



**Universidad**  
Zaragoza

**ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y ABUSO DE  
TRATAMIENTO DE ALIVIO SINTOMÁTICO EN  
PACIENTES CON AGUDIZACIÓN DE ASMA  
BRONQUIAL.**

*TREATMENT ADHERENCE AND OVERUSE OF RESCUE  
MEDICATION IN PATIENTS WITH ASTHMA EXACERBATIONS.*

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

Autor/es

**Joanna Gaspar Pérez**

Director/es

**Dra. Laura Anoro Abenoza**

**Dra. María Hernández Bonaga**

**Dr. Alfonso Pérez Trullén**

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

2022

# ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	2
MATERIAL Y MÉTODOS.....	2
RESULTADOS.....	2
CONCLUSIÓN.....	2
ABSTRACT .....	3
BACKGROUND .....	3
METHODS.....	3
RESULTS .....	3
CONCLUSIONS .....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS .....	7
RESULTADOS.....	9
<b>Análisis descriptivo</b> .....	9
USO/ABUSO DE SABA .....	10
ADHERENCIA A FORMOTEROL/GCI .....	11
<b>Análisis inferencial</b> .....	12
RELACIÓN ENTRE LAS EXACERBACIONES Y EL TIPO DE TRATAMIENTO DE RESCATE .....	12
RELACIÓN ENTRE LAS EXACERBACIONES Y LA EDAD .....	12
RELACIÓN ENTRE LAS EXACERBACIONES Y EL SEXO .....	12
RELACIÓN ENTRE LAS EXACERBACIONES Y EL ABUSO DE SABA .....	13
RELACIÓN ENTRE EL ABUSO DE SABA Y LA EDAD .....	13
RELACIÓN ENTRE EL ABUSO DE SABA Y EL SEXO.....	14
RELACIÓN ENTRE LAS EXACERBACIONES Y LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA A FORMOTEROL/GCI.....	14
RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y LA EDAD .....	14
RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y EL SEXO.....	15
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIÓN .....	17
BIBLIOGRAFÍA .....	18

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

Clásicamente el tratamiento del asma se basa en distintos fármacos utilizados como tratamiento de mantenimiento y a demanda. En los últimos años sigue en debate la opción de utilizar un solo dispositivo de inhalación con formoterol/GCI para ambas modalidades ya que se ha comprobado que disminuye las consecuencias de la baja adherencia terapéutica y del abuso del tratamiento de rescate, que se han relacionado en múltiples ocasiones con un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal en el que se ha incluido a todo paciente acudido al Servicio de Urgencias del HCU Lozano Blesa por una exacerbación asmática durante el periodo del 1/12/2021 al 31/1/2022 obteniendo un tamaño muestral final de 40 pacientes. Se han recogido las siguientes variables: edad, sexo, número de exacerbaciones asmáticas en el último año divididas en leves y graves, tratamiento de rescate utilizado (SABA vs Formoterol/GCI), número de dispensaciones farmacéuticas de éste, abuso del tratamiento de rescate y adherencia terapéutica

### RESULTADOS

Un 55% de los pacientes estudiados utilizaban SABA como tratamiento de rescate, mientras que un 45% utilizaban formoterol/GCI. Un 72,5% eran mujeres y la edad media era de 47,42 años. Se registraron 60 exacerbaciones en total, un 65% de ellas graves con una media de 1,5 exacerbaciones por paciente. Un 35% no presentó ninguna exacerbación. De los pacientes con SABA, un 36,4% cumplían criterios de abuso. De aquellos con formoterol/GCI un 83,3% lo hacía de mala adherencia terapéutica. No se encontraron diferencias en el número de exacerbaciones entre los pacientes con SABA y aquellos con formoterol/GCI. Sólo se ha encontrado una relación levemente significativa ( $p=0,046$ ) entre el abuso de SABA y el número de exacerbaciones.

### CONCLUSIÓN

El abuso de SABA se ha relacionado con un incremento de las exacerbaciones por mal control de la enfermedad. Son necesarios más estudios que corroboren el papel de las combinaciones de LABA/GCI como tratamiento de rescate en los primeros escalones terapéuticos del asma bronquial.

