

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Análisis de ingresos hospitalarios por asma

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Beatriz Recio Moreno

Directores

Luis Puente Maestu
Javier de Miguel Díez

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE INGRESOS HOSPITALARIOS
POR ASMA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Beatriz Recio Moreno

DIRECTORES

Luis Puente Maestu

Javier de Miguel Díez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE INGRESOS HOSPITALARIOS
POR ASMA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Beatriz Recio Moreno

DIRECTORES

Luis Puente Maestu

Javier de Miguel Díez

A mi familia y amigos, por su apoyo incondicional.

En especial, a mis padres, a mi hermano Pedro,

y a ti, Alejandro.

AGRADECIMIENTOS

Detrás de este proyecto existe un gran esfuerzo, dedicación e ilusión. Una vez finalizado, es el momento de agradecer la colaboración de todas las personas que han formado parte de él.

En primer lugar, me gustaría mencionar a mis directores de tesis, el Dr. Luis Puente y el Dr. Javier de Miguel, por haberme animado a realizar mi tesis doctoral durante la residencia. Habéis sido la mejor guía en el desarrollo de este trabajo, uno de los más importantes de mi carrera como médico. Sin vuestra colaboración y paciencia, no hubiese logrado este resultado. Ha sido un honor trabajar con vosotros estos años.

No quiero olvidarme de todos mis compañeros, y amigos, del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, con los que he compartido estos cuatro años de residencia, por su estímulo para mi formación y por ayudarme a realizar este proyecto.

Pero, sobre todo, gracias a mi pilar fundamental, mis padres y mi hermano Pedro, sin vuestro apoyo incondicional no hubiese alcanzado todos mis logros. Somos el mejor equipo. Y también a ti, Alejandro, el mejor compañero de vida, por estar siempre a mi lado y creer en mí.

Finalmente, a todos los que compartís conmigo el día a día, por todos los ánimos, los consejos y las sonrisas que me habéis regalado.

ÍNDICE

Abreviaturas más utilizadas	13
Resumen	15
Palabras clave	23
1. Introducción	25
1.1. Definición y características	
1.2. Epidemiología	
1.3. Fisiopatología	
1.4. Clínica y fenotipos	
1.5. Diagnóstico	
1.6. Tratamiento	
1.7. Asma grave	
1.8. Comorbilidades	
1.9. Exacerbaciones	
1.10. Mortalidad	
1.11. Seguimiento	
1.12. Hospitalizaciones por asma y consumo de recursos	
2. Hipótesis	47
3. Objetivos	49
4. Pacientes y métodos	51
4.1. Diseño del estudio	
4.2. Pacientes	
4.3. Variables analizadas de los pacientes	
4.4. Análisis estadístico	
5. Resultados	55
5.1. Características de los pacientes asmáticos ingresados por una exacerbación	
5.1.1. Antecedentes personales	
5.1.2. Pruebas de función respiratoria	
5.1.3. Consumo de recursos el año previo al ingreso hospitalario	
5.1.4. Exacerbación asmática: etiología, pruebas complementarias y tratamiento	
5.2. Tratamiento de base del asma en función de la gravedad GINA. Adecuación del tratamiento de los pacientes a las guías de práctica clínica	
5.2.1. Tratamiento antes del ingreso hospitalario	
5.2.2. Adecuación del tratamiento en función de la gravedad del asma	
5.2.3. Tratamiento después del ingreso hospitalario	
5.3. Características del paciente de acuerdo a la gravedad del asma (GINA)	
5.4. Resultados de los ingresos hospitalario: estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad	

5.5. Factores relacionados con una mayor probabilidad de reingreso hospitalario por exacerbación de asma	
5.6. Diferencias en función del sexo en los pacientes hospitalizados por asma bronquial	
6. Discusión	93
6.1. Características de los pacientes asmáticos ingresados por una exacerbación	
6.1.1. Antecedentes personales, pruebas funcionales respiratorias y comorbilidades.	
6.1.2. Consumo de recursos en el año previo.	
6.1.3. Exacerbación asmática.	
6.2. Tratamiento de base en función de la gravedad (GINA). Adecuación del tratamiento de los pacientes a las guías de práctica clínica.	
6.3. Resultados de los ingresos hospitalarios: estancia hospitalaria, seguimiento, reingresos y mortalidad	
6.4. Factores relacionados con una mayor probabilidad de reingresos hospitalarios por exacerbación de asma.	
6.5. Diferencias en función del sexo en los pacientes ingresados por asma Bronquial	
7. Conclusiones	117
8. Bibliografía	119
9. Anexos	137

ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS

GINA: Global Initiative for Asthma.

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma.

FEV₁: Volumen espiratorio forzado el primer segundo.

FVC: Capacidad Vital Forzada.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

SABA: del inglés *short-acting beta2-agonists*.

CI: Corticoides inhalados.

LABA: del inglés, *long-acting beta-2 agonist*.

LAMA: del inglés, *long acting muscarinic antagonists*.

ARLT: Antagonistas de receptores de leucotrienos.

AGNC: Asma grave no controlada.

RGE: Reflujo gastroesofágico.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

HTA: Hipertensión arterial.

DM: Diabetes mellitus.

DL: Dislipemia.

IMC: Índice de Masa Corporal.

SHO: Síndrome de hipoventilación-obesidad.

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.

BiPAP: Ventilación bifásica de presión positiva.

VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva.

VMI: Ventilación Mecánica Invasiva.

DCV: Disfunción de cuerdas vocales.

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

PaCO₂: Presión arterial de CO₂.

SatO₂: Saturación de oxígeno.

ECG: Electrocardiograma.

RESUMEN

Introducción

El asma bronquial es una enfermedad crónica, con gran repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes. Los ingresos hospitalarios por exacerbaciones de esta enfermedad consumen un elevado número de recursos sanitarios. Por lo tanto, conocer las características de los pacientes hospitalizados por esta causa, así como los factores de riesgo asociados a las agudizaciones, puede favorecer el control de la enfermedad, disminuyendo las visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios.

Objetivos

Caracterizar al paciente asmático ingresado en el Servicio de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2018 por una agudización de su enfermedad. Describir los patrones de prescripción en vida real en función del diagnóstico del asma, según la guía GINA, y valorar la adecuación del tratamiento de los pacientes a las guías de práctica clínica. Evaluar los resultados de los ingresos hospitalarios por asma teniendo en cuenta la estancia hospitalaria, los reingresos, los factores asociados a los mismos y la mortalidad.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, observacional y longitudinal de los pacientes hospitalizados por exacerbación asmática durante el periodo de estudio. Se recogieron las características clínicas, las pruebas de función pulmonar, el tratamiento de la enfermedad y las comorbilidades. Además, se registraron los reingresos en los seis meses posteriores al alta hospitalaria.

Resultados

Se estudiaron 184 pacientes, la mayoría mujeres (76,6%), con una edad media de $60,83 \pm 20,36$ años. De ellos, la mayoría presentaba asma moderada (52,2%) seguido de leve (37%) y grave (10,9%). Los pacientes pertenecientes a este último grupo fueron de mayor edad y presentaron una mayor comorbilidad, registrada mediante el índice de Charlson, en comparación con los otros dos grupos. La gravedad de la exacerbación fue moderada en la mayoría de los casos (86,4%) y de probable etiología viral en más de la mitad de ellos (61,4%).

Las patologías asociadas de forma más frecuente en los pacientes hospitalizados por asma bronquial fueron la obesidad (38,6%), los factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM y DL), la rinosinusitis (15,2%), la depresión (13%), el SAHS (12,5%), la ansiedad (10,9% y el RGE (9,8%).

Los pacientes con asma moderada y grave presentaron, en comparación con los que padecían asma leve, una edad más elevada ($p: 0,002$), una mayor disminución de la función pulmonar (medida mediante el valor absoluto del FEV₁, $p: 0,009$) y una comorbilidad mayor, registrada mediante el índice de Charlson ($0,50 \pm 1,42$ y $0,70 \pm 1,21$ vs $0,49 \pm 1,15$, $p: 0,015$). Además, el consumo de recursos el año previo al ingreso hospitalario fue más alto en los pacientes con asma moderada y grave.

En relación al tratamiento farmacológico, la combinación LABA/CI más empleada fue la budesonida/formoterol tanto antes como después del ingreso (39,1% y 49,3%, respectivamente), mientras que el LAMA más empleado fue el tiotropio en ambos casos. Cabe destacar que el 39,1% de los individuos cambiaron de tratamiento tras el ingreso, aumentando el porcentaje que recibía tratamiento con LABA/CI y LAMA después del ingreso. El tratamiento de rescate más empleado fue el salbutamol a demanda.

La estancia media hospitalaria fue de $6,98 \pm 8,47$ días. Un 7,6% de los pacientes reingresó al mes del alta hospitalaria y un 11,8% entre el mes y los seis meses posteriores. Los pacientes que reingresaron tenían mayor edad ($70,86 \pm 17,69$ vs $59,67 \pm 20,45$, $p: 0,012$), y eran en su mayoría mujeres (71,4%). No se encontraron diferencias significativas en las pruebas de función pulmonar. Los pacientes que reingresaron requirieron un mayor consumo de recursos sanitarios y presentaron una comorbilidad más elevada. En relación con las enfermedades asociadas, cabe destacar una mayor frecuencia de trastornos cardiovasculares, patologías psiquiátricas y bronquiectasias.

Finalmente, encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres hospitalizados por asma bronquial. Las mujeres presentaban un mayor IMC ($29,41 \pm 7,48$ vs $26,61 \pm 6,01$, $p: 0,006$), mientras que los varones mostraron un mayor recuento de eosinófilos ($0,49 \pm 1,00$ vs $0,36 \pm 0,98$, $p: 0,016$) y una menor relación FEV₁/FVC ($63,45 \pm 13,61$ vs $69,82 \pm 12,00$, $p: 0,013$). Por otro lado, los varones consumían más recursos sanitarios. No encontramos diferencias significativas en relación con las comorbilidades en función del sexo, salvo en la HTA ($p: 0,014$), la DM ($p: 0,017$) y la depresión ($p: 0,017$) que fueron más frecuentes en el sexo femenino, y la poliposis nasal ($p: 0,014$), más común en el masculino.

Conclusiones

La mayoría de los pacientes ingresados por asma bronquial en nuestro estudio fueron mujeres de edad adulta, con sobrepeso u obesidad. Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes hospitalizados por una exacerbación de asma bronquial fueron las enfermedades de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, DM y DL), los trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión), la rinosinusitis, el SAHS y el RGE.

Los pacientes con asma moderada y grave presentaban una edad más elevada, una mayor disminución de la función pulmonar y una comorbilidad mayor (registrada mediante el índice de Charlson), en comparación con los pacientes con asma leve. El consumo de recursos el año previo al ingreso hospitalario fue mayor en los pacientes con asma grave.

Tras el ingreso hospitalario, un mayor porcentaje de pacientes recibió tratamiento con LABA/CI, siguiendo las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales, siendo la budesonida/formoterol el fármaco más empleado. Además, el tiotropio fue el LAMA más utilizado, siguiendo las mismas recomendaciones. El tratamiento de rescate más empleado, tanto antes como después del ingreso fue el salbutamol a demanda.

La estancia media hospitalaria fue de alrededor de una semana. Un 7,6% de los pacientes reingresó al mes del alta hospitalaria. Este porcentaje aumentó entre el mes y los seis meses posteriores (11,8%). Los pacientes que reingresaron en los seis meses posteriores al alta presentaron más edad, una mayor comorbilidad (medida mediante el índice de Charlson) y un consumo de recursos sanitarios más elevado en el año previo.

En relación con las diferencias entre varones y mujeres hospitalizados por asma bronquial, encontramos diferencias significativas en el IMC, que fue mayor en el sexo femenino. Además, los varones presentaban un valor más alto de eosinófilos y una relación FEV_1/FVC menor, en comparación con las mujeres. Por otro lado, los primeros consumieron más recursos sanitarios el año previo. No encontramos diferencias significativas en relación con las comorbilidades en función del sexo, salvo por la mayor frecuencia de HTA, DM y depresión en el sexo femenino y de poliposis nasal en el masculino.

ABSTRACT

Introduction

Bronchial asthma is a chronic disease with a great impact on the quality of life of patients. Hospital admissions for asthma exacerbations have a high impact on healthcare resource consumption. Therefore, describing the clinical characteristics of hospitalized patients, as well as identifying the risk factors associated with asthma exacerbations, can improve disease control and prevent emergency room visits and hospital admissions.

Objectives

Characterize the asthmatic patient admitted to the Respiratory Service of the Gregorio Marañón General University Hospital from January 1, 2016, to December 31, 2018, due to exacerbations of this disease. Describe prescribing patterns of asthma treatment in real life based on the asthma diagnosis, according to the GINA guidelines, and the compliance of the treatment of patients with clinical practice guidelines. Evaluate the results of hospital admissions for asthma in terms of hospital stay, readmissions, associated factors and mortality.

Materials and methods

Retrospective, observational and longitudinal study of patients hospitalized for asthma exacerbation during the study period. We collected clinical characteristics, pulmonary function tests, disease treatment and comorbidities. In addition, we recorded the number of readmissions within six months after hospital discharge.

Results

A total of 184 patients, the majority of which were women (76,6%), with a mean age of $60,83 \pm 20,36$ years were included in the study. The majority had moderate asthma (52,2%) followed by mild (37%) and severe asthma (10,9%). Patients belonging to the latter group were older and showed higher comorbidity, determined by Charlson index, compared to the other two groups. The exacerbation severity was moderate in most cases (86,4%) and of probable viral etiology in more than half of them (61,4%).

The most frequently associated diseases in patients with asthma who required hospital admission were obesity (38,6%), cardiovascular risk factors like arterial hypertension, diabetes mellitus (DM) and dylpidemia (DL), depression (13%), anxiety (10,9 %), rhinosinusitis (15,2%), apnea hypopnea syndrome (12,5%) and gastroesophageal reflux (9,8%).

Patients with moderate and severe asthma were, were older ($p: 0,002$) and presented a high lung function decline (determined by the absolute value of FEV1, $p: 0,009$) as well as high comorbidity, determined using Charlson index ($0,50 \pm 1,42$ and $0,70 \pm 1,21$ vs $0,49 \pm 1,15$, $p: 0,015$) in comparison with those who suffered mild asthma. Furthermore, resources consumption in the year prior to hospital admission was higher in patients with moderate and severe asthma.

Regarding pharmacological treatments, the most commonly LABA / IC combination used was budesonide/formoterol, both before and after admission (39,1% and 49,3%, respectively), while the most common LAMA was tiotropium in both cases. It should be noted that 39,1% of the patients changed the treatment after admission, increasing the percentage that received LABA/ IC and LAMA after admission. The reliever treatment most used was salbutamol on demand.

The average hospital stay was $6,98 \pm 8,47$ days. 7,6% of the patients were readmitted within one month after hospital discharge and 11,8% within one to six months. The patients who were readmitted were older ($70,86 \pm 17,69$ vs $59,67 \pm 20,45$, p: 0,012), and mostly women (71,4%). No significant differences were found in pulmonary function tests. The readmitted patients consumed more healthcare resources and presented a high comorbidity. In relation to the associated diseases, the most frequent were cardiovascular disorders, psychiatric pathologies and bronchiectasis.

Finally, we found significant differences between men and women hospitalized for bronchial asthma. Women showed a higher body-mass index (BMI, $29,41 \pm 7,48$ vs $26,61 \pm 6,01$, p: 0,006), while men presented a higher eosinophil count ($0,49 \pm 1,00$ vs $0,36 \pm 0,98$, p: 0,016) and a lower FEV1 / FVC ratio ($63,45 \pm 13,61$ vs $69,82 \pm 12,00$, p: 0,013). On the other hand, men consumed more healthcare resources. We did not find significant differences in relation to comorbidities based on sex, except for arterial hypertension (p: 0,014), DM (p: 0,017) and depression (p: 0,017) which were more frequent in females, and nasal polyposis (p: 0,014), more common in males.

Conclusions

Most patients admitted for bronchial asthma in our study were adult women, overweighted or obese. The most frequent comorbidities in patients hospitalized for asthma exacerbation were cardiovascular risk factors (obesity, arterial hypertension, DM and DL), psychiatric disorders (anxiety and depression), rhinosinusitis, apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux.

Patients with moderate and severe asthma were of an older age, showed a lung function decline and a high comorbidity (determined by Charlson index), compared to patients

with mild asthma. The resources consumed in the year prior to hospital admission were higher in patients with severe asthma.

After hospital admission, a higher percentage of patients received LABA/IC treatment, following the recommendations of national and international guidelines, with budesonide / formoterol. Furthermore, tiotropium was the most common LAMA used, following the same recommendations. The most frequent reliever treatment was salbutamol on demand.

The average hospital stay was around one week. 7,6% of the patients were readmitted one-month after hospital discharge. This percentage increased within one to six months after discharge (11,8%). The readmitted patients in the six months following discharge were older, presented a high comorbidity (determined by the Charlson index) and had demanded more healthcare resources in the previous year.

In relation to the differences between men and women hospitalized for asthma, we found significant differences in BMI, which was higher in females. In addition, men presented higher eosinophil count and a lower FEV₁/FVC ratio, compared to women. On the other hand, men consumed more healthcare resources the previous year. We did not find significant sex differences in comorbidity, except for arterial hypertension, DM and depression in females, and nasal polyposis in males.

PALABRAS CLAVE

Asma

Exacerbaciones

Ingresos hospitalarios

Reingresos

Comorbilidades

1. INTRODUCCIÓN

El asma es un problema importante de salud pública, con una gran repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes. Está presente en todos los países, con independencia de su grado de desarrollo. Se estima que afecta a más de 300 millones de personas, tanto niños como adultos, aunque este número sigue aumentando¹.

Los ingresos hospitalarios por exacerbaciones de asma ejercen un elevado impacto en el consumo de recursos, con el consecuente gasto sanitario. Conocer las características de los pacientes hospitalizados por esta causa, así como los factores de riesgo asociados a las agudizaciones, puede favorecer el control de la enfermedad, evitando visitas a urgencias e ingresos hospitalarios.

1.1. Definición y características

El asma es una enfermedad crónica, heterogénea y potencialmente grave, que afecta a todos los grupos de edad². Los estudios sugieren que esta patología podría producirse como consecuencia de la interacción entre la susceptibilidad genética, los factores del huésped y los factores ambientales³. La genética del asma es bastante compleja, ya que existen diferentes genes que actúan en un individuo para producir un determinado fenotipo, existiendo también interacciones con factores ambientales⁴. Algunos de los factores de riesgo del huésped para el desarrollo del asma son la atopia, la rinosinusitis crónica, la obesidad, la prematuridad o factores perinatales como el hábito tabáquico durante la gestación. Finalmente, algunos de los factores ambientales que pueden contribuir a desarrollar esta patología son las infecciones respiratorias, el tabaquismo, la contaminación ambiental o los aeroalérgenos⁵.

El asma se caracteriza por una inflamación crónica que afecta a toda la vía aérea, incluida la mucosa nasal, que produce un aumento de la reactividad de la misma ante diversos estímulos que resultarían inocuos en personas sin asma. El estrechamiento que se produce en las vías respiratorias se conoce como hiperreactividad bronquial y constituye, junto con la inflamación crónica de la vía aérea, una de las características fisiopatológicas de esta enfermedad. Tanto la hiperreactividad bronquial como la inflamación suelen persistir incluso cuando no hay síntomas o la función pulmonar es normal, pero pueden llegar a normalizarse con el tratamiento².

Esta patología cursa con una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por acción farmacológica o espontáneamente, dando lugar a síntomas intermitentes. Con el tiempo, la obstrucción puede llegar a ser persistente⁵.

Además, existe una fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar de los pacientes a lo largo del tiempo, más allá de los cambios fisiológicos circadianos, lo que se conoce como variabilidad. Este fenómeno es de vital importancia en el diagnóstico y en el seguimiento de esta patología, como se expondrá posteriormente.

1.2. Epidemiología

Existe una gran variedad geográfica en cuanto a la prevalencia, la gravedad de la enfermedad y la mortalidad.

Puede afectar entre el 1% y el 20 % de la población en los distintos países ²⁻³ y no se comporta igual en ambos sexos. Así, mientras que en la infancia la prevalencia de la enfermedad es mayor en los varones que en las mujeres, esta relación se invierte a partir de los quince años. Este hecho parece estar justificado por los cambios hormonales que acontecen en la pubertad⁶. Por otro lado, parece que esta patología es más prevalente en la raza negra y en aquellas poblaciones con un nivel socioeconómico más bajo⁷.

Se ha descrito un aumento de la prevalencia de la enfermedad en los países industrializados en los últimos años. En España se estima que unos tres millones de personas padecen esta enfermedad⁸.

El asma causa cerca de 500.000 muertes anuales en todo el mundo⁹. Para entender la carga que supone esta enfermedad, debemos fijarnos en los AVAD, es decir, el número de años de vida ajustados por discapacidad perdidos como consecuencia del asma. Así, se estima que es de unos 15 millones por año, una cifra similar a la que puede encontrarse en otras patologías crónicas como la diabetes o la cirrosis hepática, lo que ayuda a comprender la gravedad que supone esta enfermedad⁹.

