-204.
- El coste anual de la EPOC en España asciende a 300 millones de euros. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/medicina/noticias/17636/1/El-coste-anual-de-la-EPOC-en-Espanaasciende-a-3000-millones-de-euros/Page1.html>. Fecha de consulta: 21 de noviembre de 2015.
- Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Centro de publicaciones, 2009.
- De Miguel Díez J, Carrasco Garrido P, García Carballo M, Gil de Miguel A, Rejas Gutiérrez J, Bellón Cano JM, et al. Determinants and predictors of the cost of COPD in primary care: A Spanish perspective. *Int J Chron Obstruct Dis* 2008; 3:701-12.
- De Miguel Díez J. Farmacoepidemiología en el asma y en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:239-41.
- Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:72-9.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease- Updated 2015. Disponible en: www.goldcopd.org. Fecha de consulta: 21 de noviembre de 2015.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014; 50 (Supl. 1):1-16.
- Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Álvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J, et al. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One* 2012; 7:e42156.
- Pellicer Císcar C, Soler Cataluña JJ, Andreu Rodríguez AL, Bueso Fabra J; en representación del Grupo EPOC de Sociedad Valenciana de Neumología. Calidad del diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el ámbito hospitalario. *Arch Bronconeumol* 2010; 46:64-9.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64:863-8.
- Ghatts C, Dai A, Gemmel DJ, Awad MH. Over diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in an underserved patient population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8:545-9.
- Johnston K, Grimmer-Somers K, Young M, Antic R, Frith P. Which chronic obstructive pulmonary disease care recommendations have low implementation and why? A pilot study. *BMC Res Notes* 2012; 5:652.
- De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). *Arch Bronconeumol* 2005; 41:63-70.
- Martín Centeno A, Soto Álvarez J, Díaz López M, Rodríguez González-Moro JM, Carrasco Garrido P. Vivir con EPOC: calidad de vida del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (estudio VICE): diseño y métodos de estudio. *Investig Clin Farm*. 2005; 2:153-60.
- Actualización de la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Centro de publicaciones, 2014.

24. Soler-Cataluña JJ, Sánchez Toril F, Aguar Benito MC. El papel de la neumología ante la estrategia de cronicidad del Sistema Nacional de Salud. *Arch Bronconeumol* 2015; 51:396-402.
25. Llauger Roselló MA, Pou MA, Domínguez L, Freixas M, Valverde P, Valero C. Atención a la EPOC en el abordaje del paciente crónico en atención primaria. *Arch Bronconeumol* 2011; 47:561-70.
26. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, Beupré A, Bégin R, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003; 163:585-91.
27. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Zielhuis GA, Moninkhof EM, van der Palen J, et al. Self-management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD002990.
28. García Río F, Díez Piña JM, Molina París J, Calvo Corbella E. Programa integrado de continuidad asistencial en enfermedades respiratorias. Disponible en: [http://www.neumomadrid.org/descargas/integraa5\(2\).pdf](http://www.neumomadrid.org/descargas/integraa5(2).pdf). Fecha de consulta: 21 de noviembre de 2015.
29. British Thoracic Society Guideline Development Group. Intermediate care-Hospital at home in chronic obstructive pulmonary disease: British Thoracic Society guideline. *Thorax* 2007; 62:200-10.
30. Reddel HK, Jenkins CR, Partridge MR. Self-management support and other alternatives to reduce the burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(12):1396-406.
31. Bonet Papell G, Torrejón Moya J, Estrada Cuxart O, Cuxart Mèlich A, Prats Bardají M. Hospitalización domiciliaria: modelos asistenciales alternativos a la hospitalización convencional en la exacerbación de la EPOC. En: Calle Rubio M, Martín-Carnerero Romero-Nieva E. 22 Manual SEPAR de procedimientos. Manual de Atención domiciliaria del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Novartis Farmacéutica SA Barcelona, 2001. p.9-21.
32. Ram FS, Wedzicha JA, Wright J, Greenstone M. Hospital at home for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ* 2004; 329:315.
33. Puig-Junoy J, Casas A, Font-Planells J, Escarrabill J, Hernández C, Alonso J, et al. The impact of home hospitalization on healthcare costs of exacerbations in COPD patients. *Eur J Health Econ* 2007; 8:325-32.
34. Sempere-Montesa G, Morales-Suárez-Varela M, Garijo-Gómez, Illa-Gómez MD, Palau-Muñoz P. Impacto de una unidad de corta estancia en un hospital de tercer nivel. *Rev Clin Esp* 2010; 210:279-83.
35. Broquetas JM, Pedrenya R, Martínez-Llorens JM, Sellarés J, Gea J. Unidad neumológica de estancia corta: un nuevo dispositivo asistencial de hospitalización. *Arch Bronconeumol* 2008; 44:252-6.
36. Cots F, Raventós J, Ausín P, Chiarello P, Balcells E, Castellés X, et al. Hospital de día: análisis de resultados, costes y asignación de recursos en neumología. *Arch Bronconeumol* 2013; 49:54-62.
37. Hirsch A, de Crémoux H, Bloch-Lemoine M, Bignon J, Lévy E. Cost effectiveness of inpatient hospital care, day hospital care and outpatient consultation in pneumology. Apropos of 162 patients. *Rev Mal Respir* 1990; 7:331-5.
38. Segrelles-Calvo G, Chiner E, Fernández-Fabrellas E. Aceptación de la telemedicina por los profesionales sanitarios. *Arch Bronconeumol* 2015 Oct 20. pii: S0300-2896(15)00359-2.
39. Segrelles Calvo G, Chiner Vives E. Terapias respiratorias domiciliarias: innovación tecnológica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave. *Arch Bronconeumol* 2015; 51:537-8.
40. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Patel AR, Wedzicha JA. Domiciliary pulse-oximetry at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prospective pilot study. *BMC Pulm Med* 2010; 10:52-63.
41. Yáñez A, Guerrero D, Pérez de Alejo R, García-Río F, Álvarez-Sala JL, Calle-Rubio M. Monitoring breathing rate at home allows early identification of COPD exacerbations. *Chest* 2012; 142:1524-29.
42. Segrelles Calvo G, Gómez-Suárez C, Soriano JB, Zamora E, González-Gamarra A, González-Béjar M, et al. A home telehealth program for patients with severe COPD: the PROMETE study. *Respir Med* 2014; 108(3):453-62.