Palabras clave: Asma; Exacerbaciones; Tratamiento de Rescate; Adherencia terapéutica.

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Classically, asthma treatment is based on different drugs used as controller and reliever therapy. In recent years the option of using a single inhalation device containing formoterol/ICS for both categories has been debated since it has been proven to mitigate the consequences of low adherence and overuse of reliever medication. Both of which have been linked to an increased risk of suffering exacerbations.

### METHODS

This was a descriptive, cross-sectional study in which we included every patient who attended the Emergency Department of the HCU Lozano Blesa because of an asthma exacerbation during the 1/12/2021-31/1/2022 period, obtaining a final sample size of 40 patients. The following variables were obtained: age, sex, number of asthma exacerbations in the last year divided into mild and severe, reliever treatment used (SABA vs Formoterol/ICS), medication dispensing, overuse of rescue medication and medication adherence.

### RESULTS

55% of the studied subjects used SABA as reliever therapy, while the remaining 45% used Formoterol/ICS. 72,5% were female and the mean age was 47.42 years. A total of 60 exacerbations were recorded, 65% of which were severe with an average of 1.5 exacerbations per patient. 35% had no exacerbations at all. Of the patients with SABA, 36.4% met abuse criteria. Of those with formoterol/ICS, 83.3% had poor adherence. Hypothesis testing between the different variables found no difference in the number of exacerbations between patients on SABA and those on formoterol/GCI. Only a slightly significant relationship ( $p=0.046$ ) was found between SABA abuse and the number of exacerbations.

### CONCLUSIONS

SABA abuse has been associated with an increase in exacerbations due to poor disease control. Further studies are needed to corroborate the role of LABA/ICS combinations used as rescue therapy in the early stages of bronchial asthma

Key words: Asthma; Exacerbations; Rescue therapy; Treatment adherence.

## INTRODUCCIÓN

Clásicamente, el asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por acción medicamentosa o espontáneamente (1).

Es una de las patologías crónicas más comunes, y su prevalencia, notablemente variable en las distintas partes del mundo, ha aumentado en los últimos años. Por el contrario, la mortalidad ha disminuido de forma considerable (1,2). A pesar de esto, hay estudios que revelan la existencia de un mal control de la enfermedad en más de un 50% de los pacientes con asma (3). Este mal control se caracteriza, de acuerdo a la “Guía Española para el Manejo de Asma” (GEMA), por la presencia de tres o más de las siguientes características: más de dos días al mes de síntomas diurnos, cualquier limitación de la actividad, cualquier síntoma nocturno, más de dos días al mes con necesidad de medicación de rescate, una función pulmonar fuera de los valores de referencia o la presencia de una o más exacerbaciones al año (1).

Entre los principales factores de riesgo para sufrir exacerbaciones se encuentran tanto la no utilización de glucocorticoides inhalados (GCI) como el uso excesivo de la medicación de rescate (1).

El tratamiento farmacológico del asma se basa en el uso de una serie de fármacos de control o mantenimiento administrados de forma continua como los GCI, los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada (LABA), el tiotropio y los anticuerpos monoclonales. Por otro lado, tenemos los fármacos de alivio o rescate que se utilizan a demanda cuando el paciente lo requiere. En este grupo tenemos fármacos como los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA), los anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipratropio) y combinaciones como formoterol/budesónida, formoterol/beclometasona o salbutamol/beclometasona (1).

Todos estos fármacos se utilizan a distintas dosis y en distintas combinaciones en los seis escalones terapéuticos expuestos en la [Imagen 1](#) sacada de la GEMA. El paso de un escalón a otro se realiza según el grado de control de la enfermedad que se evalúa mediante visitas médicas continuadas (1).