1.3. Fisiopatología

En la inflamación crónica de la vía respiratoria de los pacientes asmáticos participan muchos tipos celulares, entre los que destacan los mastocitos, los eosinófilos, los neutrófilos, las células NK y los linfocitos T, con predominio del subtipo Th2. Éstos últimos liberan citocinas como la IL-4, que estimula la producción de IgE, la IL-5, encargada de activar los eosinófilos, y la IL-13, relacionada con la producción de moco¹⁰.

El conocimiento de estas citocinas proinflamatorias y su papel en la fisiopatología del asma bronquial, ha sido objeto de estudio en los últimos años para la elaboración de fármacos.

Además, las células y los elementos estructurales de la vía aérea, como son el epitelio y la musculatura lisa bronquial, los fibroblastos o las células endoteliales, participan en la persistencia de la inflamación en la vía aérea⁵.

Dentro de la fisiopatología, es importante destacar el concepto de remodelado de las vías aéreas, que se inicia en estadios precoces de la enfermedad. Consiste en un engrosamiento de la pared respiratoria, que se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad¹¹.

Los cambios estructurales que existen en la pared bronquial son una hipertrofia del músculo liso, el incremento del número y tamaño de las glándulas mucosas, la angiogénesis bronquial y la fibrosis subepitelial¹⁰⁻¹².

1.4. Clínica y fenotipos

El diagnóstico del asma debe considerarse ante la presencia de síntomas como tos persistente, disnea, opresión torácica y episodios recurrentes de sibilancias. Estos síntomas varían en intensidad a lo largo del tiempo y están desencadenados por la exposición ambiental a alérgenos inhalados como el polen, los alimentos, el ejercicio, las infecciones respiratorias o los cambios de tiempo. Característicamente, los síntomas suelen empeorar por la noche o a primera hora de la mañana². Además, se han descrito otros factores que pueden contribuir a la variación de los síntomas y a la gravedad de los mismos, como puede ser el ciclo menstrual¹³.

En estos pacientes es muy importante realizar una buena anamnesis, recogiendo el inicio de los síntomas, la presencia de atopia o rinitis, la historia familiar de asma y los factores desencadenantes de exacerbaciones¹⁴.

La exploración física suele ser normal. Sin embargo, lo más característico es encontrar sibilancias en la auscultación pulmonar. En los casos de exacerbaciones asmáticas graves puede detectarse un silencio auscultatorio, como consecuencia de la reducción marcada del flujo de aire².

A lo largo de la historia se han descrito varios fenotipos de asma en función de las características clínicas e inflamatorias o los desencadenantes⁵.

En la última revisión de la GINA (*Global Initiative for Asthma*) destacan, dentro de los fenotipos clínicos, el asma alérgica, el asma no alérgica, el asma de inicio tardío, el asma con limitación persistente al flujo aéreo y el asma con obesidad.

1.5. Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de asma debe combinarse la presencia de los síntomas respiratorios mencionados junto con la demostración de la variabilidad en la función respiratoria. Es importante tener en cuenta que, en un mismo individuo, la función pulmonar puede variar entre la normalidad y una obstrucción muy grave al flujo aéreo a lo largo del tiempo². En cualquier caso, la pérdida de la función pulmonar en los pacientes asmáticos con síntomas graves es mayor en comparación con la población sana y con los pacientes con asma menos grave¹⁵.

Existen muchas pruebas disponibles de función pulmonar. Sin embargo, la espirometría es una técnica reproducible, altamente estandarizada y útil para evaluar la gravedad de la limitación al flujo de aire. Con ella se mide el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), que puede estar reducido también en otras enfermedades respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, una disminución persistente de este valor se correlaciona con la gravedad del asma y con un aumento de la sintomatología; en concreto, un valor de FEV_1 menor al 60% se ha relacionado con más riesgo de exacerbaciones, con independencia de la sintomatología¹⁶. Otros parámetros que se miden con la espirometría son la capacidad vital forzada (FVC) y la relación FEV_1/FVC . Con el tratamiento del asma mejoran tanto el FEV_1 como la FVC, ya que se produce un aumento de calibre de las vías aéreas y una disminución del volumen residual. Esto justifica que la relación FEV_1/FVC en estos pacientes puede no modificarse¹¹.

Cuando se realiza una espirometría con prueba broncodilatadora, puede medirse la relajación del músculo liso de las vías respiratorias. La reversibilidad broncodilatadora no sirve para evaluar la gravedad del asma o la respuesta al tratamiento, ya que puede encontrarse disminuida en pacientes con remodelado en las vías respiratorias o con

enfermedad controlada. El método recomendado para realizar la prueba broncodilatadora es administrar cuatro inhalaciones sucesivas de salbutamol 100 µg mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora y repetir la prueba a los quince minutos. Se considera que la respuesta es positiva, según las guías internacionales, si existe un aumento mayor o igual a 200 ml y un incremento mayor o igual al 12% en el FEV₁ respecto al valor basal¹¹. En el caso de que la espirometría forzada sea normal y la prueba broncodilatadora resulte negativa no puede excluirse un diagnóstico de asma.

Como se ha mencionado con anterioridad, la variabilidad constituye una característica esencial para el diagnóstico y seguimiento de esta patología, y puede determinarse con la medida diaria el flujo espiratorio máximo (FEM) o pico de flujo espiratorio (PEF). Es un indicador del calibre de las vías respiratorias y consiste en medir el mayor flujo en una maniobra de espiración forzada¹⁷. Esta prueba sugiere que nos encontramos ante un caso de asma bronquial si en un registro de al menos dos semanas y con dos mediciones diarias, es decir matutina y vespertina, se detecta una variabilidad superior al 20% en más de tres días de una semana⁵. Hay que tener en cuenta, además, que la variabilidad del PEF se ve influida por algunos factores como el tabaquismo, los síntomas respiratorios, la edad y el sexo¹⁸.

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) mide la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Sin embargo, un valor normal no excluye el diagnóstico de asma. Además, el tratamiento con glucocorticoides, orales o inhalados, reduce la inflamación de las vías respiratorias y, en consecuencia, los niveles de óxido nítrico exhalado.

El punto de corte en las guías se ha establecido en 40 ppb¹⁹, de forma que valores superiores se han asociado con una mejor respuesta a corticoides inhalados.

En el caso que el PEF sea mayor del 20% o el FeNO mayor a 40 ppb, en pacientes que no han utilizado corticoides, debemos considerar el diagnóstico de asma, sobre todo si además se asocia a un valor de FEV1 reducido⁵.

En aquellos pacientes con sospecha de asma y función pulmonar normal, y en los que las pruebas anteriores no permiten alcanzar el diagnóstico de asma, puede realizarse una prueba de broncoconstricción. No obstante, hay que tener en cuenta que esta prueba posee una elevada sensibilidad, pero una limitada especificidad, ya que también está presente en otras enfermedades respiratorias como la EPOC o las bronquiectasias²⁰. Aunque la demostración de la hiperreactividad bronquial no es totalmente específica para el diagnóstico de asma, su ausencia prácticamente excluye este diagnóstico. La respuesta excesiva a un agente broncoconstrictor puede realizarse con mediadores directos (metacolina e histamina) o indirectos (manitol, adenosina monofosfato o solución salina hipertónica)²¹. La prueba de metacolina es positiva cuando se produce una caída mayor al 20% en el FEV₁ respecto al valor basal y la dosis del agente inhalado que provocaría esta disminución se conoce como la dosis provocativa o PD20.

Los estudios de alergología pueden complementar las pruebas anteriores determinando la sensibilización a alérgenos que puedan provocar exacerbaciones. Se realizan mediante la punción epidérmica (*prick test*) o la determinación de IgE, esta última con mayor coste y menor sensibilidad que la anterior²².

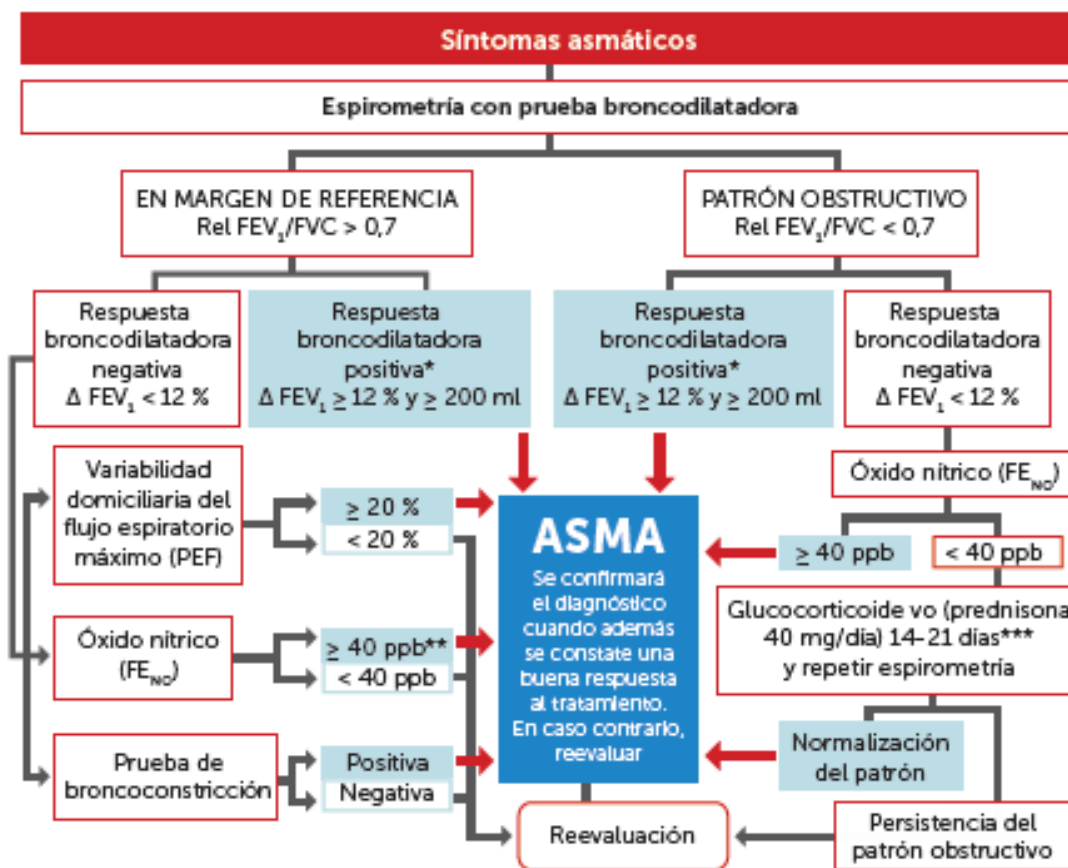


Figura 1: Algoritmo diagnóstico del asma. Tomado de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.0)⁵.

1.6. Tratamiento

El objetivo del tratamiento en los pacientes asmáticos es mantener el control de la enfermedad, mejorar la calidad de vida, disminuir las exacerbaciones y prevenir la obstrucción crónica al flujo aéreo. Además del tratamiento farmacológico, es importante realizar una buena educación, para optimizar el control del asma e identificar los factores desencadenantes de síntomas, evitando así causar una exacerbación de la enfermedad.

Existen diferentes guías nacionales e internacionales que aconsejan iniciar el tratamiento farmacológico en función de los síntomas y las exacerbaciones del paciente, con varios escalones que se irán ajustando progresivamente en función de la evolución y el control de la enfermedad.

En cada escalón existe un tratamiento de mantenimiento, que se utiliza de forma continua para prevenir las exacerbaciones y controlar los síntomas, y un tratamiento de rescate o de alivio, que se emplea a demanda cuando aumenta la sintomatología²⁻⁵.

Como novedades respecto a las guías anteriores, en la actualización de la guía GINA del año 2019 se recomienda, en lugar de iniciar el tratamiento con agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta (SABA, del inglés *short-acting beta2-agonists*) en monoterapia, utilizar un tratamiento con corticoides inhalados (CI) para reducir el riesgo de exacerbaciones, en concreto, budesonida-formoterol²³. Este cambio se debe a que el tratamiento con SABA en monoterapia se asocia a una disminución de la función pulmonar y más riesgo de agudización de la enfermedad. Debido a ello se recomienda iniciar, con la mayor brevedad posible, tratamiento con CI, con el objetivo de reducir las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y disminuir la sintomatología. Además, en la mayoría de los pacientes, las dosis necesarias de corticoides para lograr estos objetivos no son altas.

Esta última actualización de la guía GINA del año 2020 también recomienda utilizar, como tratamiento de rescate, una combinación de CI con formoterol a dosis bajas frente a los SABA. A continuación, se describen los diferentes escalones de tratamiento según la última actualización de dicha guía.

El escalón 1 de tratamiento representa a pacientes que no tienen factores de riesgo de exacerbación o que presentan síntomas menos de dos veces al mes. En este caso se recomienda administrar una combinación de CI con formoterol a dosis bajas a demanda en lugar de un SABA en monoterapia según lo expuesto anteriormente. No obstante, como segunda opción, también se sugiere utilizar CI a dosis bajas cada vez que se administre un SABA.

En el escalón 2 se incluyen aquellos pacientes que tienen síntomas más de dos veces al mes, pero no llegan a ser diarios. El tratamiento recomendado en este caso son los CI a dosis bajas diariamente, o la combinación de corticoides inhalados con formoterol a dosis bajas a demanda. Otras opciones son el empleo de los antagonistas de receptores de los leucotrienos (ARLT) o utilizar corticoides inhalados a dosis bajas cada vez que se administre un SABA.

El escalón 3 contempla a los pacientes que tienen síntomas la mayoría de los días o despertares a causa del asma al menos una vez por semana. Como tratamiento de mantenimiento en este caso se recomienda una combinación de CI y agonistas beta-2 adrenérgicos de larga duración (LABA) a dosis bajas. Otras opciones de tratamiento en este escalón son los CI a dosis intermedias o el uso de corticoides a dosis bajas más ARLT. En este escalón puede utilizarse también la combinación de budesonida-formoterol a dosis bajas como terapia de rescate en pacientes que, como terapia de mantenimiento, utilicen budesonida- formoterol o beclometasona dipropionato- formoterol. La segunda opción como tratamiento de alivio continúa siendo la administración de un SABA.

Cuando los pacientes tienen síntomas casi diarios, se despiertan a causa de la enfermedad una vez a la semana o más, o presentan una disminución de la función pulmonar, se encuentran en el escalón 4 de tratamiento. El tratamiento recomendado en estos casos es una combinación de CI con LABA a dosis medias. Como segunda opción, podrían administrarse CI a dosis altas añadiendo ARLT o tiotropio. En cuanto a la terapia de rescate no existen cambios respecto al escalón anterior.

Finalmente, el escalón 5 incluye a pacientes con exacerbaciones y/o síntomas no controlados a pesar de utilizar el tratamiento en fase 4. En este caso, se utilizan CI a dosis altas combinados con LABA. Sin embargo, hay que tratar de identificar el fenotipo de

asma del paciente y añadir alguna terapia complementaria como tiotropio, que parece mejorar la función pulmonar y disminuir el riesgo de exacerbaciones asociados a CI ²⁴ y tratamientos biológicos.

En este último escalón también se recomienda como alternativa a lo anterior añadir un ciclo corto de corticoides orales a dosis bajas, siempre teniendo en cuenta los efectos adversos que conlleva el uso de estos tratamientos, como la hiperglucemia, las cataratas y la osteoporosis.

En cuanto al tratamiento de rescate en estos pacientes debe mantenerse, al igual que en el escalón 3 y 4 de la GINA, la combinación de budesonida-formoterol a dosis bajas como terapia de rescate en pacientes que, como terapia de mantenimiento, utilicen budesonida-formoterol o beclometasona dipropionato-formoterol. La segunda opción como tratamiento de alivio continúa siendo un SABA.

En cuanto a los tratamientos biológicos, han supuesto una auténtica revolución en el tratamiento del asma en los últimos años. El primero en utilizarse fue el omalizumab, un anticuerpo monoclonal, IgG1 humanizado recombinante que se une a la IgE y está indicado para el tratamiento del asma alérgica. Este tratamiento puede mejorar el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. Algunos estudios han demostrado cómo el tratamiento con omalizumab disminuye las exacerbaciones, reduce la administración de corticoides orales y mejora discretamente el FEV₁ ²⁵⁻²⁶. Se administra por vía subcutánea, ajustando la dosis y el intervalo de administración en función del peso corporal y los niveles séricos de IgE.

Posteriormente se han desarrollado nuevos medicamentos biológicos dirigidos contra citocinas proinflamatorias que intervienen en la fisiopatología del asma.

Destacan entre ellos los anti IL-5 (mepolizumab o reslizumab), los anti IL5R (benralizumab) y los anti IL-4 R (dupilumab). Algunos de ellos tienen el inconveniente de que se administran por vía intravenosa como el reslizumab y el benralizumab. En cuanto a sus indicaciones, el mepolizumab y el reslizumab son anticuerpos monoclonales utilizados en pacientes con asma persistente grave de fenotipo eosinofílico²⁻⁵⁻²⁶.

Otros tratamientos que pueden utilizarse en los pacientes asmáticos son los macrólidos, en concreto, la azitromicina. Su administración tres veces por semana disminuye las exacerbaciones, tanto en el asma eosinofílica como en el asma no eosinofílica²⁷. En las guías clínicas consideran iniciar este tratamiento en pacientes con infecciones por gérmenes atípicos o en aquellos con asma de difícil control que es refractario al tratamiento con esteroides²⁶.

Dentro de los procedimientos broncoscópicos, la termoplastia bronquial es una opción terapéutica útil en aquellos pacientes que persisten con asma mal controlada pese haber optimizado el tratamiento médico. Consiste en la aplicación de calor mediante radiofrecuencia al introducir un catéter en el broncoscopio flexible. El objetivo es reducir la contractilidad del músculo liso bronquial. En el seguimiento a largo plazo de algunos pacientes a los que se les había realizado esta técnica se ha evidenciado una reducción de los síntomas, las exacerbaciones y una disminución de las visitas a urgencias por causa respiratoria²⁶⁻²⁸.

Por último, la inmunoterapia es un tratamiento indicado en el asma alérgica con buen control y cuando se demuestra sensibilización mediada por IgE contra aeroalérgenos comunes. Presenta un riesgo de reacciones adversas graves, por lo que no se debe prescribir en pacientes con asma grave o mal controlada²⁹.

1.7. Asma grave

La gravedad del asma se evalúa según el nivel de tratamiento para controlar tanto los síntomas, como las exacerbaciones, y puede cambiar a lo largo de meses y años². El asma leve correspondería a los escalones de tratamiento 1 y 2 de la GINA y el asma grave al escalón 5.

En el caso de la *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA) la clasificación de la gravedad de la enfermedad del asma, cuando está bien controlada con tratamiento, se divide en intermitente (escalón 1) o persistente. Ésta última podemos clasificarla a su vez en leve (escalón 2), moderada (escalones 3 o 4) y grave (escalones 5 y 6).

Cuando se requieren múltiples fármacos y altas dosis de los mismos para mantener el control del asma (escalones 5 y 6 de la GEMA y 5 de la GINA) o el asma permanece mal controlada a pesar de estos escalones de tratamiento, debe hablarse de asma grave. La prevalencia de este problema es del 18% en Europa occidental y del 32% en Europa central³⁰.

Dentro del concepto de asma grave se incluye tanto a los pacientes controlados como a los no controlados. El asma grave no controlada (AGNC) incluye aquellos casos que persisten con mal control de la enfermedad a pesar de estar en tratamiento con una combinación de CI con LABA a dosis altas en el último año, o con corticoides orales durante al menos seis meses. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes con asma grave presentan un mal control de la enfermedad³⁰.

En los pacientes con asma grave mal controlada debería descartarse en primer lugar la falta de adherencia al tratamiento, comprobar la técnica inhalatoria, identificar los factores desencadenantes y/o agravantes de las exacerbaciones, así como la existencia de otras comorbilidades que pueden ser la causa de un mal control de la enfermedad.

Dentro de las comorbilidades, las más habituales que contribuyen a un mal control del asma son la patología rinosinusal, la obesidad, el reflujo gastroesofágico, el síndrome de apnea del sueño, los factores psicológicos o la disfunción de las cuerdas vocales⁵.

1.8. Comorbilidades

En los últimos años se ha comprobado que existen determinadas enfermedades que acompañan al asma y que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad.

Una de ellas es la rinitis, que aparece aproximadamente en tres de cada cuatro pacientes con asma, y tiene una prevalencia mayor en pacientes asmáticos en comparación con la población general. Es un factor de riesgo tanto para el desarrollo como para la gravedad de la enfermedad³¹. En el tratamiento de la rinitis alérgica se emplean antihistamínicos y corticoides intranasales. Éstos últimos pueden prevenir las exacerbaciones asmáticas y favorecer el control del asma³².

