

## EDITORIALES

# Importancia de la investigación de atención primaria en el tratamiento de las enfermedades respiratorias

Véase el artículo relacionado de Pinnock y cols. en la página 19

### \*Stephen T Holgate<sup>a</sup>

<sup>a</sup> MRC Clinical Professor of Immunopharmacology and Chair of the UK Respiratory Research Collaborative, Southampton, Reino Unido

\*Correspondencia: Professor Stephen T Holgate, Experimental Clinical Sciences, Sir Henry Wellcome Laboratory, Level F, Southampton General Hospital, Southampton, SO16 6YD, UK. Tel: +44 (0)2380 796960 Fax: +44 (0)2380 701771 Correo electrónico: sth@soton.ac.uk

Las enfermedades de las vías respiratorias afectan a todos los grupos de edad. Además de ser muy comunes, tienen una gran morbilidad y en algunos casos causan la muerte, lo que motiva un uso frecuente de la asistencia sanitaria<sup>1</sup>. La gran dificultad con estas enfermedades es que se pueden producir alteraciones pulmonares considerables antes de que los síntomas sean evidentes o antes de que los pacientes sean suficientemente conscientes de su importancia; buenos ejemplos son el cáncer de pulmón y la EPOC, en las cuales el retraso del diagnóstico tiene consecuencias desastrosas<sup>2</sup>. A diferencia de otros órganos, el pulmón tiene pocos receptores del dolor, excepto en las pleuras y la bucofaringe; los síntomas consisten en tos, producción de esputo y disnea. Las enfermedades pulmonares tienen una estrecha relación con el tabaquismo, la contaminación atmosférica, la exposición industrial y las privaciones socioeconómicas. Por tanto, a diferencia de las enfermedades que afectan a otros órganos, como el corazón, el sistema endocrino y el sistema nervioso central, las enfermedades respiratorias no atraen la atención que merecen<sup>3</sup>. Esta desatención se ha visto reforzada por los estigmas que, no de manera infrecuente, acompañan a la enfermedad pulmonar relacionada con el tabaquismo o el asma<sup>4,5</sup>.

Estas percepciones complejas operan en la mayoría de los países y han contribuido a los progresos relativamente escasos realizados en la prevención o la curación de las enfermedades respiratorias. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce en la actualidad que en unos pocos años las enfermedades pulmonares, en particular la EPOC, se convertirán en la tercera causa de muerte en todo el mundo en 2020, en gran parte en relación con el tabaco o como consecuencia de una infección<sup>6</sup>. La pandemia viral reciente del coronavirus causante de síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), y los brotes gripales H5N1 (aviar) y H1N1 (porcino), demuestran lo terribles que pueden ser las mutaciones en microorganismos con los que

estamos familiarizados; el coronavirus suele producir resfriados<sup>7</sup>. La adquisición de resistencia a los antimicrobianos es un problema añadido en las pandemias virales, la neumonía hospitalaria y extrahospitalaria, y la tuberculosis<sup>8,9</sup>.

También está infravalorada la repercusión de las enfermedades de las vías respiratorias superiores, en especial la rinitis y la rinosinusitis<sup>10</sup>. A menudo se banalizan estos trastornos sin percibir su repercusión en el rendimiento y la calidad de vida. La mayoría de las enfermedades respiratorias altas también coexisten con enfermedad pulmonar (en particular, asma y EPOC) y todavía estas se consideran rara vez en conjunto cuando la presentación clínica tiene lugar a través de las vías respiratorias inferiores o superiores<sup>11</sup>. Por último, hay enfermedades respiratorias menos frecuentes que se hacen pasar al principio por otras afecciones como el asma, pero que resultan ser apnea del sueño, disfunción de las cuerdas vocales, enfermedad pulmonar autoinmunitaria y eosinófila, sarcoidosis, fibrosis pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar idiopática<sup>12</sup>.

Otro aspecto importante de la mayoría de los trastornos pulmonares es la heterogeneidad en la respuesta a los tratamientos individuales. La orientación hacia la práctica basada en datos científicos ha motivado la proliferación de directrices de tratamiento con poca participación de los profesionales que previsiblemente aplican las recomendaciones de las directrices. La mayor parte de las directrices se basan en ensayos aleatorizados y controlados que proporcionan los datos probatorios necesarios, pero que a menudo se realizan con poblaciones de pacientes muy seleccionadas que están lejos de representar a las que previsiblemente recibirán el tratamiento específico<sup>13</sup>. Un ejemplo de ello es el asma; menos del 4% de la población elegible total con asma participa en estudios de fármacos antiasmáticos. En tales estudios se supone que todos los pacientes responden de una forma parecida<sup>14,15</sup>. Sin embargo, hablando claro, esto no es verdad. Un buen ejemplo es el fracaso del tratamiento con corticosteroides inhalados (CI) en los pacientes asmáticos que fuman, mientras que los antagonistas del receptor de leucotrienos (ARLT) mantienen su eficacia<sup>16</sup>. Expresado con sencillez, en las enfermedades pulmonares complejas hay múltiples fenotipos que afectan a diferentes vías causales. Ahora está bien aceptado el concepto de respondedor y no respondedor a un tratamiento incluso cuando se presta atención al cumplimiento terapéutico. Como especialidad, la medicina se está moviendo a una estrategia estratificada empleando pruebas diagnósticas específicas de las vías para elegir el tratamiento más adecuado a las necesidades de cada paciente<sup>17</sup>. Las pruebas diagnósticas del cáncer están a la cabeza, pero le siguen muy de cerca los tratamientos de las enfermedades inflamatorias crónicas<sup>18</sup>.