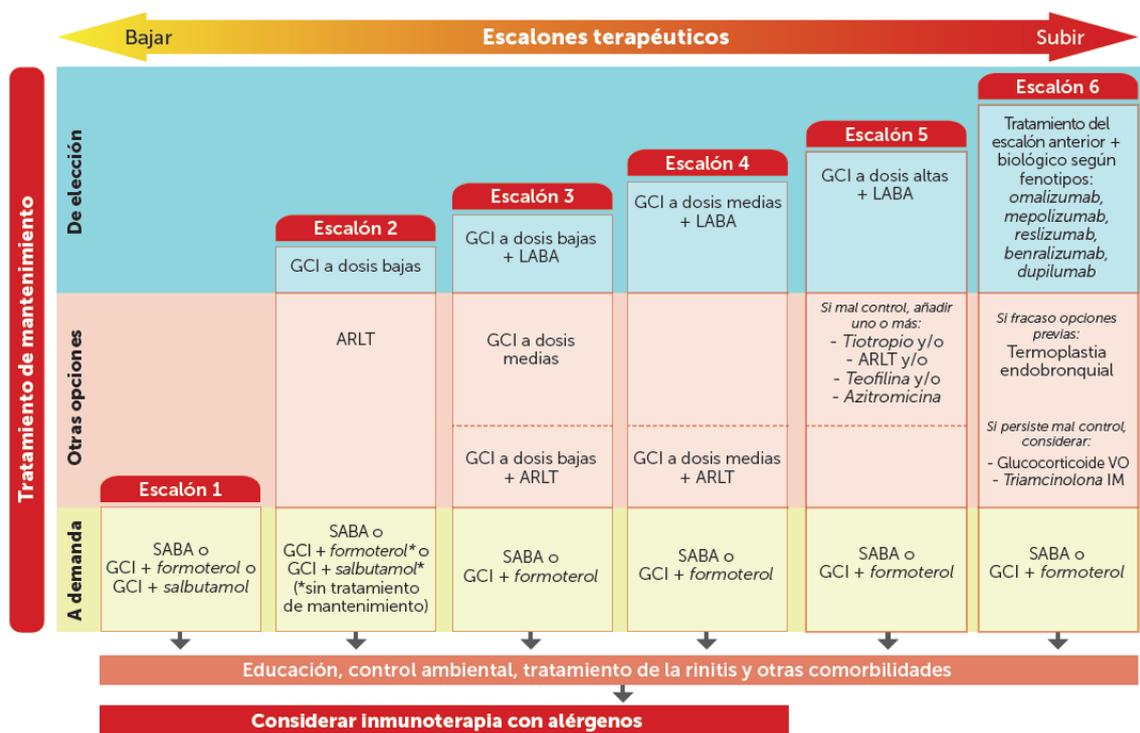


IMAGEN 1. Escalones terapéuticos en el tratamiento de asma. GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA5.1)

Los GCI han demostrado en numerosos estudios mejorar los síntomas de asma y reducir su morbilidad y mortalidad (2), debido a esto, las guías de práctica clínica recomiendan su uso como terapia de mantenimiento para el tratamiento del asma (1,4,5). Por el contrario, los SABA se usan como tratamiento de rescate ya que proporcionan alivio sintomático. Sin embargo, no actúan sobre el proceso inflamatorio. Estos fármacos se han usado como marcadores del riesgo de sufrir exacerbaciones, dado que una mayor utilización refleja un mal control de la enfermedad (6,7). Además, su abuso se ha relacionado en varios estudios con un mayor riesgo de exacerbaciones (8,9).

Varios estudios han puesto en evidencia que, ante un empeoramiento sintomático, muchos pacientes tienden a incrementar el uso de SABA dado que producen alivio inmediato de la sintomatología, abandonando el tratamiento de base inhalado (3,9-11). Un estudio realizado en Canadá entre 2002 y 2013 encontró que las prescripciones inapropiadas o excesivas de SABA disminuyeron considerablemente en este periodo, lo que se atribuye, en parte, a la creciente evidencia del riesgo que suponen y a los consiguientes cambios en las guías (4,12).