Por otra parte, muchos estudios han demostrado la relación entre el asma y la obesidad. Los pacientes obesos pueden presentar otros trastornos comórbidos asociados como son el reflujo gastroesofágico (RGE), la hipertensión arterial (HTA) o el síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHS), que pueden contribuir a la gravedad de la enfermedad. Es importante insistir en estos pacientes en la pérdida de peso, con el objetivo de favorecer el control del asma, disminuir la sintomatología y mejorar la función pulmonar³³⁻³⁴.

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño, es un factor de riesgo para el desarrollo de las exacerbaciones y es más prevalente entre los pacientes asmáticos graves que entre los más leves³¹. Algunos investigadores han demostrado cómo el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) disminuye los síntomas de asma, la inflamación sistémica y el uso de fármacos agonistas- β ³⁵.

Otra patología muy frecuentemente asociada en los pacientes asmáticos es el RGE. Los síntomas que pueden orientar a la existencia de esta patología son la tos persistente y los despertares nocturnos, que a menudo provocan una escalada de tratamiento de forma innecesaria. Se recomienda tratar con inhibidores de la bomba de protones (IBP) a los pacientes con asma grave o mal controlada; sin embargo, en aquellos con ausencia de sintomatología sugestiva de reflujo, se ha observado que los IBP no mejoran los resultados³⁶.

Existen diversos mecanismos mediante los cuales el RGE parece exacerbar la enfermedad asmática, como son la microaspiración de contenido ácido del estómago a la vía aérea superior, el aumento del tono vagal y una reactividad bronquial aumentada³⁷⁻³⁸.

Por otra parte, es conocida desde hace tiempo la relación existente entre el asma bronquial y determinadas patologías psiquiátricas como la depresión y la ansiedad. Estas comorbilidades parecen influir de forma negativa en el control de la enfermedad¹⁶.

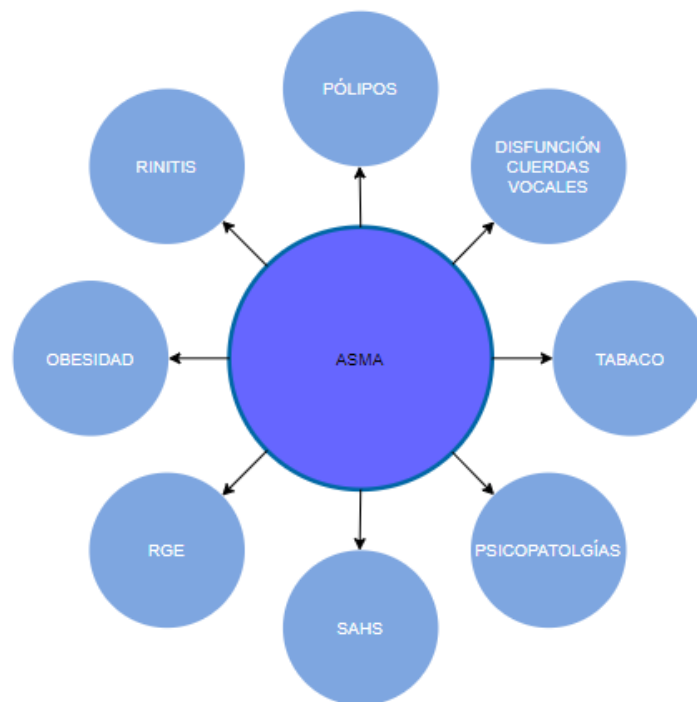


Figura 2. Comorbilidades asociadas al asma.

1.9. Exacerbaciones

En el curso de la enfermedad pueden aparecer exacerbaciones, que pueden definirse como episodios de deterioro de la situación basal del paciente, con aumento de los síntomas, que requieren modificaciones del tratamiento. Algunas de estas agudizaciones o exacerbaciones requieren ingreso hospitalario.

Es importante evaluar la gravedad de las exacerbaciones asmáticas y distinguir las leves o moderadas de las graves. Éstas últimas corresponden a pacientes que presentan habla entrecortada, taquipnea, taquicardia, uso de musculatura accesoria y una saturación de oxígeno basal menor del 90%. Un caso de agudización potencialmente fatal sería cuando el paciente se encuentra somnoliento y con tórax silente.

Existen factores de riesgo de padecer una crisis grave, como son la ausencia de control de la enfermedad, los antecedentes de ventilación mecánica o ingreso en UCI, las visitas a urgencias o los ingresos hospitalarios en el año previo, así como la comorbilidad cardiovascular⁵.

En la literatura se ha descrito un aumento de las hospitalizaciones por asma en las mujeres durante la edad adulta³⁹. Existen varias teorías que intentan explicar este hecho, como son el diferente tamaño de la vía aérea⁴⁰, la influencia de mecanismos hormonales en la gravedad de la enfermedad⁴¹ o el incremento de la percepción de la obstrucción al flujo aéreo en el sexo femenino⁴².

En un estudio retrospectivo realizado en China se ha observado que las agudizaciones graves del asma están relacionadas con la presencia de EPOC, la alergia alimentaria, los antecedentes de tabaquismo y la hipertensión. La causa fundamental de estas exacerbaciones son las infecciones respiratorias⁴³.

Por otra parte, en los últimos años existe un incremento en el número de estudios que relacionan la contaminación ambiental con la exacerbación de las enfermedades respiratorias. En el caso del asma bronquial, en un estudio reciente se ha evidenciado que la exposición a material particulado, tanto a corto como a largo plazo, produce un aumento de las visitas al hospital relacionadas con la exacerbación de esta patología⁴⁴.

Se han realizado diversos estudios para tratar de identificar los factores predictores de las exacerbaciones de asma bronquial. Así, Papaioannou et al describieron, como factores predictores, la disminución del valor del FEV₁ en fase estable, la necesidad de tratamiento permanente con corticoides orales y la elevación del índice de masa corporal (IMC)⁴⁵.

En cuanto al tratamiento de las exacerbaciones, las guías clínicas recomiendan administrar SABA y glucocorticoides inhalados u orales en las crisis leves. Sin embargo, no se considera necesario en este caso añadir bromuro de ipratropio, ni la administración rutinaria de antibióticos⁵.

En el caso de que la crisis asmática sea grave, en primer lugar, debe alcanzarse una saturación de oxígeno superior al 90%. Pero hay que tener en cuenta, en los pacientes con agudizaciones severas de la enfermedad y obstrucción grave al flujo aéreo, que la administración de oxigenoterapia a una alta concentración provoca un aumento en la presión parcial transcutánea de dióxido de carbono (PtCO₂)⁴⁶. Debido a ello, el objetivo en estos casos debe ser mantener una saturación entre el 93% y el 95%.

La administración inicial de SABA y bromuro de ipratropio en las agudizaciones graves mejora la función pulmonar, tanto en los niños como en los adultos⁴⁷.

Es importante destacar el papel de los glucocorticoides sistémicos en la disminución de las hospitalizaciones, las recaídas y el uso de SABA⁴⁸. Además, aceleran la resolución de la crisis por lo que conviene administrarlos a la mayor brevedad posible, dado que su

efecto comienza a aparecer unas cuatro horas después. Por ser menos invasiva, se recomienda que los glucocorticoides se administren por vía oral. La dosis recomendada es de 50 mg de prednisona por la mañana durante cinco a siete días, sin realizar retirada con dosis descendiente posterior⁵.

Los glucocorticoides inhalados también deben administrarse de forma inicial por ayudar a disminuir las necesidades de ingreso hospitalario. No se aconseja el uso de teofilinas o ARLT. El sulfato de magnesio se utiliza en aquellos casos en los que existe hipoxemia persistente, pero no de forma rutinaria.

En cuanto al uso de la ventilación mecánica no invasiva con presión positiva en los pacientes con insuficiencia respiratoria y exacerbación asmática, la evidencia es limitada. La presión positiva en estos pacientes puede dar lugar a un mayor barotrauma y, además, parece que la ventilación mecánica podría intensificar la retención de esputo y la hiperreactividad bronquial⁴⁹.

1.10. Mortalidad

La mortalidad de la enfermedad no parece aumentar con el incremento de su prevalencia. Los factores de riesgo asociados con una mortalidad más elevada son la gravedad de la enfermedad, la falta de seguimiento en las consultas médicas y las condiciones socioeconómicas. Además, parece que el sexo masculino y un valor de FEV₁ prebroncodilatador menor al 60% del predicho pueden estar asociados a una mayor mortalidad⁵⁰.

Algunos estudios han demostrado también que un factor determinante de la mortalidad tras un ingreso hospitalario por asma es la existencia de condiciones comórbidas como son la diabetes mellitus o la enfermedad cardiovascular⁵¹.

1.11. Seguimiento

La hospitalización por exacerbación asmática representa una buena oportunidad para revisar el tratamiento habitual de los pacientes y optimizarlo, así como para evaluar la técnica inhalatoria y corregir los posibles errores. Es importante asegurar al alta un correcto seguimiento tras la exacerbación, con el objetivo de vigilar la sintomatología y la función pulmonar.

En el seguimiento de los pacientes con asma grave se recomienda utilizar cuestionarios para evaluar el control de la enfermedad como son el Asthma Control Test (ACT) o el Asthma Control Questionnaire (ACQ), la adherencia al tratamiento mediante cuestionarios como el TAI (test de adherencia a inhaladores), recoger el número de exacerbaciones, así como si han requerido ingresos hospitalarios, y evaluar la función pulmonar⁵².

El grado de control de la enfermedad determinará el ajuste del tratamiento según los escalones mencionados anteriormente. Nuestro objetivo debe ser mantener el control del asma en cuanto a la sintomatología y la función pulmonar y prevenir exacerbaciones futuras.

En la guía GEMA se recomienda realizar una valoración por el médico de atención primaria tras el alta hospitalaria, así como por el neumólogo en caso de exacerbación grave. Parece que la educación reduce significativamente en número de ingresos hospitalarios y mejora el control de la sintomatología⁵³.

Además del tratamiento farmacológico, deben tenerse en cuenta medidas preventivas para mejorar el control de la enfermedad y reducir el riesgo futuro. El primer objetivo es evitar el tabaquismo tanto activo, como pasivo, ya que conlleva una peor respuesta al

tratamiento con glucocorticoides y da lugar a una pérdida acelerada de la función pulmonar²⁶.

Es importante, además, disminuir la exposición a los alérgenos, evitar el consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y e inhibidores de la COX-1 en pacientes con enfermedades respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) e informar sobre los beneficios de las vacunaciones²⁶.

En relación a la vacunación antigripal anual y la vacunación antineumocócia, ambas se recomiendan en pacientes con asma moderada o grave². Cabe destacar que la vacunación antigripal no ha demostrado, según se ha descrito en algunos estudios, disminuir el número de exacerbaciones o su gravedad⁵⁴. Sin embargo, se recomienda su administración en pacientes adultos o en niños con asma moderada o grave, dado que se trata de una estrategia coste-efectiva²⁶.

1.12. Hospitalizaciones por asma y consumo de recursos

El asma es una enfermedad respiratoria crónica muy prevalente en el mundo y con un gran impacto económico para el sistema sanitario.

En un estudio realizado en España sobre el consumo de recursos en el paciente asmático, se estimó un gasto anual por paciente, en el sistema Nacional de Salud, de 1.533 euros. Este valor aumenta además con la edad, la comorbilidad y la gravedad de la enfermedad^{55,56}.

El impacto económico del asma, tanto en los costes directos (consultas, hospitalizaciones o fármacos), como en los indirectos (bajas laborales o muertes prematuras), sigue siendo de gran envergadura.

Diversos estudios han mostrado un mayor riesgo de hospitalizaciones y muerte en los pacientes con asma grave, en comparación con aquellos que presentan una menor severidad de la enfermedad⁵⁷. En concreto, los pacientes asmáticos graves con mal control de la enfermedad generan un mayor coste para el sistema sanitario, ya que tienen incrementado el riesgo de exacerbaciones, las visitas a urgencias y las hospitalizaciones⁵⁸.

Por todo lo anterior, en nuestra práctica clínica diaria debemos realizar una adecuada educación sanitaria, seguir las guías de buena práctica clínica e insistir en la importancia de realizar actividades preventivas, con el objetivo de mejorar el control de la enfermedad y evitar así un consumo excesivo de recursos sociosanitarios.

2. HIPÓTESIS

Los ingresos hospitalarios por asma siguen siendo eventos frecuentes, presentando un elevado impacto en el gasto sanitario, así como en la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares⁵⁻⁵⁹.

La hospitalización representa una oportunidad excelente para revisar el tratamiento de base de los pacientes con asma y optimizarlo al alta. Sin embargo, en algunos estudios se ha puesto que manifiesto que el manejo de esta patología está lejos de ser el óptimo, no solo porque el tratamiento de base concuerda poco con las recomendaciones de las guías de práctica clínica, sino también porque, incluso tras las exacerbaciones graves, el tratamiento prescrito al alta está lejos de ser el que se recoge en dichas guías⁶⁰.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Caracterizar al paciente asmático ingresado en el hospital por una exacerbación de su enfermedad.
2. Describir los patrones de prescripción en vida real en función del diagnóstico del asma (leve –escalones 1 y 2 de la GINA-, moderada –escalones 3 y 4 de la GINA, o grave –escalón 5 de la GINA-) y valorar la adecuación del tratamiento de los pacientes a las guías de práctica clínica.
3. Describir las características de los pacientes de acuerdo a la gravedad del asma (GINA).
4. Evaluar los resultados de los ingresos hospitalarios por asma en cuanto a estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad.
5. Determinar los factores asociados con una mayor probabilidad de reingreso hospitalario por exacerbación de asma.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Realizamos un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, basado en la revisión de historias clínicas de todos los pacientes de edad mayor o igual a 18 años ingresados por una agudización de asma en el servicio de Neumología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2018.

4.2 Pacientes

Se revisaron de forma retrospectiva, todos los ingresos por agudización de asma ocurridos en el Servicio de Neumología en personas de edad mayor o igual a 18 años desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2018, de acuerdo con los registros del Servicio de Documentación y Archivo del hospital.

Se incluyeron los pacientes ingresados por una agudización de asma codificado según la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (códigos I45-J45 y J46 de la CIE-10) en ese periodo.

Se excluyeron los casos donde el motivo de ingreso fue otra causa específica distinta del asma.

4.3 Variables analizadas de los pacientes

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio y se recogieron las características clínicas como la edad, el sexo, el antecedente de tabaquismo, el índice de masa corporal (IMC) y la comorbilidad (evaluada según el índice de Charlson).

Respecto a la historia de asma se analizó el diagnóstico, los antecedentes de vacunación, los resultados de las pruebas de función pulmonar, la gravedad basal del asma y el consumo de recursos en el año previo (consultas urgentes hospitalarias o ingresos por asma).

Se registró el tratamiento de base y se consideró que el paciente está recibiendo un tratamiento corticoideo sistémico crónico cuando recibía más de 5 mg diarios de prednisona o equivalente, durante más de 3 meses al año.

En relación a la exacerbación de asma que ha motivado el ingreso, se recogió el día del ingreso y alta hospitalario, la duración de la estancia hospitalaria, el destino del paciente al alta y el tratamiento tras el alta hospitalaria.

Se obtuvieron datos de las pruebas complementarias realizadas a los pacientes durante el ingreso. Se recogieron datos analíticos como el hemograma, los reactantes de fase aguda (fibrinógeno, proteína C reactiva y procalcitonina) y datos gasométricos. Éstos últimos se obtuvieron de la primera gasometría arterial disponible tras la llegada del paciente al servicio de urgencias hospitalario y del momento del alta hospitalaria.

La etiología de las exacerbaciones se estableció en base a criterios clínicos junto con los resultados de las exploraciones físicas y de las pruebas complementarias. Se consideró que la causa de la exacerbación era una infección respiratoria cuando el paciente presentaba tos, disnea y fiebre mayor de 38°C, pudiendo tener otra sintomatología acompañante como mialgias, artralgias, postración, rinorrea, odinofagia o cefalea, en ausencia de otro foco de infección. Si además presentaba un aumento de la cantidad o purulencia del esputo se consideró como probable etiología bacteriana, mientras que en ausencia de estos dos últimos, viral. Además, se documentaron los aislamientos microbiológicos de los pacientes durante el ingreso hospitalarios.

Se recogieron los reingresos, considerándolo como el ingreso que se produce en los 30 días siguientes al alta hospitalaria. Los factores relacionados con el reingreso se analizaron comparando los pacientes con algún reingreso versus los que no tenía ninguno.

4.4 Análisis estadístico

Los datos generales del estudio se introdujeron en una base de datos diseñada para tal efecto y fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 21.0 para Windows. La normalidad de las distribuciones se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje con intervalos de confianza al 95%. Las variables cuantitativas se registraron en forma de media y desviación estándar si la distribución era normal, y como mediana y rango intercuartílico si no se cumplía la normalidad.

Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el test Chi cuadrado. Para la comparación de las variables cuantitativas de dos categorías se empleó el test de t de Student si la distribución era normal, y la U de Mann Whitney cuando no se cumplía la normalidad de la distribución. Si las variables tenían más de dos categorías se usó ANOVA o la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis.

Además, se realizó un análisis de regresión logística multivariable para evaluar los factores asociados a las visitas a urgencias y los reingresos tras el alta, considerándose como significativos los valores de $p < 0,05$ (dos colas).

5. RESULTADOS

5.1 Características de los pacientes asmáticos ingresados por una exacerbación

5.1.1 Antecedentes personales

Se estudiaron 184 pacientes, la mayoría mujeres (76,6%), con una edad media de 60,83 \pm 20,36 años. El IMC medio fue de 29,20 \pm 7,29 kg/m². En la tabla 1 se muestra la clasificación de los pacientes según el IMC.

Tabla 1. Clasificación de los pacientes en función del IMC.

Clasificación del estado nutricional	IMC (Kg/m ²)	Número de pacientes	Frecuencia (%)
Peso insuficiente	<18,5	1	0,7
Normopeso	18,5-24,9	48	32
Sobrepeso	25-29,9	43	28,7
Obesidad grado I	30-34,9	35	23,3
Obesidad grado II	35-39,9	11	7,3
Obesidad grado III	\geq 40	12	8

En relación a los antecedentes personales de consumo de tabaco, el 57,6% de los pacientes del estudio nunca habían fumado, un 24,5% eran fumadores activos y el 15,8% exfumadores.

Se detectó la presencia de alergias en el 45,1% de los pacientes, siendo la etiología más frecuente la farmacológica, detectada en el 40,96% de los casos, seguida de ambiental (polen, ácaros...), en el 31,32%. Los fármacos implicados con mayor frecuencia en las reacciones alérgicas fueron los antibióticos, presentes en el 55,8% de los pacientes con alergias medicamentosas, seguidos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en el 44,11%.

En lo que se refiere a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), la hipertensión arterial (HTA) estaba presente en el 41,8% de los pacientes estudiados y la dislipemia (DL) afectaba al 31,5 % de los mismos.

Con respecto a la comorbilidad, la puntuación media del índice de Charlson en la población estudiada fue de $0,73 \pm 1,24$ puntos. En la tabla 2 se describen las variables incluidas en dicho índice, así como los pacientes afectados por cada una de las comorbilidades en nuestra población de estudio.

Tabla 2. Índice de Charlson en los pacientes ingresados por exacerbación asmática.

Variables	Puntuación de cada variable	Frecuencia (%)
Infarto agudo de miocardio (IAM)	1	3,8
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	7,6
Enfermedad vascular periférica	1	3,8
Enfermedad cerebrovascular	1	1,6
Demencia	1	0
Enfermedad Pulmonar Crónica	1	4,3
Patología del tejido Conectivo	1	2,7
Enfermedad ulcerosa	1	1,1
Patología hepática leve	1	2,2
Patología hepática moderada o grave	3	1,1
Diabetes Mellitus (DM) no complicada	1	13
DM con afectación orgánica	2	0,5
Hemiplejía	2	1,6
Patología renal (moderada o grave)	2	5,4
Neoplasias (incluyendo leucemia linfoma)	2	3,8
Metástasis Sólida	6	0,5
SIDA	6	0,5

En relación a las comorbilidades asociadas con mayor frecuencia al asma bronquial, destaca en primer lugar la rinosinusitis (15,2%), seguida de la depresión (13%), el SAHS (12,5%), la ansiedad (10,9%) y el RGE (9,8%), según se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Principales comorbilidades en los pacientes asmáticos del estudio.

Enfermedad	Frecuencia (%)
Rinosinusitis	15,2
Disfunción de cuerdas vocales (DCV)	0
Poliposis nasal	2,2
RGE	9,8
SAHS	12,5
Síndrome de hipoventilación obesidad (SHO)	1,1
Hipertiroidismo	1,1
Insomnio	1,1
Ansiedad	10,9
Depresión	13
Bronquiectasias	3,3
Fibromialgia	1,1
Triada ASA	0,5
Obesidad	38,6

5.1.2 Pruebas de función respiratoria

En lo que se refiere a las pruebas de función respiratoria, los resultados de la última espirometría en fase estable, antes del ingreso hospitalario, se describen en la tabla 4. El valor medio de FEV₁/FVC fue 68,31%, con un FEV₁ medio de 80,99% y una FVC media de 95,72%.

En relación a la FeNO, únicamente se registró en 18 pacientes, siendo el valor medio de 70,14 ppb. Además, la IgE en fase estable, fue recogida en 38 pacientes del estudio, con un valor medio de 447,92 kU/L.