Aparte de los motivos fisiopatológicos para explicar la variación del tratamiento, el cumplimiento del tratamiento prescrito es un factor esencial. Esto es especialmente cierto cuando se utilizan

fármacos inhalados para controlar enfermedades como el asma y la rinitis, pese a todos los esfuerzos de los profesionales sanitarios y los farmacéuticos para enseñar a los pacientes una buena práctica y explicarles la importancia de mantener el tratamiento, incluso aunque no presenten síntomas. Las directrices indican habitualmente que los CI son superiores a los ARLT en el tratamiento de primera línea del asma del adulto, pero un ensayo pragmático reciente de la "práctica real" en la atención primaria empleando criterios de valoración relacionados con el paciente, como la función pulmonar, no ha demostrado ninguna diferencia entre los dos tratamientos<sup>19</sup>. Se obtuvieron resultados parecidos cuando se comparó un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (ABAP) inhalado (supuestamente el tratamiento superior en estudios de eficacia) con un LTRA como tratamiento complementario en el asma más grave no controlada con dosis moderadas o altas de CI<sup>19</sup>. Como era de esperar, ha habido un gran debate sobre la validez de estos estudios pragmáticos cuando se omitió placebo como producto de comparación<sup>20-22</sup>. Sin embargo, este debate olvida lo fundamental: ¿cuál es la finalidad de prescribir fármacos a una población si no funcionan (por la heterogeneidad de la enfermedad) o hay problemas de cumplimiento (es decir, si el paciente utiliza o no el medicamento de una forma regular como se le ha prescrito)?

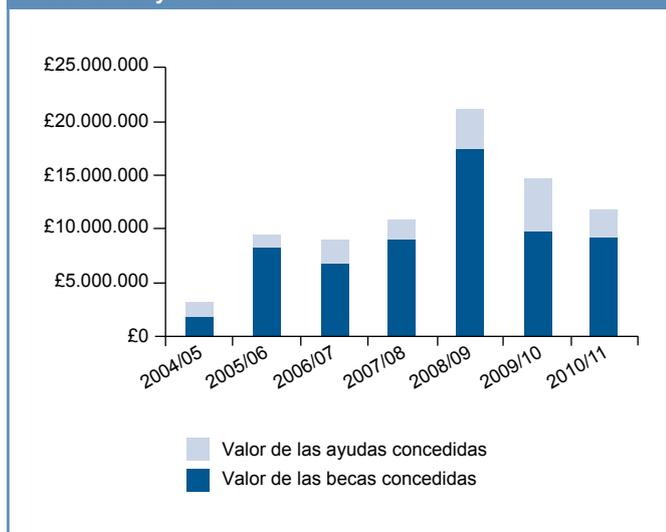
Como la mayoría de las enfermedades pulmonares se tratan en el ámbito de la atención primaria, los aspectos descritos tienen gran influencia en la práctica, la prevención y el control de las enfermedades, la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes<sup>23</sup>. Sin embargo, ¿cómo se crea una base de datos para orientar la práctica en la atención primaria en un grupo de enfermedades que representan una gran proporción de la práctica clínica? Ha habido varios intentos recientes de establecer prioridades en la investigación de las enfermedades respiratorias con cierto éxito para contribuir a aumentar y redirigir la financiación de la investigación. La mayor parte de ellos han dependido de grupos de expertos que han seleccionado prioridades a partir de encuestas de profesionales sanitarios, científicos y en ocasiones pacientes<sup>24,25</sup>, como el de la *Asthma UK and the British Thoracic Society* por la *James Lind Alliance* ([http://www.lindalliance.org/Asthma\\_Working\\_Partnership.asp](http://www.lindalliance.org/Asthma_Working_Partnership.asp)).