Un aspecto muy interesante de este cambio en las recomendaciones del manejo del asma respecto al uso de SABA se encuentra en el primer escalón del tratamiento de la enfermedad. La actualización de 2021 de la guía de práctica clínica de la "Global Initiative for Asthma"

(GINA) ya no recomienda el uso de SABA a demanda en monoterapia en este escalón terapéutico (4). En su lugar se recomienda una combinación de un LABA de acción rápida como es el Formoterol con un GCI a dosis bajas utilizada a demanda si se requiere alivio sintomático o previa al ejercicio si es necesario (4). Estas combinaciones ya se recomendaban en versiones anteriores en escalones superiores utilizados tanto como tratamiento de mantenimiento como de rescate (1,4). Al uso de un solo dispositivo de inhalación con dicha combinación de fármacos para ambas modalidades de tratamiento se le denomina terapia MART (1). En cuanto al primer escalón terapéutico, tanto la GEMA, en su actualización de 2021 como la “*British guideline on the management of asthma*” (guía SIGN), siguen recomendando la utilización de SABA exclusivamente a demanda, aunque la GEMA también menciona como opción alternativa el uso de combinaciones de Formoterol/GCI introducido por la GINA (1,5).

La GINA (4) basa sus recomendaciones, además de en la evidencia de los posibles efectos adversos de la monoterapia con SABA y, especialmente de su abuso, en diversos puntos. Se exponen algunos de los más destacados a continuación:

- Los pacientes con síntomas infrecuentes pueden padecer exacerbaciones severas
- Existe una falta de evidencia sobre la seguridad y la eficacia del uso de SABA en monoterapia.
- La recomendación de este tratamiento en las primeras fases de la enfermedad resulta potencialmente contradictoria en la educación del asma ya que cuando la enfermedad se encuentra mal controlada y se avanza al siguiente escalón se le pauta al paciente una terapia de mantenimiento con GCI incluso en ausencia de síntomas para reducir la necesidad del tratamiento de rescate, que es el que produce alivio sintomático y que, desde el punto de vista del paciente, es el que le ayuda a controlar la enfermedad.

Este último punto es particularmente relevante porque se considera como la razón principal tras la baja tasa de adherencia al tratamiento de mantenimiento que presentan muchos pacientes con asma (3).

Ante estas recomendaciones se ha puesto de manifiesto la controversia que existe en el tratamiento de los escalones más leves del asma bronquial y la GEMA ha decidido añadir la opción presentada por la GINA en este primer escalón, pero manteniendo además el SABA en monoterapia ya que no considera suficiente la evidencia disponible (13). Además, cabe mencionar que en la ficha técnica de dichos fármacos no está considerada esta indicación y que no se han realizado estudios analizando su coste-beneficio (1).

En el presente estudio se pretende describir al tipo de paciente que acude al Servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa por una exacerbación asmática para estudiar el tratamiento de rescate que utiliza (SABA o combinación de Formoterol/GCI) y si existe o no relación entre el tratamiento utilizado y el número de exacerbaciones presentadas durante un año. Además, se pretende estudiar si existe o no abuso de SABA en los pacientes que lo utilizan como tratamiento de rescate y si hay relación entre dicho abuso y el número de exacerbaciones. De igual manera, se pretende analizar a los pacientes tratados con una combinación de Formoterol/GCI. Sin embargo, ya que dicho tratamiento se utiliza también como terapia de mantenimiento se persigue analizar la existencia o no de adherencia éste y su posible relación con las exacerbaciones.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal llevado a cabo en el Servicio de Neumología del Hospital Clínico Lozano Blesa en el periodo de febrero a mayo de 2022 como Trabajo de Fin de Grado (TFG) para la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

Para su realización se ha llevado a cabo un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. En él se ha incluido a todo paciente que fue atendido en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico Lozano Blesa por una exacerbación asmática durante el periodo del 1/12/2021 al 31/1/2022. De esta manera se ha obtenido un tamaño muestral inicial de 51 pacientes. De entre estos sujetos se decidió excluir a aquellos que no se encontraban todavía diagnosticados de asma o que no tomaban ningún tratamiento para dicha patología previo al episodio. Además, se excluyó a un paciente que se encontraba haciendo uso de bromuro de tiotropio como terapia de rescate dado que este fármaco sólo está indicado como tratamiento de mantenimiento de segunda línea en el 4º-5º escalón de la GEMA(1), obteniendo así un tamaño muestral final de 40 sujetos.