Tabla 4. Pruebas funcionales respiratorias antes del ingreso hospitalario.

Variable	Número de pacientes	Resultado m ±DE
FEV ₁ (ml)	154	1935,93 ± 834,93
FEV ₁ (%)	153	80,99 ± 23,20
FVC (ml)	151	2813,85 ± 1200
FVC (%)	151	95,72 ± 22,18
FEV ₁ /FVC	153	68,31 ± 12,60

DE: desviación estándar, m: media.

5.1.3 Consumo de recursos el año previo al ingreso hospitalario

En la tabla 5 se exponen las visitas a urgencias, las hospitalizaciones y las consultas médicas de los pacientes del estudio el año previo al ingreso hospitalario por exacerbación asmática. Destaca cómo la mayoría de los pacientes no ha acudido a su médico de atención primaria en relación a su asma bronquial, ni ha realizado seguimiento por neumología en el año previo. Además, más del 70% de los pacientes no ha acudido a urgencias ni ha precisado un ingreso hospitalario durante ese periodo por una agudización de su enfermedad. Únicamente el 3,8 % de los pacientes ha requerido un ingreso en la UCI en el último año.

Un pequeño porcentaje de pacientes requirió tratamiento con VMNI (4,4%) y VMI (2,7%) el año previo al ingreso hospitalario.

Tabla 5. Consumo de recursos el año previo al ingreso hospitalario.

Variable	m ± DE	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 o más (%)
Visitas a MAP	0,39 ± 1,14	83,6	6	5,5	4,9
Visitas a Neumología	0,45 ± 1,06	75,4	14,2	5,5	4,9
Visitas a urgencias hospitalarias	0,70 ± 1,51	70,5	12,6	7,1	9,8
Ingresos hospitalarios	0,37 ± 0,87	76,5	16,4	3,3	3,8

MAP: Médico de atención primaria.

5.1.4 Exacerbación asmática: etiología, pruebas complementarias y tratamiento

La gravedad de la exacerbación fue moderada en el 86,4% de los casos estudiados. De los 184 pacientes del estudio, 19 sufrieron una exacerbación grave (10,3%) y únicamente en 5 pacientes fue leve (2,7%).

En cuanto a la etiología de la exacerbación, en la mayor parte de los pacientes fue infecciosa. En concreto, la etiología viral estuvo presente en el 61,4% de los casos y la etiología bacteriana en el 24,5%. Únicamente un 14,1% de los pacientes presentaba una etiología no infecciosa de la agudización.

Se documentaron los aislamientos microbiológicos durante el ingreso hospitalario en 19 pacientes. De todos ellos, 14 presentaron aislamiento de gripe A y 2 pacientes de gripe B. En cuanto a los aislamientos bacterianos en el esputo, encontramos 1 paciente con *H. influenzae*, 1 con *S. pneumoniae* y 1 con *P. aeruginosa*.

Los resultados de la analítica sanguínea extraída a su llegada a urgencias se representan en la tabla 6. La media de leucocitos en la primera analítica sanguínea fue de $10,52 \times 10^3/\mu\text{L}$, con una media de 71,30% de neutrófilos y 17,50% de linfocitos. Dentro de los reactantes de fase aguda, la PCR media estaba levemente aumentada (2,25 mg/ dL), mientras que el valor medio de procalcitonina fue normal (0,4 $\mu\text{g/L}$).

Tabla 6. Valores medios registrados en la analítica sanguínea extraída en urgencias.

Parámetro analítico	Datos recogidos	m ± DE
Hemoglobina (g/dL)	184	14,17 ± 1,53
Hematocrito (%)	183	41,7 ± 5,28
Leucocitos (10 ³ /μL)	184	10,52 ± 4,00
Neutrófilos (10 ³ /μL)	183	8,74 ± 9,97
Neutrófilos (%)	179	71,30 ± 19,86
Linfocitos (10 ³ /μL)	183	1,87 ± 2,02
Linfocitos (%)	179	17,50 ± 12,78
Monocitos (10 ³ /μL)	183	1,32 ± 2,20
Monocitos (%)	179	7,41 ± 9,23
Eosinofilos (10 ³ /μL)	183	0,40 ± 0,99
Eosinofilos (%)	179	2,64 ± 4,53
Fibrinógeno (mg/ dL)	156	508 ± 147,49
PCR (mg/ dL)	166	2,25 ± 4,18
Procalcitonina (μg/L)	48	0,4 ± 1,6

En la primera gasometría arterial a la llegada a urgencias, la presión arterial de oxígeno (PaO₂) media fue de 66,21 mmHg, con una saturación de oxígeno (SatO₂) media de 92.09%. El valor medio de presión arterial de CO₂ (PaCO₂) y el pH se encontraban dentro de los límites de la normalidad.

Tabla 7. Valores gasométricos medios a la llegada de los pacientes a urgencias.

Variables gasometría arterial	Datos recogidos	Resultado (m ± DE)
pH	129	7,43 ± 0,05
PaO ₂ (mmHg)	129	66,21 ± 16,6
PaCO ₂ (mmHg)	129	38,78 ± 7,33
Bicarbonato (mmol/L)	128	25,81 ± 3,73
SatO ₂ (%)	127	92,09 ± 4,44

La radiografía de tórax fue normal en el 76,6% de los pacientes. Las alteraciones patológicas que se encontraron con mayor frecuencia durante el ingreso hospitalario fueron las consolidaciones, en el 13% de los pacientes, y las atelectasias, en el 2,2%.

En cuanto al electrocardiograma (ECG) realizado en urgencias, en la mayoría de los casos el resultado fue normal (70,7% de los pacientes). Dentro de los hallazgos patológicos, el más frecuente fue la taquicardia sinusal (5,4%), seguido de la fibrilación auricular (4,9%).

Un total de 5 pacientes presentaron un bloqueo de rama izquierda, ya conocido, y 2 pacientes mostraron alteraciones de la repolarización, ya descritas en ECG previos.

En relación al tratamiento, todos los pacientes analizados recibieron corticoides sistémicos y broncodilatadores durante su hospitalización, y el 91,3% antibióticos. Al alta, un total de 123 pacientes (65,2%) recibieron pauta descendente de corticoides, siendo la metilprednisolona el más frecuentemente pautado (91% de los casos).

5.2 Tratamiento de base del asma en función de la gravedad GINA. Adecuación del tratamiento de los pacientes a las guías de práctica clínica

5.2.1 Tratamiento antes del ingreso hospitalario

Del total de los pacientes ingresados en el periodo de tiempo del estudio, sólo el 10,9% padecía un asma grave. La mayor parte de los pacientes se agrupaban en asma moderada (52,2 %) y leve (37%).

El tratamiento inhalador que estaban recibiendo todos los pacientes antes del ingreso hospitalario se expone en las siguientes tablas. En la tabla 8 se muestra el tratamiento con broncodilatadores de acción corta. La mayoría de los pacientes recibía tratamiento con SABA a demanda, siendo el fármaco empleado con mayor frecuencia el salbutamol.

Tabla 8. Medicación habitual de los pacientes antes del ingreso hospitalario. Broncodilatadores de acción corta. Resultados expresados en porcentajes.

Broncodilatadores de acción corta	Pacientes sin tratamiento	Pacientes con tratamiento regular	Pacientes con tratamiento a demanda	Fármacos empleados
SABA	23,9	1,6	74,5	-Salbutamol: 90,7 -Terbutalina: 9,3
Anticolinérgicos de acción corta	91,8	3,8	4,3	Bromuro de ipratoprio

Tabla 9. Tratamiento con broncodilatadores de acción corta clasificando a los pacientes en función de la gravedad de la enfermedad. Resultados expresados en porcentajes.

Broncodilatadores de acción corta	Asma leve (n=68)	Asma moderada (n=96)	Asma grave (n=20)	P
<u>SABA</u>				
Regular	0	3,1	0	0,001
A demanda	58,8	83,3	85	
Salbutamol	90	89,2	100	NS
Terbutalina	10	10,8	0	
<u>Anticolinérgicos de acción corta</u>				
Regular	2,9	3,1	10	NS
A demanda	2,9	6,3	0	

Si dividimos a los pacientes en función de la gravedad de la enfermedad (tabla 9), observamos que el uso de SABA a demanda aumenta a medida que se incrementa la gravedad de la enfermedad. De esta forma, los pacientes con asma leve realizan tratamiento con SABA como terapia de rescate en el 58,8% de los casos, aumentado este valor al 85% en el caso de los pacientes con asma grave. Debemos tener en cuenta en este último grupo, que el número de pacientes incluidos es menor en comparación con los otros dos.

En relación a los broncodilatadores de acción larga, en la tabla 10 se recoge el tratamiento que recibían los pacientes antes del ingreso hospitalario con la combinación de LABA/CI, CI y LAMA (del inglés, *long acting muscarinic antagonists*). Ninguno de los

pacientes estaba recibiendo tratamiento inhalado con doble broncodilatación con LAMA-LABA, ni triple terapia inhalada antes del ingreso hospitalario.

Del total de los pacientes del estudio, el 80,4% estaba recibiendo tratamiento con una combinación de LABA/CI. El fármaco empleado con mayor frecuencia fue la budesonida/formoterol, en el 39,1% de los casos.

Si diferenciamos a los pacientes según la gravedad de la enfermedad, observamos que el porcentaje de pacientes en tratamiento con LABA/CI aumentaba de forma significativa a la vez que se incrementa la gravedad de la enfermedad. En el caso del asma leve, el 54,4% de los pacientes estaba en tratamiento con esta combinación de fármacos, incrementándose el porcentaje al 94,8% en el caso de asma moderada y al 100% en el grave. El fármaco empleado con mayor frecuencia en los pacientes asmáticos leves y moderados fue la budesonida/formoterol, mientras que en caso del asma grave el fármaco más empleado fue la combinación salmeterol/fluticasona.

Un 26,6% de los pacientes recibían tratamiento inhalador con LAMA en monoterapia, siendo el fármaco más utilizado el tiotropio en el 69,5% de los casos. El porcentaje de pacientes en tratamiento con LAMA, además de la combinación de LABA/CI, fue mayor en el caso de los pacientes con asma grave, siendo el 65% del total. Este porcentaje en el caso del asma leve y moderada fue de 2,9% y 35,4%, respectivamente.

Sólo el 5,4% del total de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con CI en monoterapia de forma regular.

Además de los broncodilatadores, un 27,7% de todos los pacientes recibía tratamiento con ARLT. De ellos, la mayoría correspondía a los pacientes con asma moderada (72,5%), seguido de asma grave (19,6%) y leve (7,8 %). Una pequeña parte de los pacientes estaba en tratamiento con teofilina (1,6%), en concreto, 2 pacientes con asma

moderada y 1 paciente con asma grave. En relación a la administración de mucolíticos, 1 paciente con asma leve y 2 pacientes con asma grave lo recibían como tratamiento crónico. Por otro lado, ningún sujeto del estudio estaba en tratamiento habitual con azitromicina.

Todos los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con corticoides orales de forma crónica antes del ingreso pertenecían al grupo de asma grave, representando un 20% del total de los pacientes incluidos en este grupo. En concreto, 2 pacientes estaban recibiendo tratamiento crónico con prednisona, 1 con metilprednisolona y 1 con deflazacort. Ningún paciente estaba en tratamiento con corticoides intramusculares.

*Tabla 10. Medicación habitual de los pacientes antes del ingreso hospitalario.
Broncodilatadores de acción larga. Resultados expresados en porcentaje.*

Broncodilatadores de acción prolongada	No tratamiento	Sí tratamiento		Fármacos empleados
		Regular	A demanda	
LABA/ CI	19,6	78,8 Dosis: Bajas 23,6% Intermedias 18,2% Altas 58,2%	1,6	Beclometasona/ formoterol: 16,9 Budesonida/ formoterol: 39,1 Fluticasona/ formoterol: 6,1 Fluticasona/ vilanterol: 12,1 Salmeterol/ fluticasona: 25,7
LAMA	73,4	26,6	0	Tiotropio: 69,5% Glicopirronio: 1,9% Aclidinio: 14,3% Umeclidinio: 14,3%
CI	94,6	5,4	0	Budesonida

Tabla 11. Tratamiento con broncodilatadores de acción larga clasificando los pacientes en función de la gravedad de la enfermedad. Resultados expresados en porcentajes.

Broncodilatadores de acción larga	Asma leve (n=68)	Asma moderada (n=96)	Asma grave (n=20)	P
<u>LABA/ CI</u>	<u>54,4</u>	<u>94,8</u>	<u>100</u>	0,000
Beclometasona/formoterol	16,2	20,8	0	
Budesonida/formoterol	70,2	30,8	20	
Fluticasona/formoterol	0	8,7	5	
Fluticasona /vilanterol	8,1	10,9	25	
Salmeterol/ fluticasona	5,3	28,5	50	
Regular	97,2	97,7	100	
A demanda	2,8	2,3	0	
<u>LAMA</u>	2,9	35,4	65	0,000
Tiotropio	100	73,3	38,4	
Glicopirronio	0	2,8	0	
Acclidinio	0	11,8	23,2	
Umeclidinio	0	12,1	38,4	
<u>CI</u>	5,9	5,2	5	NS
Dosis:				
Bajas	49,1	19,2	100	
Intermedias	50,9	40,3	0	
Altas	0	40,3	0	

De los 184 pacientes asmáticos incluidos en el estudio, únicamente cuatro de ellos, pertenecientes al grupo de asma grave, estaban recibiendo tratamiento crónico con fármacos biológicos: en concreto, dos pacientes con omalizumab, un paciente con mepolizumab y otro paciente con reslizumab.

Cabe destacar, dentro de los procedimientos broncoscópicos utilizados en el tratamiento del asma, como dos de los pacientes con asma grave incluidos en el estudio habían recibido tratamiento con termoplastia.

Registramos el uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria antes del ingreso hospitalario en el 6% de los pacientes, de CPAP (siglas en inglés de “presión positiva continua en la vía aérea) en el 4,9% y de BiPAP (ventilación bifásica de presión positiva) en el 2,75%.

De los pacientes en tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria, el 63,6% tenía asma moderada y el 36,4% asma grave. En cuanto al tratamiento con CPAP, de los 9 pacientes del estudio, 8 presentaban asma moderada y únicamente 1 leve. La VMNI domiciliaria mediante BIPAP se empleó en 3 pacientes con asma moderada, en 1 con asma leve y en 1 con asma grave.

El 54,3% de los pacientes se vacunaron frente a la gripe. De los pacientes con asma leve se vacunaron el 44,1%, mientras en el caso de moderada y grave el porcentaje ascendió al 60% en ambos grupos.

En relación a la vacuna antineumocócica, la recibió el 18,5% del total de los pacientes. En el caso del asma grave se vacunó el 30% de los pacientes, mientras que en el grupo de asma moderada y leve el porcentaje descendió hasta el 25% y el 5% respectivamente.

Además de los fármacos para el tratamiento del asma, recogimos la medicación habitual del paciente para el tratamiento de otras patologías. Entre los fármacos más frecuentes encontramos los IECA y los ARA II (21,7%), seguidos de los ansiolíticos (9,2%), los betabloqueantes (6,5%), los antidepresivos (6,5%), el ácido acetilsalicílico (6,5%) y los AINES (3,8%).

5.2.2 Adecuación del tratamiento en función de la gravedad del asma.

Analizamos en cada escalón de gravedad si el tratamiento era adecuado comparado con las guías de práctica clínica GEMA y GINA.

En relación al grupo de asma leve, consideramos un tratamiento adecuado si el paciente estaba recibiendo al menos dosis bajas de CI o de la combinación de LABA /CI, además del uso de SABA de rescate. Como resultado, el 83,6 % de los pacientes con asma leve estaban recibiendo un tratamiento adecuado en función de la gravedad de la enfermedad. En este mismo grupo encontramos también un 2,9% de los pacientes en tratamiento con LAMA y un 5,9% con ARLT.

Dentro de los pacientes con asma moderada, consideramos tratamiento adecuado recibir al menos dosis intermedias de CI, dosis bajas de CI asociado a ARLT o dosis bajas de la combinación LABA/CS. Estas características estaban presentes en el 87,5% de los pacientes con asma moderada. Cabe destacar que el 35,4% estaba recibiendo tratamiento inhalador con LAMA y el 38,5% ARLT.

Finalmente, en el grupo de asma grave, consideramos que el tratamiento es adecuado si los pacientes estaban recibiendo al menos dosis intermedias o altas de la combinación de CI/LABA o dosis altas de CI añadido a tiotropio o ARLT. Estas premisas estaban presentes en el 90% de los pacientes hospitalizados por asma bronquial. De todos los pacientes con asma grave, el 50% recibió tratamiento con ARLT, el 65% con LAMA y el 20% con corticoides orales. El tratamiento con fármacos biológicos estaba presente en el 20%.

5.2.3 Tratamiento después del ingreso hospitalario

Si comparamos el tratamiento antes del ingreso con el que los pacientes reciben tras el alta hospitalaria encontramos cambios en un 39,1% de los casos. Los resultados se representan en las tablas 12 y 13.

Existe un aumento en el número de pacientes en tratamiento con broncodilatadores de acción corta. El fármaco más usado continúa siendo el salbutamol.

*Tabla 12. Medicación de los pacientes tras el alta hospitalaria.
Broncodilatadores de acción corta. Resultados expresados en porcentajes.*

Broncodilatadores de acción corta	No tratamiento	Tratamiento regular	Tratamiento a demanda	Fármacos empleados
SABA	23,9→11,4	1,6→1	74,5→88,5	-Salbutamol: 90,7→90,3 -Terbutalina: 9,3→9,7
Anticolinérgicos de acción corta	91,8→89,1	3,8→4,3	4,3→6,5	Bromuro de ipratoprio

El tratamiento con broncodilatadores de acción larga también se ve modificado al alta, de forma que existe un aumento en el porcentaje de pacientes en tratamiento con LABA/CI, siendo el fármaco más empleado la combinación de budesonida/formoterol.

En cuanto al tratamiento con LAMA, el tiotropio sigue siendo el fármaco más utilizado.

*Tabla 13. Medicación de los pacientes tras el alta hospitalaria.
Broncodilatadores de acción larga. Resultados expresados en porcentajes.*

Broncodilatadores de acción prolongada	No tratamiento	Si tratamiento		Fármacos empleados
		Regular	A demanda	
LABA/ CI	19,6 → 5,4	78,8 → 94,6	1,6 → 0	Beclometasona/ formoterol: 16,9 → 20,7 Budesonida/ Formoterol: 39,1 → 49,3 Fluticasona/ formoterol: 6,1 → 6,3 Fluticasona/ vilanterol: 12,1 → 9,7 Salmeterol/ fluticasona: 25,7 → 14
LAMA	73,4 → 70,1	26,6 → 29,9	0	Tiotropio: 69,5 → 74,5 Glicopirronio: 1,3 → 3,6 Aclidinio: 14,2 → 12,7 Umeclidinio: 14,2 → 9
CI	94,6 → 95,65	4,9 → 4,8	0	Budesonida

Ninguno de los pacientes recibió tratamiento con doble broncodilatación LAMA –LABA, ni triple terapia inhalada tras el alta hospitalaria.

No se modificó el número de pacientes en tratamiento con ARLT, teofilina o mucolíticos.

Los pacientes que estaban en tratamiento crónico con corticoides orales antes del ingreso lo mantuvieron después del mismo.

Dentro de las terapias respiratorias domiciliarias, existe un aumento en el número de pacientes con oxigenoterapia al alta hospitalaria, pasando del 6% al 10,3%, mientras que el tratamiento con CPAP y BIPAP es similar al de antes del ingreso, siendo del 4,3% y del 2,2% respectivamente.

5.3 Características del paciente de acuerdo a la gravedad del asma (GINA)

Dividimos a los pacientes ingresados por exacerbación asmática en tres grupos de acuerdo a la gravedad de la enfermedad, con el objetivo de describir las características de cada grupo. Los resultados se exponen en la tabla 14. En el caso de los pacientes con asma leve, presentaban una edad media significativamente menor comparado con aquellos con asma moderada o grave. La mayoría de los pacientes eran mujeres. No encontramos diferencias significativas en cuanto al IMC, o el antecedente de tabaquismo o alergia.

Tabla 14. Características de los pacientes en función de la gravedad del asma bronquial en pacientes hospitalizados por exacerbación.

Variable	Asma leve (n=68)	Asma moderada (n=96)	Asma grave (n=20)	P
Edad (años) m± DE	53,87 ± 20,9	65,52 ± 19,2	64,35 ± 16,5	0,002
Sexo (%):				
Varones	25	2,9	20	NS
Mujeres	75	77,1	80	
IMC (Kg/m ²) m± DE	27,57 ± 5,41	30,13 ± 8,13	30,11 ± 7,86	NS
Tabaco (%):				
Nunca fumador	60,3	60,4	55	NS
Fumador activo	30,9	21,9	15	
Exfumador	8,8	17,7	30	
Alergia (%)	36,8	50	50	NS

En relación a las pruebas de función pulmonar, únicamente encontramos diferencias significativas en el valor absoluto de FEV₁, siendo mayor en los pacientes con asma leve comparado con aquellos con asma moderada o grave.