En el Reino Unido, la formación de un *Respiratory Research Collaborative* (UKRRC, <http://www.brit-thoracic.org.uk/research-innovation/ukrrc.aspx>)<sup>26</sup> multiprofesional constituido por sociedades profesionales, científicos, organizaciones benéficas relacionadas con el pulmón, el *Medical Research Council* (MRC), el Departamento de Salud y la industria han identificado prioridades de investigación mediante un proceso Delphi<sup>27</sup> adoptadas luego por los investigadores. Esto se ha traducido en un aumento de 3 veces de las becas y ayudas en los tres años siguientes a su lanzamiento, financiación que se ha mantenido (véase la Figura 1). Este giro radical se ha debido en gran parte a los investigadores de las enfermedades respiratorias, los cuales han reconocido la necesidad de unir sus esfuerzos para obtener un efecto máximo y crear posteriormente redes de investigación nacionales<sup>28</sup>.

En este número de *Primary Care Respiratory Journal*, Hilary Pinnock y miembros del *International Primary Care Respiratory Group* (IPCRG) presentan los resultados de un ejercicio e-Delphi detallado para priorizar las necesidades de investigación de las enfermedades respiratorias en la atención primaria<sup>29</sup>, que proporciona una respuesta muy útil a las llamadas internacionales a la acción para prevenir y tratar enfermedades no transmisibles que están aumentando a una velocidad alarmante en todo el mundo como consecuencia de la modificación de los hábitos de vida<sup>30</sup>. Las enfermedades respiratorias ocupan un lugar prioritario. El IPCRG empezó publicando una declaración de necesidades de investigación (RSN) que contó con la participación de 22 países con diversos niveles socioeconómicos, en los que se identificaron 145 preguntas de investigación<sup>31</sup>. Empleando tres rondas de e-Delphi y aplicando criterios de importancia clínica, viabilidad y relevancia internacional, estas preguntas se redujeron a 7 preguntas de investigación que alcanzaron un consenso total y 24 que alcanzaron el umbral de consenso del 90%. Es de admirar la minuciosidad con que se llevó a cabo esta encuesta, y como resultado las conclusiones tienen un significado real que exige pasar a la acción.

Entre las prioridades ocupa un lugar destacado la necesidad de datos para saber cómo se puede sospechar el diagnóstico de una enfermedad respiratoria en una consulta y las enfermedades respiratorias conocidas que se evalúan mediante instrumentos "simples"<sup>29</sup>. Esto guarda una estrecha relación con una necesidad urgente de un diagnóstico más precoz de las enfermedades respiratorias y de instrumentos que puedan seguir con facilidad el progreso de la enfermedad a lo largo del tiempo. También se hizo hincapié en la necesidad de estudios en la práctica real realizados en el ámbito de la atención primaria. Otros temas notables fueron el autotratamiento, las pautas de aumento y disminución de la complejidad del tratamiento, el cumplimiento terapéutico, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades concomitantes, el diagnóstico y la prevención precoces de la progresión, las necesidades de formación de los profesionales y el tratamiento de combinación. Es importante reconocer que porque un tema no alcance los primeros lugares en la lista de prioridades no quiere decir que no sea importante o merezca la pena. La metodología ha establecido prioridades generales para la investigación en los distintos países. Sin embargo, muchos de los aspectos no incluidos en la selección final tienen gran importancia para países específicos o diferencias urbanas/rurales en la práctica. La solidez de las cuestiones recomendadas está muy influida por los participantes, y los autores reconocen este hecho y las posibles distorsiones que puede introducir.

Figura 1. Inversión en enfermedades respiratorias del MRC entre 2004/5 y 2010/11



Esta minuciosa evaluación de las necesidades de investigación en la atención primaria<sup>29</sup> tiene una enorme importancia y merece grandes elogios. Lo que se necesita ahora es traducir estas prioridades en cuestiones de investigación y propuestas de becas y, naturalmente, financiación para ayudas. La única forma de conseguirlo es que los investigadores de las enfermedades respiratorias unan sus fuerzas teniendo esto en cuenta y afronten el reto apasionante planteado por este ejercicio innovador y lo traduzcan en propuestas de investigación de gran calidad, desarrollo de capacidades, nuevos datos científicos y consiguientes beneficios para los pacientes. Todos debemos asumir nuestra responsabilidad individual y conjunta ante este gran desafío.