Tabla 15. Pruebas de función pulmonar de las pacientes, realizadas previamente al ingreso hospitalario. Clasificación en función de la gravedad de la enfermedad.

Variable	Asma Leve	Asma moderada	Asma grave	P
FEV ₁ : (%)	84,38±23,99	78,71± 23,12	82,40 ± 21,60	NS
ml (m± DE)	2229,5±922,8	1756,4±756,47	1954,6 ± 727,9	0,009
FVC: (%)	99,68±22,98	94,64±20,58	94,26±18,4	NS
ml (m± DE)	3086,6±1180,1	2671,2±1253,7	2684,67±856,2	NS
FEV ₁ /FVC	69,88±10,61	67,19±13,32	69,12±15,25	NS

En relación a las comorbilidades de los pacientes incluidos en el índice de Charlson, no observamos diferencias significativas en la mayoría de las variables en relación a la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, sí que observamos una puntuación media significativamente superior en los pacientes con asma grave comparado con aquellos asma moderada o leve, como se representa en la tabla 16.

Tabla 16. Variables del índice de Charlson y prevalencia de las mismas en función de la gravedad de la enfermedad.

Enfermedad	Asma leve (%)	Asma moderada (%)	Asma grave (%)	P
IAM	1,5	6,3	0	NS
Insuficiencia cardiaca congestiva	0	13,5	0	0,005
Enfermedad vascular periférica	4,4	4,2	0	NS
Enfermedad cerebrovascular	1,5	2,1	0	NS
Demencia	0	0	0	
Enfermedad pulmonar crónica	2,9	4,2	10	NS
Patología del tejido conectivo	1,5	3,1	5	NS
Enfermedad ulcerosa	0	1	5	NS
Patología hepática leve	2,9	1	5	NS
Patología hepática moderada o grave	0	1	5	NS
DM no complicada	7,4	17,7	10	NS
DM con afectación orgánica	0	0	5	0,016
Hemiplejía	2,9	1	0	NS

Patología renal (moderada o grave)	5,9	5,2	5	NS
Neoplasias (incluyendo leucemia linfoma)	0	5,2	10	NS
Metástasis sólida	0	1	0	NS
SIDA	1,5	0	0	NS
Puntuación (m± DE)	0,49±1,15	0,50±1,42	0,70±1,21	0,015

Haciendo referencia a los factores de riesgo cardiovascular, la prevalencia de HTA y DL fue superior de forma significativa, en los pacientes con asma moderada y grave. En cuanto a las comorbilidades asociadas al asma bronquial con mayor frecuencia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la gravedad de la enfermedad (tabla 17).

Tabla 17. Factores de riesgo cardiovascular y principales comorbilidades asociadas al asma bronquial en función de la gravedad de la enfermedad.

Enfermedad	Asma leve (%)	Asma moderada (%)	Asma grave (%)	P
HTA	27,9	50	50	0,014
DL	20,6	39,6	30	0,035
Rinosinusitis	19,1	14,6	5	NS
Triada ASA	0	1	0	NS
DCV	0	0	0	
Poliposis nasal	0	3,1	5	NS
RGE	2,9	15,6	5	0,02
Bronquiectasias	0	5,2	5	NS
SAHS	5,9	16,7	15	NS
SHO	1,5	1	0	NS
Hipertiroidismo	0	1	5	NS
Fibromialgia	0	1	5	NS
Insomnio	0	2,1	0	NS
Ansiedad	8,8	12,5	10	NS
Depresión	11,8	12,5	20	NS
Obesidad	34,5	53,4	12,1	NS

Respecto al consumo de recursos el año previo, cabe destacar, en el grupo de asma moderada y grave, un mayor número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios en el año previo comparado con los pacientes con asma leve. Por otro lado, los pacientes con asma grave habían recibido, de forma estadísticamente significativa, mayor número de episodios de VMNI y VMI en el año previo. Los resultados se representan en la tabla 18.

Tabla 18. Consumo de recursos el año previo al ingreso hospitalario en función de la gravedad de la enfermedad. Resultados expresados como media y desviación típica (m± DE).

Variable	Asma leve	Asma moderada	Asma grave	P
Visitas a urgencias hospitalarias (m± DE)	0,28±0,91	0,88±1,75	1,25±1,61	0,002
Ingresos hospitalarios (m± DE)	0,15±0,47	0,51±1,08	0,45±0,60	0,011
Episodios de VMNI (m± DE)	0,01±0,122	0,04±0,20	0,15±0,36	0,035
Episodios de VMI (m± DE)	0	0,02±0,14	0,15±0,36	0,001
Visitas a neumología (m± DE)	0,31±1,18	0,41±0,85	1,15±1,26	0,000
Visitas a MAP (m± DE)	0,15±0,43	0,50±1,42	0,70±1,21	NS

5.4 Resultados de los ingresos hospitalarios: estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad

La estancia media de los pacientes ingresados por exacerbación asmática fue de $6,98 \pm 8,47$ días. Únicamente el 3,3% de los pacientes requirieron ingreso en UCI y el 2,7% de ellos en la unidad de cuidados intermedios, precisando VMNI.

Al mes del alta hospitalaria reingresaron el 7,6% de los pacientes y sólo el 1,1% requirió traslado a UCI. Las consultas al médico de atención primaria por exacerbación asmática, el seguimiento por Neumología, así como las visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios se representan en las tablas 19 y 20.

Tabla 19. Consumo de recursos al mes del alta hospitalaria. Resultados expresados en porcentajes.

Evento	0	1	2	3 o más
Visitas al MAP	90,8	7,1	1,6	2,1
Visitas a Neumología	64,1	34,2	1,1	0,5
Visitas a urgencias hospitalarias	89,1	9,2	1,6	0
Ingresos hospitalarios	92,4	7,6	0	0
Ingresos en UCI	98,9	1,1	0	0
Episodios de VMNI	97,8	2,2	0	0
Episodios de VMI	99,5	0,5	0	0

*Tabla 20. Consumo de recursos entre el mes y seis meses del alta hospitalaria.
Resultados expresados en porcentaje.*

Evento	0	1	2	3 o más
Visitas al MAP	95	2,8	1,1	1,2
Visitas a Neumología	58	19,3	14,9	7,8
Visitas a urgencias hospitalarias	86,2	8,8	1,7	3,4
Ingresos hospitalarios	88,3	7,8	1,7	2,3
Ingresos en UCI	98,9	1,1	0	0
Episodios de VMNI	98,3	1,1	0,6	0
Episodios de VMI	100	0	0	0

De todos los pacientes estudiados, ningún paciente falleció durante el ingreso hospitalario ni en los seis meses después.

5.5 Factores asociados con una mayor probabilidad de reingreso hospitalario por exacerbación de asma

De todos los pacientes incluidos en el estudio, reingresaron en los siguientes seis meses del alta hospitalaria un total de 21 (11,4%). Se compararon las características de éstos últimos con aquellos que no reingresaron. Los resultados se exponen en las tablas 21 y 22.

Los pacientes que reingresaron a los seis meses del alta hospitalaria tenían una edad media superior en comparación con los que no reingresaron, de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, no se observaron diferencias en relación al sexo, el IMC y el antecedente de tabaquismo.

Tabla 21. Diferencias en las características de los pacientes en función de si reingresaron o no a los seis meses del alta hospitalaria.

Variables	Sí reingreso a los seis meses	No reingreso a los seis meses	P
Edad (años) m± DE	70,86±17,69	59,67±20,45	0,012
Sexo (%):			
Varones	28,6	22	NS
Mujeres	71,4	78	
IMC (Kg/m ²) m± DE	28,00±5,15	29,41±7,62	NS
Tabaco (%):			
Nunca fumador	60,4	61,9	NS
Fumador activo	24,5	19	
Exfumador	15,1	19	

Con respecto a los valores espirométricos y al número de eosinófilos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que reingresaron y los que no lo hicieron (tabla 22).

Tabla 22. Diferencias en las pruebas de función pulmonar y valores de eosinófilos en los pacientes que reingresaron comparado con los que no reingresaron a los seis meses del alta hospitalaria.

Variables	Sí reingreso a los seis meses	No reingreso a los seis meses	p
Eosinófilos($10^3/\mu\text{L}$)			
m± DE	0,45±1,11	0,39±0,98	NS
≥0.4 (%)	19	23,4	NS
FEV ₁ (%)	79,40±25,26	80,33±24,02	NS
FVC (%)	95,05±15,82	95,22±24,51	NS
FEV ₁ /FVC	66,09±16,86	68,28±12,37	NS

Por otro lado, se compararon los pacientes que reingresaron con los que no lo hicieron en función del consumo de recursos el año previo, según se expone en la tabla 23. Los pacientes que reingresaban en los seis meses posteriores al alta hospitalaria, presentaban una mayor frecuencia de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios en el año previo, de forma estadísticamente significativa. Asimismo, también encontramos un mayor porcentaje de ingresos en la UCI y un mayor uso de ventilación mecánica en estos enfermos.

Tabla 23. Diferencias en el consumo de recursos el año previo al ingreso por exacerbación asmática comparando los que reingresan con los que no a los seis meses del alta hospitalaria.

Variables	Sí reingreso a los seis meses	No reingreso a los seis meses	P
Visitas a urgencias hospitalarias (m± DE)	1,62±2,73	0,55±1,19	0,007
Ingresos hospitalarios (m± DE)	0,81±0,87	0,32±0,87	0,000
Pacientes con ingreso en UCI (%)	14,3	2,5	0,009
Episodios de VMNI (%)	19	2,5	0,001
Episodios de VMI (%)	9,5	1,9	0,046
Visitas a neumología (m± DE)	0,43±0,81	0,46±1,09	NS

Se compararon las comorbilidades de los pacientes que reingresaban con los que no, obteniendo los resultados de las tablas 24 y 25. La mayoría de las comorbilidades incluidas en el índice de Charlson eran más frecuentes en los pacientes que reingresaban, pero solo se detectaron diferencias significativas en la insuficiencia cardíaca congestiva y neoplasias. Además, éstos últimos presentaban una puntuación media mayor, sin significación estadística.

Tabla 24. Diferencias en las variables incluidas en el índice de Charlson de los pacientes en función de si reingresaron o no a los seis meses del alta hospitalaria.

Comorbilidades	Pacientes con reingreso a los seis meses (%)	Pacientes sin reingreso a los seis meses (%)	P
IAM	4,8	3,8	NS
Insuficiencia cardiaca congestiva	19	6,3	0,040
Enfermedad vascular periférica	0	3,8	NS
Enfermedad cerebrovascular	4,8	1,3	NS
Demencia	0	0	NS
Enfermedad pulmonar crónica	9,5	3,8	NS
Patología del tejido conectivo	4,8	2,5	NS
Enfermedad ulcerosa	0	1,3	NS
Patología hepática leve	0	2,5	NS
Patología hepática moderada o grave	4,8	0,6	NS
DM no complicada	23,8	11,3	NS
DM con afectación orgánica	0	0,6	NS
Hemiplejía	0	1,3	NS
Patología renal (moderada o grave)	4,8	5	NS
Neoplasias (incluyendo leucemia linfoma)	14,3	2,5	0,009
Metástasis sólida	0	0,6	NS

SIDA	0	0,6	NS
Puntuación (m± DE)	1,19 ± 1,43	0,65 ± 1,18	NS

En relación al resto de comorbilidades expuestas en la tabla 25, los pacientes con reingreso hospitalario presentaban una mayor frecuencia de trastornos cardiovasculares y patologías psiquiátricas, aunque las diferencias no fueron significativas. Por otro lado, cabe destacar un mayor porcentaje de bronquiectasias en los pacientes que reingresan, siendo la diferencia estadísticamente significativa en este caso.

Tabla 25. Diferencias en las comorbilidades de los pacientes en función de si reingresan o no a los seis meses del alta hospitalaria.

Enfermedad	Pacientes con reingreso a los seis meses (%)	Pacientes sin reingreso a los seis meses (%)	P
HTA	52,4	40,3	NS
DL	28,6	31,4	NS
Rinosinusitis	4,8	17	NS
Triada ASA	0	0,6	NS
DCV	0	0	
Poliposis nasal	4,8	1,9	NS
RGE	19	8,8	NS
Bronquiectasias	14,3	1,9	0,003
SAHS	14,3	11,9	NS
SHO	9,5	0	0,000
Hipertiroidismo	0	1,3	NS
Fibromialgia	0	1,3	NS
Insomnio	0	1,3	NS
Ansiedad	14,3	10,7	NS
Depresión	19	11,9	NS
Obesidad	21,1	78,9	NS

Se realizó un análisis multivariante de los factores asociados de forma independiente a los ingresos hospitalarios por asma bronquial, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en ningún caso (tabla 26).

Tabla 26. Análisis multivariante de los factores asociados al ingreso hospitalario por exacerbación asmática.

Parámetro	Sig	Odds Ratio (OR)	IC 95%
Edad (años)	0,102	1,020	0,996-1,045
Visitas a urgencias hospitalarias en el año previo	0,101	1,316	0,947-1,827
Ingresos hospitalarios en el año previo	0,327	1,300	0,749-2,198
Puntuación del índice de Charlson	0,175	1,226	0,913-1,646
Bronquiectasias	0,218	3,093	0,514-18,623

5.6 Diferencias en función del sexo en los pacientes ingresados por asma bronquial

De todos los pacientes incluidos en el estudio, solamente 43 eran varones (23,36%). No encontramos diferencias significativas en relación a la edad y el consumo de tabaco entre ambos sexos. Cabe destacar que las mujeres tenían un IMC medio más elevado en comparación con los varones (tabla 27). Por otro lado, en relación a la función pulmonar, el valor de FEV₁/FVC fue significativamente menor en el sexo masculino (tabla 28). Asimismo, los pacientes varones presentaban un aumento del valor medio de eosinófilos en la analítica de sangre realizada a su llegada a urgencias de forma significativa en comparación con las mujeres (tabla 28).

Tabla 27. Diferencias en las características de los pacientes en función del sexo

Variables	Varones	Mujeres	P
Edad (años), m± DE	58,65±21,38	61,83±19,99	NS
IMC (Kg/m ²), m± DE	26,61±6,01	29,41±7,48	0,006
Tabaco (%):			
Nunca fumador	46,6	62,4	NS
Fumador activo	27,9	23,4	
Exfumador	25,6	14,2	

Tabla 28. Diferencias en las pruebas de función pulmonar y valores de eosinófilos en varones y mujeres.

Variables	Varones	Mujeres	P
Eosinófilos (103/ μ L):			
m \pm DE	0,49 \pm 1,00	00,36 \pm 0,98	0,016
\geq 0.4 (%)	31	20,6	NS
FEV ₁ (%)	77,54 \pm 27,40	82,03 \pm 21,91	NS
FVC (%)	96,10 \pm 21,50	96,34 \pm 21,22	NS
FEV ₁ /FVC	63,45 \pm 13,61	69,82 \pm 12,00	0,013

Los pacientes varones consumieron más recursos en el año previo en comparación a las mujeres, a pesar del menor número de pacientes es este grupo (tabla 29). En concreto, se observó un mayor número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 29. Diferencias en el consumo de recursos el año previo entre varones y mujeres.

Variables	Varones	Mujeres	P
Visitas a urgencias hospitalarias (m± DE)	0,81±1,41	0,67±1,54	NS
Ingresos hospitalarios (m± DE)	0,62±1,28	0,30±0,69	NS
Pacientes con ingreso en UCI (%)	7,1	2,8	NS
Episodios de VMNI (%)	11,9	2,1	0,007
Episodios de VMI (%)	4,8	2,1	NS
Visitas a neumología (m± DE)	0,52±1,15	0,43±1,03	NS

Finalmente, en las tablas 30 y 31 se hace referencia a la frecuencia de las comorbilidades en función del sexo. Si bien es cierto que la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran mujeres, existen patologías que fueron más frecuentes en el sexo masculino, como las enfermedades cardiológicas y las pulmonares crónicas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas en la mayoría de los casos (tabla 30). Además, la poliposis nasal fue más frecuente en los varones comparado con las mujeres (tabla 31). Por otro lado, encontramos mayor frecuencia de HTA y DM en el sexo femenino, de forma estadísticamente significativa. En relación a las patologías psiquiátricas más comúnmente asociadas al asma bronquial, la ansiedad y la depresión, fueron más frecuentes en el sexo femenino, aunque solo se alcanzó la significación estadística en el caso de la depresión.

Tabla 30. Diferencias en las variables incluidas en el índice de Charlson en varones y mujeres.

Comorbilidades	Varones (%)	Mujeres (%)	P
IAM	4,7	3,5	NS
Insuficiencia cardiaca congestiva	9,3	7,1	NS
Enfermedad vascular periférica	0	5	NS
Enfermedad cerebrovascular	0	2,1	NS
Demencia	0	0	
Enfermedad pulmonar crónica	7	3,5	NS
Patología del tejido conectivo	2,3	2,8	NS
Enfermedad ulcerosa	0	1,4	NS
Patología hepática leve	2,3	2,1	NS
Patología hepática moderada o grave	0	1,4	NS
DM no complicada	2,3	16,3	0,017
DM con afectación orgánica	2,3	0	NS
Hemiplejía	2,3	1,4	NS
Patología renal (moderada o grave)	7	5	NS
Neoplasias (incluyendo leucemia linfoma)	9,3	2,1	0,031
Metástasis sólida	0	0,7	NS

SIDA	2,3	0	NS
Puntuación (m± DE)	0,84± 1,37	0,70 ± 1,20	NS

Tabla 31. Diferencias en las comorbilidades de los pacientes en función de del sexo.

Enfermedad	Varones (%)	Mujeres (%)	P
HTA	25,6	46,8	0,014
DL	23,3	34	NS
Rinosinusitis	18,6	14,2	NS
Triada ASA	2,3	0	NS
DCV	0	0	
Poliposis nasal	7	0,7	0,014
RGE	7	10,6	NS
Bronquiectasias	4,7	2,8	NS
SAHS	9,3	13,5	NS
SHO	0	1,4	NS
Hipertiroidismo	0	1,4	NS
Fibromialgia	0	1,4	NS
Insomnio	0	1,4	NS
Ansiedad	4,7	12,8	NS
Depresión	2,3	16,3	0,017

6 . DISCUSIÓN

6.1 Características de los pacientes asmáticos ingresados por una exacerbación

6.1.1 Antecedentes personales, pruebas funcionales respiratorias y comorbilidades

En nuestro estudio, la edad media de los pacientes hospitalizados por asma bronquial fue de $60,83 \pm 20,36$ años, con predominio del sexo femenino (76,6%). Según se ha descrito previamente en la literatura, la mayoría de los ingresos por exacerbación de asma bronquial suceden en mujeres en edad adulta^{2,61,62,63}. En el estudio de Ash et al⁶², de los 11000 pacientes ingresados por asma bronquial en Massachusetts, entre los años 1997 y 2000, el 67,4 % fueron mujeres.

La edad fue significativamente mayor en el caso del asma moderada y grave ($65,52 \pm 19,2$ y $64,35 \pm 16,5$ años, respectivamente), comparado con el asma leve ($53,87 \pm 20,9$ años). Esto podría justificarse por un aumento de la comorbilidad de forma significativa en los pacientes con asma moderada y grave, registrado mediante el índice de Charlson, y que podría contribuir al empeoramiento de la enfermedad. Además, en los pacientes de mayor edad existe una disminución de la función pulmonar, que se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad⁶⁴.

Cerca de la mitad de los pacientes fueron fumadores activos (24,5%) o exfumadores (15,8%), sin alcanzarse la significación estadística en función de la gravedad del asma. Estas cifras son similares a las mostradas en un estudio transversal realizado en Reino Unido, en el cual el 27% de los participantes eran fumadores activos y el 22% exfumadores⁶⁵. Es importante conocer el consumo de tabaco en los pacientes asmáticos ya que puede dar lugar a un aumento de la sintomatología de la enfermedad, una

disminución de la función pulmonar y una reducción de la eficacia del tratamiento con corticosteroides⁶⁶.

En relación a la espirometría de los pacientes antes del ingreso hospitalario, el valor medio de la relación FEV₁/FVC fue de $68,31 \pm 12,60$, con un FEV₁ medio de $80,99 \pm 23,20\%$. No encontramos diferencias significativas en el cociente FEV₁/FVC en función de la gravedad del asma, ni en el resto de los parámetros, salvo el valor absoluto de FEV₁, que fue significativamente menor en los pacientes asma moderada o grave ($1756,4 \pm 756,4$ y $1954 \pm 727,9$ ml, respectivamente) comparado con aquellos con asma leve ($2229,5 \pm 922,8$ ml).

El porcentaje del FEV₁ también fue menor en el grupo con asma moderada y grave, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos hallazgos son similares a los descritos en otros estudios que relacionan la disminución del FEV₁ (prebroncodilatador) en adultos, con la gravedad del asma y el aumento de disnea. Este parámetro y su evolución, es considerado el mejor para medir la función pulmonar en los pacientes asmáticos⁵ y su disminución a lo largo del tiempo se relaciona con la progresión de la enfermedad⁶⁷.

En relación a la comorbilidad, la puntuación de media del índice de Charlson de los pacientes incluidos en el estudio fue de $0,73 \pm 1,24$. En el caso del asma grave, la puntuación fue significativamente superior ($0,70 \pm 1,21$) comparado con el asma moderada o leve ($0,50 \pm 1,42$ y $0,49 \pm 1,15$, respectivamente). En un estudio realizado por Castiano et al se muestra cómo un valor mayor de cero en este índice, puede ayudarnos a identificar a pacientes con riesgo de desarrollar asma grave⁶⁸.

Dentro de las variables incluidas en el índice de Charlson, las patologías más frecuentes en nuestra población fueron la DM no complicada (13%), la insuficiencia cardiaca congestiva (7,6%), la patología renal (5,4%) y la EPOC (4,3%).

En relación a la insuficiencia cardiaca congestiva, todos los pacientes afectados por esta patología presentaban asma moderada. Este hallazgo puede deberse al mayor volumen de pacientes en este grupo en comparación con los otros dos. Prosser et al⁶⁹ mostraron, en un estudio de casos y controles que comparaba dos poblaciones de forma transversal, una mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca en pacientes asmáticos comparada con la población general. Esto puede justificarse por la coexistencia de SAHS e HTA en pacientes asmáticos, que puede incrementar el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y de disfunción del ventrículo izquierdo.

No encontramos diferencias significativas en nuestro estudio en relación al IAM, la enfermedad vascular periférica y la enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, algunos estudios señalan que las enfermedades cardiovasculares pueden llegar a desarrollarse en los pacientes asmáticos a lo largo de su vida⁷⁰, lo que parece estar influido por la gravedad de la enfermedad⁷¹.

Un 4,3% de los pacientes tenían diagnóstico previo de EPOC, siendo la frecuencia mayor en el grupo de asma grave, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Cada vez existen más estudios que tratan de buscar una relación entre el asma y el síndrome metabólico. Este último se ha identificado como un factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular y se asocia significativamente con la presencia de asma bronquial en pacientes de edad avanzada. Además de la obesidad, los otros componentes

del síndrome metabólico, como la HTA, la dislipemia y la DM, son factores de riesgo de una disminución de la función pulmonar⁷².

En nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes incluidos tenían sobrepeso u obesidad (67,3%), siendo mayor el valor de IMC medio en los pacientes con asma moderada ($30,13 \pm 8,13$) y grave ($30,11 \pm 7,86$), aunque las diferencias no fueron significativas. En este sentido se ha demostrado un aumento progresivo de la prevalencia del asma y la obesidad en muchos países^{73,74}, así como una mayor incidencia de asma en mujeres obesas y un aumento de la gravedad de la enfermedad⁷⁵.

En relación a la HTA, parece que su prevalencia en pacientes asmáticos es superior a la de la población general^{76,77}. En nuestro estudio estaba presente en el 41,8% de los pacientes, ligeramente superior a la prevalencia de la HTA en España, que se aproxima al 40%⁷⁸. Encontramos diferencias significativas en función de la gravedad de la enfermedad, ya que el 50% de los pacientes con asma moderada y el 50% de los pacientes con asma grave eran hipertensos, frente sólo un 27,9% de los pacientes con asma leve. Parece que la inflamación y la función pulmonar reducida podrían ser factores predisponentes para desarrollar HTA en pacientes asmáticos^{76,77}. Algunos autores señalan una asociación entre el tratamiento con corticoides⁶⁹ y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que otros sugieren que la relación de la HTA con el asma viene condicionada por la coexistencia de SAHS⁷⁶.

La dislipemia estaba presente en el 31,5% de los pacientes, siendo más frecuente en aquellos con asma moderada y grave de forma significativa. Esto puede explicarse por la mayor prevalencia de obesidad en estos dos grupos. Además, la dislipemia parece influir en la regulación inmune del asma. Se han llevado a cabo estudios experimentales que muestran cómo el aumento de colesterol HDL (High-density lipoprotein) puede

incrementar los niveles de surfactante y los fibroblastos, mientras que una disminución en su concentración puede aumentar el riesgo de asma^{72,79}.

Además, un 13,5% de los pacientes presentaba DM. Cabe destacar que existieron diferencias significativas en la DM con afectación de órgano diana, siendo más frecuente en el grupo de pacientes con asma grave. Parece, por tanto, que el síndrome metabólico afecta al asma, y en este proceso se ven implicados tanto la inflamación sistémica como la resistencia a la insulina⁷².

Además de las comorbilidades mencionadas anteriormente, encontramos otras patologías en nuestro estudio asociadas de forma frecuente al asma, como son la rinosinusitis (15,2%), la depresión (13%), el SAHS (12,5%), la ansiedad (10,9%) y el RGE (9,8%).

En diversos estudios se ha descrito un aumento de la prevalencia de la rinosinusitis en los pacientes asmáticos, en comparación con la población general, constituyendo un factor de riesgo, tanto para el desarrollo, como para la gravedad de la enfermedad. Se estima que esta patología afecta del 20 al 50% de todos los asmáticos^{80,81}, mientras que en nuestro estudio es ligeramente menor (15,2%), lo que podría explicarse por la falta de recogida del antecedente en la historia clínica o el infradiagnóstico de esta patología. En cualquier caso, no encontramos diferencias significativas en la frecuencia de este trastorno en función de la gravedad del asma.

La prevalencia de SAHS en nuestro estudio fue del 12,5%, siendo mayor en el caso del asma moderada (16,7%) y grave (15%), aunque las diferencias no fueron significativas. Este porcentaje es mayor en algunos trabajos, en los que se ha descrito la presencia de SAHS en más del 50% de los pacientes asmáticos al realizar un estudio de sueño⁸². La relación entre ambas patologías es conocida desde hace años y la obesidad constituye un vínculo común entre ambos procesos⁸³. Serrano et al mostraron en su estudio la

importancia del tratamiento con CPAP en estos pacientes, que da lugar a una disminución de las exacerbaciones a los seis meses de inicio del mismo, junto a una mejoría de la sintomatología y la función pulmonar⁸⁴.

La ansiedad y la depresión son dos patologías muy frecuentes en los pacientes asmáticos que influyen de forma negativa en el control de la enfermedad ¹⁶. Scott et al mostraron en su estudio una prevalencia de depresión de hasta el 25%⁸⁵, superior a la observada en nuestra población (13%). Sin embargo, al tratarse de un estudio retrospectivo puede que este antecedente no se encuentre recogido en la historia clínica o el paciente no haya solicitado valoración médica por este motivo. En cualquier caso, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en función de la gravedad de la enfermedad.

El trastorno de ansiedad generalizado está presente en alrededor del 7% de los pacientes asmáticos⁸⁵, siendo esta cifra mayor en nuestro estudio (10,9%), en el que no encontramos diferencias significativas en función de la gravedad de la enfermedad. Es probable que el porcentaje en nuestra población sea mayor porque incluimos a todos los pacientes con antecedentes personales de ansiedad, no únicamente el trastorno de ansiedad generalizado. De todas formas, parece existir un aumento del riesgo en los pacientes asmáticos de llegar a desarrollar depresión o ansiedad⁸⁶, produciendo un aumento de consumo de recursos sanitarios⁸⁵.

La relación entre las enfermedades respiratorias y el RGE también se ha descrito en numerosos estudios epidemiológicos. No se conoce con exactitud la prevalencia de reflujo sintomático en los pacientes asmáticos y puede oscilar entre el 30 y 90% de los casos⁸⁶. En nuestra población, únicamente uno de cada 10 pacientes hospitalizados padecía RGE. Encontramos diferencias significativas en función de la gravedad del asma, siendo más frecuente en los pacientes con asma moderada (15,6%) y grave (5%).

Probablemente el porcentaje de sujetos afectados sea mayor, pero muchos pacientes pueden no haber sido estudiados o presentar poca sintomatología, lo que llevaría a un infradiagnóstico de esta patología. La presencia de RGE se relaciona con un peor control de los síntomas⁸⁷ y se ha considerado como un factor de riesgo de presentar exacerbaciones graves, afectando a la calidad de vida^{88,89}.

Finalmente cabe destacar la presencia de bronquiectasias en el 3,3% de los pacientes asmáticos de nuestro estudio, siendo más frecuente en el grupo de asma moderada (5,2%) y grave (5%) que en el leve (0%), sin que las diferencias sean significativas. En estudio previos se ha obtenido una prevalencia variable, pudiendo oscilar en los pacientes asmáticos entre el 2 y 40% de los casos^{90,91,92}. Parece que las bronquiectasias pueden encontrarse con mayor frecuencia en el asma grave, con mayor tiempo de evolución y con disminución de la función pulmonar, dando lugar a un aumento del consumo de los recursos sanitarios⁹³.

6.1.2 Consumo de recursos en el año previo

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio no realizaba seguimiento por neumología en el año previo (75,4%) ni había visitado a su MAP (83,6%) La media de consultas en Neumología el año anterior fue mayor en el caso de pacientes con asma grave de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$), con una media de 1,15 visitas, seguido de aquellos con asma moderada y leve, con una media de 0,41 y 0,31 visitas respectivamente. Esto concuerda con varios estudios realizados previamente, en los que los pacientes con asma grave consumen más recursos sanitarios⁹⁴.

Como cabe esperar, el número medio de visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios en el último año fueron mayores en el grupo de sujetos con asma grave de forma estadísticamente significativa ($p = 0,002$ y $p = 0,011$ respectivamente). Otros autores han

descrito también un riesgo significativamente mayor de ingresos hospitalarios y de mortalidad en pacientes con asma grave^{95,96}. De ahí el número creciente de estudios que tienen como objetivo realizar planes de educación en pacientes asmáticos que incluyen el seguimiento y el ajuste periódico del tratamiento, consiguiendo así un mejor control de la enfermedad⁹⁷.

Un 4,4% de los pacientes recibió tratamiento con VMNI durante el ingreso hospitalario, mientras que la VMI solo fue necesaria en el 2,7% de los casos. Como cabía esperar, ambos tipos de soporte respiratorio fueron más empleados en el grupo de pacientes con asma grave, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En un estudio observacional realizado en EEUU⁹⁸, el porcentaje de pacientes que estuvieron en tratamiento con VMNI fue similar (4%) a pesar de tener una evidencia limitada respecto a su uso en el asma bronquial. Los pacientes que recibieron esta terapia fueron de mayor edad y presentaron una menor gravedad de la enfermedad en comparación con lo que recibieron VMI. Ésta última fue necesaria en un porcentaje mayor que en nuestro estudio (5%).

6.1.3 Exacerbación asmática

La etiología de la exacerbación fue infecciosa en la mayoría de los pacientes de nuestro estudio, en concreto, de probable etiología viral, al igual que se ha descrito anteriormente en varios estudios⁹⁹. Esta etiología fue congruente con los resultados de la analítica de sangre realizada a los pacientes a su llegada a urgencias, que mostraba un aumento de los reactantes de fase aguda con niveles de procalcitonina normal. En la gasometría arterial se objetivó hipoxemia, con un valor medio de PaO₂ de 66,21 mmHg, hallazgo común en múltiples estudios realizados ya hace años^{100,101}.

En relación a la radiografía de tórax, esta prueba fue normal en la mayor parte de los pacientes (76.6%), al igual que se ha descrito previamente en la literatura^{102,103}. El ECG fue también normal en la mayoría de los casos (70,7%), siendo la alteración más frecuente la taquicardia sinusal, ya descrita en los pacientes asmáticos¹⁰⁴.

En cuanto al tratamiento utilizado en la exacerbación, todos los pacientes recibieron corticoides sistémicos y broncodilatadores durante la hospitalización, siguiendo las recomendaciones de las guías de asma². Además, un 91,3% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico, una cifra muy alta si tenemos en cuenta las recomendaciones de las guías de emplearlos únicamente en caso de sintomatología clara compatible con infección respiratoria^{2,5}. Esto refleja un probable uso inadecuado de los antibióticos, que puede llevar a un aumento de las resistencias a los microorganismos.

6.2 Tratamiento de base del asma en función de la gravedad (GINA). Adecuación del tratamiento de los pacientes a las guías de práctica clínica

Es importante la optimización del tratamiento durante el ingreso hospitalario, siguiendo las guías nacionales e internacionales de asma. En una publicación previa, se ha descrito que el 15% de los pacientes que ingresan por una exacerbación de asma grave, no recibía tratamiento con CI al alta¹⁰⁵. En este sentido, es de sobra conocido en los pacientes con asma leve y moderada, que la terapia de mantenimiento con LABA/CI se asocia a una disminución de las exacerbaciones².

Un 76,1% de los pacientes en nuestro estudio recibía tratamiento con broncodilatadores de acción corta antes del ingreso hospitalario, siendo el salbutamol a demanda el fármaco más empleado. Al alta, el porcentaje de pacientes con este tratamiento ascendía a 88,6%. Este tratamiento de rescate está recomendado igualmente en las guías de práctica clínica⁵. Ninguno de los pacientes recibía tratamiento con budesonida/formoterol a demanda siguiendo la terapia SMART, que ha surgido en los últimos años. En estudios previos se ha demostrado que esta forma de tratamiento se asocia a menor riesgo de exacerbaciones en pacientes de 12 años o más¹⁰⁶.

El porcentaje de pacientes sin tratamiento con LABA/CI tras el ingreso hospitalario disminuye del 19,6 al 5,4%. De todos los pacientes que estaban en tratamiento con esta combinación de fármacos, el 94,6% lo recibía de forma regular, siendo la budesonida/formoterol el fármaco más empleado, tanto antes como después del ingreso.

El tratamiento con LAMA de forma regular aumenta ligeramente tras el alta hospitalaria, pasando del 26,6% de los pacientes a un 29,9%. El fármaco empleado con mayor frecuencia fue el tiotropio (74,5%), que es el único LAMA que tiene indicación específica para pacientes asmáticos desde hace años. Kerstjens et al¹⁰⁷ mostraron en su estudio que

la administración de tiotropio una vez al día, junto con CI a dosis medias, mejora el control de la enfermedad y la obstrucción bronquial. Por otra parte, cada vez existen más estudios crecientes que tratan de identificar otros LAMA para el tratamiento del asma, como son el glicopirronio y umeclidinio¹⁰⁸. Este último parece mejorar la función pulmonar en pacientes con asma parcialmente controlada o mal controlada, que reciben tratamiento con CI. Parece que el tratamiento con umeclidino produce un aumento del valor del FEV₁ en la semana 24, registrando el valor a las tres horas de haber realizado el tratamiento, siendo el incremento mayor al observado con el tratamiento con CI en monoterapia¹⁰⁹.

La combinación de LAMA /LABA no se recoge en las guías de práctica clínica del asma y no estaba presente en ningún paciente de nuestro estudio. Dicha asociación no se recomienda en las guías de práctica clínica de manejo de asma.

6.3 Resultados de los ingresos hospitalarios: estancia hospitalaria, seguimiento, reingresos y mortalidad

La estancia media de los pacientes hospitalizados por asma bronquial en nuestro estudio fue de 6,98 días. Existe una gran variabilidad en los diferentes estudios realizados previamente, debido principalmente a la edad de los individuos, ya que algunos incluyen la población infantil. Gonzalez Barcala et al realizaron un estudio retrospectivo de los pacientes mayores de 15 años ingresados por exacerbación asmática en Galicia, entre los años 1995 y 2009. La estancia media fue de 9,2 días, siendo mayor en el caso de las mujeres y en los pacientes mayores de 60 años^{62,63}. Sin embargo, en un estudio que analizaba los ingresos hospitalarios por asma en Portugal entre los años 2000 y 2007 en todos los grupos de edad, objetivó una estancia media hospitalaria menor, 5,94 días, siendo mayor en los pacientes mayores de 40 años¹¹⁰. Las diferencias encontradas en los distintos estudios podrían deberse también a las mejoras que se producen a lo largo del tiempo en el manejo del asma.

En cuanto al seguimiento por Neumología, solo el 35,9% de los pacientes acudió a consulta en el primer mes tras el alta hospitalaria, mientras que el 42% acudió entre el primer y sexto mes tras el alta. Según un estudio de cohorte prospectivo realizado en California, en pacientes asmáticos mayores de 18 años, la valoración por un especialista en Neumología después de la hospitalización disminuye el riesgo de reingresos posteriores¹¹¹.

El 10,8 % de los pacientes acudieron a urgencias al mes del alta hospitalaria, aumentando ese porcentaje a 13,9% entre el mes y los seis meses. La educación grupal en el manejo de asma podría ayudar a disminuir estas cifras según se ha visto en anteriores estudios¹¹².

No analizamos los factores relacionados con la mortalidad dado que ningún paciente falleció durante el ingreso hospitalario ni en los seis meses después. Estudios previos muestran una mortalidad menor al 1% durante el ingreso hospitalario por exacerbación asmática, siendo mayor en los pacientes de mayor edad y con uso de ventilación mecánica¹¹³.

6.4 Factores relacionados con una mayor probabilidad de reingresos hospitalarios por exacerbación de asma.

De todos los pacientes estudiados, el 11,4% reingresaron en los seis meses posteriores al alta hospitalaria. En concreto, un 7,6% de los pacientes reingresaron dentro del primer mes. Este porcentaje es discretamente superior al observado en otro estudio de cohortes retrospectivo realizado en EEUU entre el año 2005 y el 2011, que mostraba un 4% de reingresos¹¹⁴.

Entre el mes y los seis meses después al alta hospitalaria el porcentaje de reingresos ascendió a 11,8% en nuestro estudio. Existe mucha heterogeneidad en los trabajos publicados, ya que algunos consideran reingresos precoces aquellos que se producen en las dos semanas siguientes al alta hospitalaria⁶³ y en otros hasta un mes. En un estudio realizado en el año 1995, Ashton et al relacionaron el reingreso precoz, dentro de las dos semanas posteriores al alta hospitalaria, con una menor calidad de atención hospitalaria¹¹⁵.

En nuestro estudio, analizamos las características de los pacientes que reingresaron dentro de los seis meses posteriores al alta hospitalaria, con objetivo de identificar factores de riesgo. Los pacientes que reingresaron tenían una edad mayor comparado con los que no reingresaron, de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, en el análisis multivalente la edad no se asoció de forma independiente con un aumento del riesgo de reingreso.

En la literatura existen resultados controvertidos. Por un lado, en un estudio retrospectivo realizado en EEUU se muestra una mayor tasa de reingreso en pacientes asmáticos de mayor edad, probablemente en relación con mayor comorbilidad¹¹⁴. Sin embargo, en otro

estudio realizado en Massachusetts no se encontró una relación significativa entre los reingresos hospitalarios y la edad de los pacientes asmáticos⁶².

La mayoría de los pacientes que reingresaron en nuestro estudio fueron mujeres (71,4%). Salamzadeh et al¹¹⁶ realizaron un estudio observacional retrospectivo y mostraron, tras el un análisis multivariante, que el riesgo de reingresos es mayor también en el sexo femenino¹¹⁶. Sin embargo, en un estudio publicado recientemente por Buja et al¹², el hecho de ser varón fue un factor de riesgo de reingreso en algunas enfermedades respiratorias entre las que se encuentra, además de la EPOC, el asma bronquial.

No encontramos diferencias significativas en nuestro estudio en el IMC en los pacientes que reingresaron, y su valor medio fue similar en ambos grupos clasificándose dentro de la categoría de sobrepeso. Estos resultados son similares a los presentados en un estudio reciente, en el que no se observa relación entre la obesidad y las exacerbaciones por asma bronquial¹¹⁷. Sin embargo, en otros estudios se han descrito resultados opuestos, identificando al asma bronquial como un factor favorecedor de exacerbaciones e ingresos¹¹⁸. Debemos tener en cuenta que estas variaciones pueden también deberse a las diferencias en los métodos empleados o a las comorbilidades analizadas en los distintos estudios y que pueden influir en los resultados.

En lo que respecta al hábito tabáquico, no encontramos diferencias significativas en nuestro estudio en los pacientes que reingresaron. El porcentaje de exfumadores y fumadores activos fue similar en ambos grupos. Aunque la mayoría de los estudios que relacionan el tabaquismo con las infecciones respiratorias se han realizado en la EPOC, es bien conocido desde hace años el aumento de la prevalencia de algunas infecciones respiratorias en los fumadores, como el virus de la gripe¹¹⁹.

En relación a las pruebas de función pulmonar, no evidenciamos diferencias significativas en los valores de la espirometría registrados en el año previo. Sin embargo, cabe destacar una disminución del valor de FEV₁/FVC en los pacientes que reingresaron comparado con los que no lo hicieron (66,09±16,86 vs 68,28±12,37).

No encontramos diferencias en el valor del FEV₁ ni de la FVC. Sin embargo, algunos estudios muestran la relación entre un valor de FEV₁ disminuido y el aumento de las exacerbaciones, sobre todo si su valor es menor al 60%¹²⁰. De hecho, la disminución de la función pulmonar se ha identificado como un factor de riesgo independiente de reingreso dentro de las primeras dos semanas tras el alta hospitalaria⁶³.