**Agradecimientos** El autor es profesor clínico de inmunofarmacología del MRC.

**Conflictos de intereses** El autor es presidente del UK Respiratory Research Collaborative.

Artículo encargado; no revisado por expertos externos; aceptado el 17 de enero de 2012; publicado en Internet el 20 de febrero de 2012

© 2012 Primary Care Respiratory Society UK. Reservados todos los derechos <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00015>  
Prim Care Respir J 2012; 21(1): 1-3

## Bibliografía

- Worth A, Pinnock H, Fletcher M, Hoskins G, Levy ML, Sheikh A. Systems for the management of respiratory disease in primary care—an international series: United Kingdom. *Prim Care Respir J* 2011;20(1):23-32. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2010.00070>
- Diaconescu R, Lafond C, Whittom R. Treatment delays in non-small cell lung cancer and their prognostic implications. *J Thorac Oncol* 2011;6(7):1254-9. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318217b623>
- Decramer M, Sibille Y. European conference on chronic respiratory disease. *Lancet*. 2011;377(9760):104-06. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62239-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62239-8)
- McGrady ME, Cotton S, Rosenthal SL, Roberts YH, Britto M, Yi MS. Anxiety and asthma symptoms in urban adolescents with asthma: the mediating role of illness perceptions. *J Clin Psychol Med Settings* 2010;17(4):349-56. <http://dx.doi.org/10.1007/s10880-010-9214-3>
- Halding AG, Heggdal K, Wahl A. Experiences of self-blame and stigmatisation for self-infliction among individuals living with COPD. *Scand J Caring Sci* 2011;25(1): 100-07. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-6712.2010.00796.x>
- Stuckler D. Population causes and consequences of leading chronic diseases: a comparative analysis of prevailing explanations. *Milbank Q* 2008;86(2):273-326. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-0009.2008.00522.x>
- Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med* 2010;38(4 Suppl):e10-20. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ceb25b>
- Hong SD, Park SH, Kang SJ, et al. First Fatal Oseltamivir-Resistant 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Case in an Adult in Korea. *Chonnam Med J* 2011;47(2):127-9. <http://dx.doi.org/10.4068/cmj.2011.47.2.127>
- van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, Manissero D. Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: A meta-analysis. *Eur Respir J* 2011 Oct 20. [Epub ahead of print].
- Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9- to 11-year-old children. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(5): 364-70. <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3484>
- Boulet LP, Boulay Mé. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(3):377-93. <http://dx.doi.org/10.1586/ers.11.34>
- King CS, Moores LK. Clinical asthma syndromes and important asthma mimics. *Respir Care* 2008;53(5):568-80.
- Price D, Thomas M. Breaking new ground: challenging existing asthma guidelines. *BMC Pulm Med* 2006;6(Suppl 1):S6. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S6>
- Travers J, Marsh S, Williams M, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007;62(3):219-23. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.066837>
- Jones R, Jones RO, McCowan C, Montgomery AA, Fahey T. The external validity of published randomized controlled trials in primary care. *BMC Fam Pract* 2009;10:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-10-5>
- Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(8):783-90. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200511-1746OC>
- Kirmani S, Babovic-Vuksanovic D. Towards individualized medicine: insights gained from genomic studies. *Bosn J Basic Med Sci* 2009;9(Suppl 1):11-16.
- Maitland ML, Schilsky RL. Clinical trials in the era of personalized oncology. *CA Cancer J Clin* 2011;61(6):365-81. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20135>
- Price D, Musgrave SD, Shepstone L et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011;364(18):1695-707. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010846>
- Dahlén SE, Dahlžn B, Drazen JM. Asthma treatment guidelines meet the real world. *N Engl J Med* 2011;364(18):1769-70. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1100937>
- van Asperen PP. That ICS should be first line therapy for asthma—con. *Paediatr Respir Rev* 2011;12(4):250-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prv.2011.05.008>
- Lands LC. Inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists as first line therapy for asthma: aspects to consider in the light of the pro-con debate. *Paediatr Respir Rev* 2011;12(4):243-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prv.2011.05.010>
- Brazil K, Cloutier MM, Tennen H, Bailit H, Higgins PS. A qualitative study of the relationship between clinician attributes, organization, and patient characteristics on implementation of a disease management program. *Dis Manag* 2008;11(2): 129-37. <http://dx.doi.org/10.1089/dis.2008.1120008>
- Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1337-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.702>
- Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008;32(6):1433-42. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00053108>
- Holgate ST. Priorities for respiratory research in the UK. *Thorax* 2007;62(1):5-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.073882>
- Sheikh A, Major P, Holgate ST. Developing consensus on national respiratory research priorities: key findings from the UK Respiratory Research Collaborative's e-Delphi exercise. *Respir Med* 2008;102(8):1089-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.006>
- Holgate ST. The future of lung research in the UK. *Thorax* 2007;62(12):1028-32. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.088971>
- Pinnock H, Strem A, Rodríguez MR et al. Prioritising the respiratory research needs of primary care: the International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) e-Delphi exercise. *Prim Care Respir J* 2012;21:19-27. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00006>
- Mamudu HM, Yang JS, Novotny TE. UN resolution on the prevention and control of non-communicable diseases: an opportunity for global action. *Glob Public Health* 2011;6(4):347-53. <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2011.574230>
- Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim Care Respir J* 2010;19(Suppl 1):S1-20. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2010.00021>