Van der Merwe et al¹²¹ mostraron, en los pacientes que padecían una exacerbación asmática grave con riesgo vital, una disminución tanto del FEV₁ como de la relación FEV₁/FVC registrados antes del ingreso hospitalario. Esto podría indicar una mayor probabilidad de ingreso de los pacientes con asma grave o con un mal control de esta enfermedad.

No encontramos diferencias significativas en el valor medio de eosinófilos registrado a la llegada a urgencias en los pacientes que reingresaron. González-Barcala et al. realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de España y concluyeron que un valor de eosinófilos de ≥ 300 cel/ μ L se asociaba con una disminución de los reingresos¹²². Sin embargo, en otro estudio que toma de referencia el recuento de eosinófilos en sangre el año previo a la hospitalización, se mostraba cómo un valor elevado estaba relacionado con un mayor riesgo de reingreso en el año siguiente¹²³.

En relación al uso de recursos, los pacientes con reingreso dentro de los seis meses posteriores al alta hospitalaria presentaron mayor consumo de recursos sanitarios en el año previo de forma significativa, salvo las visitas a neumología en el año previo, que

fueron similares en ambos grupos. Además, presentaron más ingresos en UCI y más episodios de uso de ventilación mecánica en el año anterior.

Sin embargo, ni las visitas a urgencias ni los ingresos hospitalarios en el último año se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de reingreso. En contraposición, en otro estudio se ha mostrado un aumento del riesgo de reingresar, después de las dos semanas del alta hospitalaria, en aquellos pacientes que habían tenido algún ingreso hospitalario en el año previo⁶³.

Por otro lado, no se observaron diferencias en relación a las visitas a neumología, siendo similares en los pacientes que reingresaron con respecto a los que no lo hicieron. Sin embargo, en el estudio realizado por Park et al se muestra cómo el seguimiento regular de los pacientes se asocia de forma estadísticamente significativa con un menor riesgo de ingreso por exacerbación asmática.

Varios estudios respaldan un aumento de reingresos por exacerbación asmática en pacientes con asma grave, peor función pulmonar y más comorbilidad^{63,121,124,125}. En relación a esta última, los pacientes que reingresaron tuvieron un índice de Charlson mayor ($1,19 \pm 1,43$ puntos) comparado con los que lo hicieron ($0,65 \pm 1,18$ puntos), sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Además, el valor del índice no se asoció de forma independiente con un aumento de los reingresos hospitalarios. Sin embargo, se han realizado estudios que asocian un mayor grado de comorbilidad de los pacientes, medido con este índice, con un aumento de los reingresos hospitalarios al mes y al año del alta hospitalaria¹³⁸.

Dentro de las variables incluidas en el índice de Charlson, encontramos diferencias significativas en la insuficiencia cardíaca congestiva y en las neoplasias, siendo ambas más frecuentes en los pacientes que reingresaban. Estas comorbilidades se caracterizan

por un elevado consumo de recursos sanitarios. La insuficiencia cardiaca es una de las principales causas de ingreso hospitalario y representa la fase final de varias patologías, aumentando su probabilidad de mortalidad con los años¹³⁴.

En cuanto al resto de comorbilidades analizadas, cabe destacar la mayor presencia de bronquiectasias en los pacientes que reingresaron, comparado con los que no lo hicieron, de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, en el análisis multivariante la presencia de bronquiectasias no se asoció de forma independiente a un aumento de los reingresos hospitalarios. Se ha descrito, en varios estudios, un mayor riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones en pacientes asmáticos con bronquiectasias. Oguzulgen et al¹⁰⁶ realizaron un trabajo retrospectivo y observaron que los pacientes asmáticos con bronquiectasias presentaban una función pulmonar disminuida, medida mediante el porcentaje del FEV₁, mayor gravedad de la enfermedad y un número más elevado de hospitalizaciones por exacerbación de la misma. Resultados similares se han observado en otro estudio retrospectivo que relacionaba la presencia de bronquiectasias en pacientes asmáticos con un mayor número de visitas a urgencias y hospitalizaciones¹⁰⁷.

Algunas de las comorbilidades que fueron más frecuentes en los pacientes que reingresaron, fueron los factores de riesgo cardiovascular, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El 52,4% de los pacientes que reingresaron eran hipertensos, frente al 40,3% que no lo hicieron. En la DM encontramos una situación similar, con mayor prevalencia en los pacientes con reingreso hospitalario (23,8% vs 11,9%). Estos resultados son esperados, teniendo en cuenta su papel en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, que conllevan un importante consumo de recursos sanitarios.

Además, la obesidad y el SAHS también fueron más frecuente en los pacientes que reingresaban. Algo similar se ha descrito previamente por Ten Brike et al, quienes encontraron una asociación entre la presencia de SAHS y un mayor riesgo de exacerbaciones¹³⁰.

Además, el RGE también se ha asociado con una tasa más alta de exacerbaciones¹³⁰, estando en nuestro estudio presente en el 19% de los pacientes que reingresaron, frente a un 8,8% de los que no lo hicieron. De hecho, la presencia de RGE se identifica como un factor desencadenante de asma¹³¹ y la obesidad como un factor de riesgo para padecerlo¹³². Por lo tanto, la obesidad parece ser un componente común, tanto para el SAHS como para el RGE y conlleva un aumento del riesgo de exacerbaciones. Hay que tener en cuenta que muchos pacientes no presentan la sintomatología típica de reflujo. Sin embargo, se ha descrito que en el 80% de los pacientes asmáticos la monitorización del pH durante 24 horas es anormal¹³³. Es importante tener presente estos hallazgos en aquellos pacientes con un asma mal controlado con pobre respuesta al tratamiento inhalador con CI.

La ansiedad y la depresión fueron más frecuentes en los pacientes que reingresaban, aunque las diferencias no fueron significativas, al igual que se ha descrito en anteriores estudios¹³⁰. Este hallazgo puede deberse, no solo a un aumento de los síntomas relacionados con el asma bronquial, sino a la peor adherencia al tratamiento, dado lugar a mayor sintomatología y consumo de recursos sanitarios¹³⁴.

6.5 Diferencias en función del sexo en los pacientes ingresados por asma bronquial

De todos los pacientes incluidos en el estudio, únicamente 43 (23,36%) fueron varones. No encontramos diferencias significativas en la edad media entre los varones y las mujeres hospitalizados por asma bronquial (58,65 años en varones y 61,83 años en mujeres). Es un hecho bien conocido que el tamaño de las vías respiratorias, ajustado por edad, es mayor en los varones que en las mujeres, y que éstas últimas son más susceptibles a desarrollar enfermedades obstructivas¹³⁵.

En nuestro estudio, las mujeres tuvieron un IMC mayor en comparación a los hombres de forma estadísticamente significativa. En un estudio transversal previo se ha observado que la obesidad y el asma se relacionan en las mujeres en la edad adulta, pero no ocurre lo mismo en los varones¹³⁶. Una posible explicación es que la leptina, una hormona derivada de los adipocitos, aumenta con la obesidad y su valor es mayor en las mujeres, comparado con los varones, para cualquier valor de IMC¹³⁷.

En relación al consumo de tabaco, el 53,7% de los varones eran fumadores activos o exfumadores, mientras que en las mujeres el porcentaje fue menor, de tan solo el 37,6%.

Algunos estudios muestran una disminución del valor del FEV₁ en los pacientes asmáticos, fumadores activos o exfumadores que han dejado de fumar en menos de un año, comparado con los nunca han fumado¹³⁸. Además, parece que las mujeres son más susceptibles al efecto del tabaquismo que los varones, presentado una mayor disminución del FEV₁ e hiperreactividad bronquial¹³⁹.

En relación a las pruebas de función pulmonar, el valor de la relación FEV₁/FVC fue menor en los varones en comparación con las mujeres de forma significativa. Este hallazgo es debido probablemente al mayor porcentaje de fumadores activos y

exfumadores en los primeros, así como a una mayor prevalencia de EPOC en el sexo masculino (7% vs 3,5%), pese a tener un menor volumen de pacientes en este grupo. En consonancia con lo anterior, el valor de FEV₁ (%) fue menor en varones, sin que la diferencia fuese significativa.

El recuento de eosinófilos fue mayor en los varones comparado con las mujeres, de forma estadísticamente significativa. Resultados similares se han descrito en un estudio de cohortes retrospectivo en el que se ha observado un valor más elevado en pacientes jóvenes, varones y con menor IMC¹⁴⁰.

En general, los pacientes varones consumieron más recursos sanitarios en comparación a las mujeres en el año previo. La media de visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios por asma bronquial, fue mayor en el sexo masculino, a pesar de que el volumen de pacientes en este grupo fue menor. En este sentido, ya se ha descrito en estudios previos un aumento de consumo de recursos en el sexo masculino, en comparación al femenino, aumentando con la edad y las comorbilidades asociadas¹⁴¹.

Además, los varones precisaron VMNI con mayor frecuencia que las mujeres, de forma estadísticamente significativa, lo que puede ser justificado por el mayor porcentaje de pacientes con EPOC en este grupo. El número de visitas a neumología fue similar en ambos colectivos.

Finalmente, haciendo referencia a las comorbilidades, el índice de Charlson fue mayor en los varones que en las mujeres, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Hallazgos similares se han descrito en un estudio transversal, realizado en pacientes mayores de 65 años en Albacete¹⁴², cuyo objetivo era conocer la comorbilidad y la calidad de vida en ese rango de edad. Entre los resultados se objetivó un mayor porcentaje de varones con un índice de Charlson mayor o igual a 2, en comparación con las mujeres.

Tanto la insuficiencia cardíaca congestiva como el IAM fueron más frecuentes en los varones que en las mujeres, sin que las diferencias fueran significativas. En relación a la insuficiencia cardíaca, la prevalencia es mayor en hombres que en mujeres a edades más tempranas; sin embargo, después de los 80 años se iguala en ambos sexos¹⁴³. Por otro lado, el IAM tiene mayor incidencia y mortalidad en los varones, como ya se ha descrito en estudios clásicos¹⁴⁴.

En nuestro estudio encontramos diferencias significativas en la presencia de neoplasias en los varones, de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, no especificamos el tipo de tumor en cada paciente.

En relación a los factores de riesgo cardiovascular, la DM fue más frecuente en el sexo femenino en comparación con el masculino de forma estadísticamente significativa. Asimismo, encontramos un mayor porcentaje de mujeres hipertensas que de varones con esta enfermedad, de forma estadísticamente significativa. La dislipemia también fue más frecuente en las mujeres, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas.

De todas las comorbilidades analizadas, cabe destacar la mayor prevalencia de rinosinusitis en los varones ya descrita previamente en la literatura¹⁴⁵, así como de poliposis nasal. Ésta última enfermedad es más frecuente en los varones. Sin embargo, parece que las mujeres tienen una mayor probabilidad de presentarla asociada al asma bronquial¹⁴⁶.

Además, en el sexo masculino encontramos una mayor frecuencia de bronquiectasias, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Sin embargo, en un estudio realizado en Italia, la prevalencia fue mayor en las mujeres en varias de las enfermedades respiratorias estudiadas, entre las que se encontraba el asma bronquial¹⁴⁷. En nuestro

estudio podría justificarse el aumento de prevalencia en los varones por la coexistencia de EPOC.

El SAHS fue más frecuente en las mujeres, probablemente en relación con el mayor volumen de pacientes. La prevalencia de este trastorno es mayor en los varones, según se ha demostrado en estudios anteriores, aumentando la prevalencia en las mujeres después de la menopausia. Su presentación clínica es diferente en función del sexo, de forma que las mujeres presentan mayor frecuencia de insomnio, cefalea matutina y depresión¹⁴⁸.

Tanto la ansiedad como la depresión fueron más frecuentes en el sexo femenino. En relación a la primera, algunos estudios muestran una mayor vulnerabilidad de las mujeres a padecer este trastorno, sobre todo cuando se encuentran en edad reproductiva, probablemente debido a las fluctuaciones hormonales que acontecen en este periodo¹⁴⁹.

En cuanto a la depresión, las mujeres tienen mayor riesgo de presentar este trastorno mental en comparación a los varones. Esto puede ser debido a la interacción entre factores genéticos, hormonales y psicosociales¹⁵⁰.

7. CONCLUSIONES

- La mayoría de los pacientes ingresados por asma bronquial en nuestro estudio fueron mujeres de edad adulta y más de la mitad de ellos presentaban sobrepeso u obesidad. Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes hospitalizados por una exacerbación de asma bronquial fueron las enfermedades de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, DM y DL), los trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión), la rinosinusitis, el SAHS y el RGE. La gravedad de la exacerbación fue moderada en la mayoría de los casos y de probable etiología viral. Tanto la radiografía de tórax como el ECG no mostraron alteraciones significativas en más de la mitad de los pacientes.
- Tras el ingreso por exacerbación asmática, un mayor porcentaje de pacientes recibe tratamiento con LABA/CI, siguiendo las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales, siendo la budesonida/formoterol el fármaco más empleado. Además, el tiotropio es el LAMA más utilizado siguiendo las mismas recomendaciones. La mayoría de los pacientes recibían salbutamol a demanda como tratamiento de rescate.
- Los pacientes con asma moderada y grave presentaron una mayor edad, un mayor grado de disminución de la función pulmonar y una mayor comorbilidad (registrada mediante el índice de Charlson), en comparación con los pacientes con asma leve. El consumo de recursos durante el año previo al ingreso hospitalario fue mayor en los pacientes con asma grave.

- La estancia hospitalaria media fue de $6,98 \pm 8,47$ días. Un 7,6% de los pacientes reingresaron al mes del alta hospitalaria, mientras que el 11,8% lo hicieron entre el mes y los seis meses posteriores.
- La mayoría de los pacientes que reingresaron en los seis meses posteriores al alta hospitalaria fueron mujeres. Además, los individuos que reingresaron, en comparación con los que no lo hicieron, tenían más edad, mayor comorbilidad (medido mediante el índice de Charlson) y un consumo más elevado de recursos sanitarios en el año previo.
- En relación con las diferencias entre varones y mujeres hospitalizados por asma bronquial, no encontramos diferencias significativas en la edad, pero sí en el IMC, que fue mayor en el sexo femenino. Los varones presentaron un valor más elevado de eosinófilos, una menor relación FEV_1/FVC , y un mayor consumo de recursos sanitarios en comparación a las mujeres. La HTA, la DM y la depresión fueron más frecuentes en el sexo femenino, mientras que la frecuencia de poliposis nasal fue mayor en el masculino, no detectándose diferencias en el resto de las comorbilidades estudiadas.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability- adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990- 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; 5:691-706.
- 2 Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA Report. Disponible en: <https://ginasthma.org/>.
- 3 Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 2006 Nov 23;355(21):2226-35.
- 4 Barnes KC. Genetics of asthma. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/genetics-of-asthma>
- 5 Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.0. Disponible en: www.gemasma.com.
- 6 Martínez-Moratalla J, Almar E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, Antó JM. Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Grupo Español del Estudio Europeo del. *Arch Bronconeumol*. 1999 May;35(5):223-8.
- 7 Loftus PA, Wise SK. Epidemiology of asthma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Jun;24(3):245-9.
- 8 CIBERES: Centro de investigación biomédica en red de enfermedades respiratorias. Disponible en: <http://www.ciberes.org/>

- 9 Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59:469-78.
- 10 Robbins. *Patología humana*. El Sevier Saunders. 8° Edición.
- 11 Tepper RS, Wise RS, Covar R, Irvin CG, Kerckmar CM, Kraft M et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3 Suppl):S65-87.
- 12 Ramos-Barbón D, Presley JF, Hamid QA, Fixman ED, Martin JG. Antigen-specific CD4+ T cells drive airway smooth muscle remodeling in experimental asthma. *J Clin Invest*. 2005 Jun;115(6):1580-9.
- 13 Graziottin A, Serafini A. Perimenstrual asthma: from pathophysiology to treatment strategies. *Multidiscip Respir Med*. 2016 Aug 1;11:30.
- 14 Arbress SJ, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1139-45.
- 15 Litonjua AA, Weiss ST, Natural history of asthma. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/natural-history-of-asthma>
- 16 Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*. 2004 Dec;126(6):1875-82.
- 17 National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program: expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 425-534.
- 18 Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Cooper S, Burney PG, Tattersfield AE. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability

- measurements for epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Mar;145(3):588-93.
- 19 Kuo CR, Spearsb M, Haughney J, Smithd A, Millere J, Bradshawf T, et al. Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma. *Respiratory Medicine.* 2019; 155: 54-7.
 - 20 Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 89: 23-30.
 - 21 Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003; 24:19-26.
 - 22 Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated. practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100(3 Suppl 3): S1-148.
 - 23 Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1877-87.
 - 24 Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, Lazarus SC et al. Association of inhaled corticosteroids and long acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled persistent asthma: A systematic review and meta analysis. *JAMA* 2018;319-1473-84.
 - 25 Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa G. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001 Aug;18(2):254-61.
 - 26 Documento de consenso asma grave en adultos. *Monografías de Archivos de Bronconeumología.* Volumen 5 Año 2018.

- 27 Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):659-68.
- 28 Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec;132(6):1295-302
- 29 Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70: 897-909.
- 30 Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114(1):40-7.
- 31 López Viña A. Asma grave y resistente al tratamiento: conceptos y realidades. *Arch. Bronconeumol*.2006;42 (Supl.1):20-5.
- 32 Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68(5):569-79.
- 33 Beckett WS, Jacobs DR, Yu X, Iribarren C, Dale Williams O. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 2045-50.
- 34 Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijärvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest*. 2000 Nov;118(5):1315-21.
- 35 Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int*. 2019;68:135-42.

- 36 Sanz Cabrera A, Márquez Pérez FA, Hernández Borge J. Relación entre ansiedad y depresión en pacientes con asma bronquial. *Medicina respiratoria* 2016, 9 (3):61-70.
- 37 Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J et al. . Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 15;173(10):1091-7.
- 38 Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/gastroesophageal-reflux-and-asthma>.
- 39 Skobeloff E.M, Spivey W.H, St Clair S.S and Schoffstall J.M. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 1992 Dec 23-30;268(24):3437-40.
- 40 Woods SE, Sorscher J, King J, Hasselfeld K. Young adults admitted for asthma: does gender influence outcomes? *J Womens Health (Larchmt)*. 2003 Jun;12(5):481-5.
- 41 Hamano N, Terada N, Maesako K, Numata T, Konno A. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy Asthma Proc*. 1998 Sep-Oct;19(5):263-9.
- 42 Britton J, Pavord I , Richards, Knox A, Wisniewski A, Wisniewski A et al. Factors influencing the occurrence of airway hyper-reactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre. *European Respiratory Journal* 1994 7: 881-887.
- 43 Lin J, Xing B, Tang H, Yang L, Yuan Y, Gu Y. Hospitalization Due to Asthma Exacerbation: A China Asthma Research Network (CARN) Retrospective Study in 29 Provinces Across Mainland China. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020 May;12(3):485-95
- 44 Song DJ, Choi SH, Song WJ, Park KH, Jee YK, Cho SH, Lim DH. The Effects of Short-Term and Very Short-Term Particulate Matter Exposure on Asthma-Related

- Hospital Visits: National Health Insurance Data. *Yonsei Med J.* 2019 Oct;60(10):952-59.
- 45 Andriana I, Papaioannou, Konstantinos Kostikas, Petros Bakakos, Anastasia Papaporfyriou, Elissavet Konstantellou, Georgios Hillas et al. Predictors of future exacerbation risk in patients with asthma, *Postgrad Med.* 2016 Sep;128(7):687-92.
- 46 Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2011; 66: 937.
- 47 Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 740-6.
- 48 Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;(3).
- 49 Bahloul M, Chtara K, Gargouri R, Majdoub A, Chaari A, Bouaziz M. Failure of noninvasive ventilation in adult patients with acute asthma exacerbation. *J Thorac Dis.* 2016;8(5):744-747.
- 50 Fernandes AG, Souza-Machado C, Coelho RC, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, Cruz AA. Risk factors for death in patients with severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2014 Jul-Aug;40(4):364-72.
- 51 Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med.* 2007 Aug;101(8):1659-64.
- 52 Bateman ED, Esser D, Chirila C, Fernandez M, Fowler A, Moroni-Zentgraf P et al. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire

- and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):914-22.
- 53 Tapp S, Lasserson TJ, Rowe Bh. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3)
- 54 Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2013(2).
- 55 Puig-Junoy J, Pascual-Argenté N. Costes socioeconómicos del asma en la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá: revisión sistemática [Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union, United States and Canada: A Systematic Review]. *Rev Esp Salud Publica*. 2017 Mar 9;91: e201703025.
- 56 Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio Asmacost). *Arch Bronconeumol*. 2009; 45:481–6.
- 57 Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007 Aug;101(8):1659-64.
- 58 Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):466-71.
- 59 Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006 Jul; 130(1 Suppl):4S-12S.
- 60 Lourido Cebreiro T, Valdés Cuadrado L, González-Barcala FJ. Hospitalizaciones por asma. *Rev Asma*. 2017; 2(3):197-206.
- 61 Kaur BP, Lahewala S, Arora S, Agnihotri K, Panaich SS, Secord E, et al. Asthma: Hospitalization Trends and Predictors of In-Hospital Mortality and Hospitalization Costs in the USA (2001-2010). *Int Arch Allergy Immunol*. 2015; 168:71–8.

- 62 Ash M, Brandt S. Disparities in asthma hospitalization in Massachusetts. *Am J Public Health*. 2006; 96:358–62.
- 63 Gonzalez-Barcala FJ, Aboal J, Valdes L, Carreira JM, Alvarez-Dobaño JM, Puga A et al. Trends in adult asthma hospitalization: gender-age effect. *Multidiscip Respir Med*. 2011 Apr 30;6(2):82-6.
- 64 Rönmark E, Lindberg A, Watson L, Lundbäck B. Outcome and severity of adult onset asthma--report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respir Med*. 2007 Nov;101(11):2370-7.
- 65 Althuis MD, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma*. 1999 May;36(3):257-64.
- 66 Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*, 24 (2004), pp. 822-33.
- 67 Kanemitsu Y, Matsumoto H, Mishima M; KiHAC Respiratory Medicine Group. Factors contributing to an accelerated decline in pulmonary function in asthma. *Allergol Int*. 2014;63:181–8.
- 68 Casciano J, Krishnan J, Small MB, Li C, Dotiwala Z, Martin BC. Progression to Uncontrolled Severe Asthma: A Novel Risk Equation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Jan;23(1):44-50.
- 69 Prosser R, Carleton B, Smith A. The comorbidity burden of treated asthma patient population in British Columbia. *Chronic Dis Can*. 2010; 30:46-55.
- 70 Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol*. 2004; 33: 743-48.
- 71 Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vaasc Biol*. 2015; 35:1520-5.

- 72 Park S, Choi NK, Kim S, Lee CH. The relationship between metabolic syndrome and asthma in the elderly. *Sci Rep*. 2018 Jun 20;8(1):9378.
- 73 Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva: WHO; 2000.
- 74 Castro-Rodríguez J.A. Relación entre obesidad y asma. *Archivos Bronconeumología*. 2007 Marzo;43 (3):171-5.
- 75 Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999 Nov 22;159(21):2582-8.
- 76 Ferguson S, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Consens FB, Chervin RD, Teodorescu M. Factors associated with systemic hypertension in asthma. *Lung*. 2014 Oct;192(5):675-83.
- 77 Dogra S, Ardern CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2007; 44:849–54.
- 78 Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A et al. Prevalencia, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Hipertensión en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol (Ed. Inglés)*. Junio de 2016; 69 (6): 572-8.
- 79 Martínez Moragón E. La comorbilidad en el asma. *Clínicas respiratorias SEPAR*. Monografía 1.
- 80 Ek A, Middelveld RJM, Bertilsson H, Bjerg A, Ekerljung L, Malinowski A, et al. Chronic rhinosinusitis in asthma is a negative predictor of quality of life: results from the Swedish GA(2)LEN survey. *Allergy*. 2013; 68:1314–21.

- 81 Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012; 67:91–8.
- 82 Madama D, Silva A, Matos MJ. Overlap syndrome--Asthma and obstructive sleep apnea. *Rev Port Pneumol*. 2016 Jan-Feb;22(1):6-10.
- 83 Bruno A, Pace E, Cibella F, Chanez P. Body mass index and comorbidities in adult severe asthmatics. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:607192.
- 84 Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, Vigil L; CPASMA Trial Group. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy*. 2017 May;72(5):802-12.
- 85 ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH, Spinhoven P, Bel EH. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Apr;163(5):1093-6.
- 86 Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. *Am J Med*. 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:99S-103S.
- 87 Liang B, Yi Q, Feng Y. Association of gastroesophageal reflux disease with asthma control. *Dis Esophagus*. 2013 Nov-Dec;26(8):794-8.
- 88 Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Smith C, Hoy R, Dabscheck E, Hew M. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology*. 2016 Nov;21(8):1384-90.
- 89 Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, Heaney LG, Brightling CE, Niven R et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype. *Chest* 2013; 143: 406–14.

- 90 Ip M, Lam WK, So SY, Liong E, Chan CY, Tse KM. Analysis of factors associated with bronchial hyperreactivity to methacholine in bronchiectasis. *Lung*. 1991; 169: 43–51.
- 91 Pang J, Chan HS, Sung JY. Prevalence of asthma, atopy, and bronchial hyperreactivity in bronchiectasis: a controlled study. *Thorax*. 1989 Nov;44(11):948-51.
- 92 Bahous J, Cartier A, Pineau L, Bernard C, Ghezzi H, Martin RR, Malo JL. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1984 Jul-Aug;20(4):375-80.
- 93 Padilla A, Oliveira C, Martínez Garcia MA. Asma y bronquiectasias: una relación aún no bien definida. *Rev Asma*. 2016;1(3):82-8
- 94 Serra Batlles J. Analizando la economía, algo está cambiando en el asma. *Arch Bronconeumol*. 2009 Oct;45(10):475-7.
- 95 Papiris S, Kotanidou A, Malagari K, Roussos C. Clinical review: severe asthma. *Crit Care*. 2002.6:30–44.
- 96 Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007;101;1659–64.
- 97 Gibson PC. Monitoring the patient with asthma: an evidence-based approach. *J Allergy Clin Immunol*, 2000;106; 17-26.
- 98 Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T, et al. Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1096-104.

- 99 Sandrock CE, Norris A. Infection in severe asthma exacerbations and critical asthma syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Feb;48(1):104-13.
- 100 Tai E, Read J. Blood-gas tensions in bronchial asthma. *Lancet*. 1967 Mar 25;1(7491):644-6
- 101 Vasileiadis I, Alevrakis E, Ampelioti S, Vagionas D, Rovina N, Koutsoukou A. Acid-Base Disturbances in Patients with Asthma: A Literature Review and Comments on Their Pathophysiology. *J Clin Med*. 2019 Apr 25;8(4):563.
- 102 Findley LJ, Sahn SA. El valor de las radiografías de tórax en el asma aguda en adultos. *Chest* 1981; 80: 535.
- 103 Zieverink SE, Harper AP, Holden RW, Klatter EC, Brittain H. Emergency room radiography of asthma: an efficacy study. *Radiology*. 1982 Oct;145(1):27-9.
- 104 Rebeck AS, Read J. Assessment and management of severe asthma. *Am J Med*. 1971 Dec;51(6):788-98.
- 105 González-Barcala FJ, Calvo-Álvarez U, García-Sanz MT, Bourdin A, Pose-Reino A, Carreira JM et al. Characteristics and prognosis of near-fatal asthma exacerbations. *Am J Med Sci*. 2015; 350:98–102.
- 106 Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Apr 10;319(14):1485-96.
- 107 Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled,

- parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):367-76.
- 108 Matera MG, Belardo C, Rinaldi M, Rinaldi B, Cazzola M. Emerging muscarinic receptor antagonists for the treatment of asthma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020 Jun;25(2):123-30.
- 109 Kerwin E, Pascoe S, Bailes Z, Nathan R, Bernstein D, Dahl R et al. A phase IIb, randomised, parallel-group study: the efficacy, safety and tolerability of once-daily umeclidinium in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. *Respir Res*. 2020 Jun 12;21(1):148.
- 110 Bugalho de Almeida A, Covas A, Prates L, Fragoso E. Asthma hospital admission and mortality in mainland Portugal 2000-2007. *Rev Port Pneumol*. 2009 May-Jun;15(3):367-83.
- 111 Erickson S, Tolstykh I, Selby JV, Mendoza G, Iribarren C, Eisner MD. The impact of allergy and pulmonary specialist care on emergency asthma utilization in a large managed care organization. *Health Serv Res*. 2005 Oct;40(5 Pt 1):1443-65.
- 112 Ali A, Pena SG, Huggins C, Lugo F, Khaja M, Diaz-Fuentes G. Impact of Group Asthma Education on Asthma Control and Emergency Room Visits in an Underserved New York Community. *Can Respir J*. 2019 Oct 1; 2019:5165189.
- 113 Kaur BP, Lahewala S, Arora S, Agnihotri K, Panaich SS, Secord E, Levine D. Asthma: Hospitalization Trends and Predictors of In-Hospital Mortality and Hospitalization Costs in the USA (2001-2010). *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(2):71-8.
- 114 Hasegawa K, Gibo K, Tsugawa Y, Shimada YJ, Camargo CA Jr. Age-Related Differences in the Rate, Timing, and Diagnosis of 30-Day Readmissions in Hospitalized Adults With Asthma Exacerbation. *Chest*. 2016 Apr;149(4):1021-9.

- 115 Ashton CM, Kuykendall DH, Johnson ML, Wray NP, Wu L. The association between the quality of inpatient care and early readmission. *Ann Intern Med.* 1995 Mar 15;122(6):415-21.
- 116 Salamzadeh J, Wong IC, Hosker HS, Chrystyn H. A Cox regression analysis of covariates for asthma hospital readmissions. *J Asthma.* 2003 Sep;40(6):645-52.
- 117 González -Barcala FJ, Nieto-Fontarigo JJ, Lourido-Cebreiro T, et al. Obesity Does Not Increase the Risk of Asthma Readmissions. *J Clin Med.* 2020;9(1):221.
- 118 Neffen H., Chahuàn M., Hernández D.D., Vallejo-Perez E., Bolivar F., Sánchez M.H et al et al. Key factors associated with uncontrolled asthma-the Asthma Control in Latin America Study. *J. Asthma.* 2019:1–10.
- 119 Saldias F, Méndez I, Ramírez D, Diaz O. El riesgo de infecciones respiratorias en el fumador activo y pasivo. *Revista chilena de enfermedades respiratorias,* 2007. 23(3), 179-87.
- 120 Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151:647–55.
- 121 Van der Merwe L, de Klerk A, Kidd M, et al. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in a developing community. *Thorax* 2006; 61:756–60.
- 122 Gonzalez-Barcala FJ, San-Jose ME, Nieto-Fontarigo JJ, Carreira JM, Calvo-Alvarez U, Cruz MJ et al. Association between blood eosinophil count with asthma hospital readmissions. *Eur J Intern Med.* 2018 Jul; 53:34-9.
- 123 Kerkhof M, Tran TN, van den Berge M, et al. Association between blood eosinophil count and risk of readmission for patients with asthma: Historical cohort study. *PLoS One.* 2018;13(7).

- 124 Eisner MD, Boland M, Tolstykh I et al. Intensive care unit admission for asthma: a marker for severe disease. *J Asthma* 2005; 42:315–23.
- 125 Sumino K, O’Brian K, Bartle B, et al. Coexisting chronic conditions associated with mortality and morbidity in adult patients with asthma. *J Asthma* 2014; 51:306–14.
- 126 Libero J, Peiró S, Ordiñana R. Chronic Comorbidity and Outcomes of Hospital Care Length of Stay, Mortality, and Readmission at 30 and 365 Days. *Journal of Clinical epidemiology*. March, 1999. Vol 52, issue 3, p 171-9
- 127 Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of Heart Failure in Spain Over the Last 20 Years. *Revista Española de Cardiología*. Agosto 2013. Vol. 66. Núm. 8. páginas 649-56.
- 128 Oguzulgen IK, Kervan F, Ozis T, Turktas H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J*. 2007 May;100(5):468-71.
- 129 Kang HR, Choi GS, Park SJ, Song YK, Kim JM, Ha J et al. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014 Nov;77(5):209-14.
- 130 ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, Rabe KF, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005; 26:812–8
- 131 Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:34–9.
- 132 Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2340-8.

- 133 Parsons JP, Mastrorarde JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2010 Jan;16(1):60-3.
- 134 Belloch A. Problemas Psicológicos y asma. *Rev Asma.* 2018;3(3):75-81
- 135 Chen Y, Stewart P, Johansen H, McRae L, Taylor G. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *Journal of Clinical Epidemiology,* 2003;56, (2): 180-7.
- 136 Loerbroks A, Apfelbacher CJ, Amelang M, Stürmer T. Obesity and adult asthma: potential effect modification by gender, but not by hay fever. *Ann Epidemiol.* (2008) 18:283–9.
- 137 Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab.* (1997) 82:1293–300.
- 138 Jaakkola JJK, Hernberg S, Lajunen TK, Sripaijboonkij P, Malmberg LP, Jaakkola MS. Smoking and lung function among adults with newly onset asthma. *BMJ Open Respir Res.* 2019 Mar 25;6(1):e000377.
- 139 Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: The female lung. *Pharmacol Res.* 2017 May; 119:384-90.
- 140 Price D. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3:849–58.
- 141 Vela E, Clèries M, Vella VA, Adroher C, García-Altés A. Análisis poblacional del gasto en servicios sanitarios en Cataluña (España): ¿qué y quién consume más recursos?, *Gaceta Sanitaria.* 2019. Vol33, Issue 1, 24-31.

- 142 Hernández Cerón I, Martínez Ruiz M, Sánchez López AB, Reolid Martínez R, Tello Nieves GM^a, Párraga Martínez I. Análisis de la comorbilidad y calidad de vida de pacientes mayores polimedicados. *Rev Clin Med Fam.* 2016 Jun; 9(2): 91-9.
- 143 Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017 Oct-Dec;13(4):216-223.
- 144 Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiology of Cardiovascular Disease in Women. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2006; 59 (3): 264-74.
- 145 Tomás M, Ortega P, Mensa J, García J, Barberán J. Diagnóstico y tratamiento de las rinosinusitis agudas. Segundo consenso. *Rev Esp Quimioter.* 2008 Mar;21(1):45-59.
- 146 Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21 Suppl 1:1-58.
- 147 Aliberti S, Sotgiu G, Lapi F, Gramegna A, Cricelli C, Blasi F. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. *BMC Pulm Med.* 2020 Jan 16;20(1):15.
- 148 Coutinho Costa JE, Machado JN, Braz M, Ramalho P, Teixeira F, Moita J. Obstructive sleep apnea in women: Is it a different disease?, *Pulmonology*, Volume 25, Issue 4, 2019, Pages 255-7.
- 149 Arenas, M. Carmen, & Puigcerver, Araceli. (2009). Diferencias entre hombres y mujeres en los trastornos de ansiedad: una aproximación psicobiológica. *Escritos de Psicología*, 3(1), 20-9.
- 150 Vázquez Machado A. Depression. Gender differences. *Multimed.* 2013; 17(3).

9. ANEXOS

ANEXO 1. Registro de datos del estudio.

1. Características del paciente:

- Número de historial médico.
- Fecha de nacimiento.
- Edad (años).
- Sexo: hombre, mujer.
- Convivencia: vive solo, en familia.
- Tabaco: no fumador, fumador activo, exfumador
- Índice de paquetes de años acumulados.
- Parámetros antropométricos: peso (Kg), tamaño (m), IMC (Kg/m²).
- Pruebas de función pulmonar: a) Espirometría: FEV1, FVC, FEV1 / FVC (basal, post-BD); b) fracción exhalada de óxido nítrico.

2. Características del asma:

- Evolución (años).
- Gravedad (GINA 2019): leve, moderada, grave.
- Alergia: no / sí (especificar).
- Número de visitas a su médico de atención primaria por asma en el año anterior.
- Número de visitas a la consulta de neumología en el año anterior.
- Número de visitas a urgencias hospitalarias en el año anterior.
- Número de ingresos hospitalarios del año anterior.
- Número de ingresos hospitalarios en la UCI en el año anterior.

- Número de episodios con necesidad de ventilación mecánica no invasiva en el año anterior.
- Número de episodios con necesidad de ventilación mecánica invasiva el año anterior.

3. *Tratamiento respiratorio previo al ingreso:*

- Agentes beta-adrenérgicos de acción corta (salbutamol, terbutalina): a demanda, tratamiento regular. Dosis.
- Anticolinérgicos de acción corta (ipratropio): a demanda, tratamiento regular. Dosis.
- Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA): tiotropio, glicopirronio, aclidinio, umeclidinio. Dosis.
- Agentes beta-adrenérgicos de acción prolongada (LABA): salmeterol, formoterol, vilanterol, indacaterol. Dosis.
- Doble broncodilatación: glicopirronio-indacaterol, tiotropio-olodaterol, aclidinio-formoterol, umeclidinio-vilanterol.
- Terapia combinada LABA/corticosteroides inhalados: beclometasona/formoterol, budesonida/formoterol, fluticasona/formoterol, fluticasona / vilanterol. Dosis.
- Terapia triple: vilanterol/umeclidinio/fluticasona, formoterol/glicopirronium /beclometasona.
- Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast). Dosis.
- Teofilina. Dosis.
- Mucolíticos.
- Antioxidantes (N-acetilcisteína).
- Corticosteroides orales: metilprednisolona, prednisona, deflazacort. Dosis.

- Corticosteroides intramusculares: metilprednisolona, prednisona, deflazacor.
Dosis.
- Fármacos ahorradores de corticoides: azitromicina. Dosis.
- Terapias biológicas: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab.
Dosis.
- Termoplastia.
- Oxigenoterapia.
- Ventilación no invasiva domiciliaria.
- Vacuna contra la gripe el año pasado (estacional).
- Vacuna antineumocócica (año).

4. Comorbilidades:

- Índice de comorbilidad de Charlson: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, hemiplejia o paraplejia, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad reumatológica, úlcera péptica, diabetes sin complicaciones crónicas, diabetes con complicaciones crónicas, enfermedad renal, neoplasia maligna incluyendo leucemia y linfoma, tumor sólido metastásico, enfermedad hepática leve, enfermedad hepática moderada o grave, SIDA/VIH.
- Otras comorbilidades: hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción de las cuerdas vocales, rinosinusitis, poliposis nasal, reflujo gastroesofágico, apnea obstructiva del sueño, síndrome de obesidad-hipoventilación, hipertoroidismo, insomnio, ansiedad, depresión, fibromialgia, otros (especificar).
- Tratamiento de comorbilidades: IECAS/ARAII, betabloqueantes, ansiolíticos, antidepresivos, AINEs, otros (especificar).

5. *Características de ingreso hospitalario:*

- Fecha de ingreso.
- Fecha de alta.
- Días de estancia.
- Necesidad de ingreso en UCI: no / sí (días).
- Ingreso en Unidad de Cuidados intermedios: no /sí (días).
- Gravedad de la exacerbación (GINA 2019): leve, moderada, severa.
- Causa exacerbación: infecciosa (bacteriana, viral), no infecciosa (especificar).
- Pruebas complementarias: a) análisis de sangre: hemoglobina, hematocrito, leucocitos (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos), fibrinógeno, proteína C reactiva, procalcitonina, inmunoglobulina E; b) gases en sangre arterial (FiO₂): pH, PaO₂, PaCO₂, bicarbonato, Sat.O₂; c) cultivos de esputo (aislamientos); d) electrocardiograma: normal, crecimiento de cavidades derechas, arritmia, otros; e) radiografía de tórax: normal, signos de atrapamiento de aire, signos de hipertensión pulmonar, otros
- Gasometría arterial al alta (FiO₂): pH. PaO₂, PaCO₂, bicarbonato, Sat.O₂.

6. *Tratamiento de exacerbación:*

- Antibioterapia, corticoides sistémicos, broncodilatadores, otros.

7. *Destino al alta:*

- Centro socio-sanitario, domicilio, éxitus (especificar fecha y causa).

8. *Tratamiento al alta:*

- Agentes beta-adrenérgicos de acción corta (salbutamol, terbutalina): a demanda, tratamiento regular. Dosis.
- Anticolinérgicos de acción corta (ipratropio): a demanda, tratamiento regular. Dosis.

- Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA): tiotropio, glicopirronio, aclidinio, umeclidinio. Dosis.
- Agentes beta-adrenérgicos de acción prolongada (LABA): salmeterol, formoterol, vilanterol, indacaterol. Dosis.
- Doble broncodilatación: glicopirronio-indacaterol, tiotropio-olodaterol, aclidinio-formoterol, umeclidinio-vilanterol.
- Terapia combinada LABA/corticosteroides inhalados: beclometasona/formoterol, budesonida/formoterol, fluticasona/formoterol, fluticasona/vilanterol. Dosis.
- Terapia triple: vilanterol/umeclidinio/fluticasona, formoterol/glicopirronio/beclometasona.
- Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast). Dosis.
- Teofilina. Dosis.
- Mucolíticos.
- Antioxidantes (N-acetilcisteína).
- Corticosteroides orales: metilprednisolona, prednisona, deflazacort. Dosis.
- Corticosteroides intramusculares: metilprednisolona, prednisona, deflazacor. Dosis.
- Fármacos ahorradores de corticoides: azitromicina. Dosis.
- Terapias biológicas: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab. Dosis.
- Termoplastia.
- Oxigenoterapia.
- Ventilación no invasiva domiciliaria.

9. *Seguimiento al mes del alta:*

- Reingreso: no / sí.
- Número de visitas a su médico de atención primaria.
- Número de visitas a la consulta de neumología.
- Número de visitas a urgencias por agudización de asma.
- Número de ingresos hospitalarios por exacerbación aguda (días de hospitalización).
- Número de ingresos hospitalarios en la UCI.
- Número de episodios con necesidad de ventilación mecánica no invasiva.
- Número de episodios con necesidad de ventilación mecánica invasiva.
- Muerte: no / sí (fecha). Causa: respiratoria, cardiológica, otra.