Utilizando la Historia Clínica Electrónica y la Receta Electrónica se recogieron datos atendiendo al periodo del 1/1/21 al 31/12/21 correspondientes a las variables expuestas a continuación; edad, sexo, número de exacerbaciones asmáticas durante este periodo divididas en leves (atendidas en Atención Primaria) y graves (atendidas en el Servicio de Urgencias), tratamiento de rescate utilizado (SABA vs Formoterol/GCI), número de dispensaciones administradas en farmacia de éste, abuso del tratamiento de rescate y adherencia terapéutica, medida por el número de dispensaciones administradas en farmacia, en caso de utilizarse también como terapia de mantenimiento.

Para establecer si existía o no abuso del tratamiento de rescate se revisó la GEMA que considera un uso excesivo de la medicación de rescate a una cantidad de  $\geq 3$  dispositivos de inhalación al año (1). En el caso de los SABA fue sencillo de evaluar mediante el registro del número de dispensaciones de dicho tratamiento en el periodo a estudio recogidas en la receta electrónica.

Por el contrario, para las combinaciones de Formoterol/GCI la evaluación del abuso es algo más compleja ya que estos fármacos se utilizan en muchas ocasiones tanto de terapia de mantenimiento como de rescate. Además, todos los pacientes estudiados tenían pautado dicho tratamiento de esta manera. Adicionalmente, la GINA sostiene que no se debe considerar la frecuencia del uso de estos inhaladores como alivio sintomático para evaluar el control de la enfermedad (4). Cabe destacar que hasta la fecha no se contempla el abuso de Formoterol/GCI, como medirlo ni sus posibles consecuencias. Sin embargo, lo que sí resulta interesante evaluar en este grupo es la adherencia terapéutica, ya que es otro de los factores relacionados con el riesgo de sufrir exacerbaciones asmáticas. Para ello se ha utilizado también el número de dispensaciones. A la hora de establecer el punto de corte para determinar si existía o no adherencia se tuvo en cuenta el hecho de que, en general, estos inhaladores contienen 120 dosis y que se recomiendan 2 inhalaciones diarias, por lo que se consideraría una cantidad de  $<7$  dispensaciones farmacéuticas de dispositivos anuales como marcador de falta de adherencia terapéutica al tratamiento de mantenimiento.

Los datos fueron recogidos utilizando Microsoft Excel y su análisis estadístico se llevó a cabo mediante SPSS-28. Tras la codificación variables se ha realizado el análisis descriptivo e inferencial de los datos. En primer lugar, se realizó el análisis descriptivo de todas las variables estudiadas mediante el análisis de frecuencias en las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Además, en las variables cuantitativas se estudió si cumplían una distribución normal con la prueba de Shapiro-Wilk ya que se trata de un tamaño muestral de  $n < 50$ . El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la U de Mann-Whitney, Rho de Spearman y el Test exacto de Fisher para las comparaciones entre variables. Se han utilizado estas pruebas de contraste de hipótesis debido al tamaño muestral y a que la mayoría de las variables cuantitativas estudiadas no seguían una distribución normal. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$  en todos los análisis realizados.

Al tratarse de un estudio en el que se recogen datos procedentes de la Historia Clínica Electrónica de los sujetos participantes para su realización se ha requerido la aprobación

del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA). Su dictamen favorable fue emitido en la reunión del 3 de mayo de 2022 ([Anexo 1](#)).

## RESULTADOS

### Análisis descriptivo

De los 40 pacientes estudiados, 22 (55%) utilizaba un SABA como tratamiento de rescate, mientras que 18 (45%) hacía uso de un inhalador con Formoterol/GCI ([Figura 1](#)).

29 de ellos (72,5%) eran mujeres y 11 (27,5%) eran hombres. La edad media era de  $47,42 \pm 21,11$  años. Al realizar la prueba de Shapiro-Wilk la edad fue la única variable cuantitativa que cumplía condiciones de normalidad,  $p=0,37$  ( $p>0,05$ ).

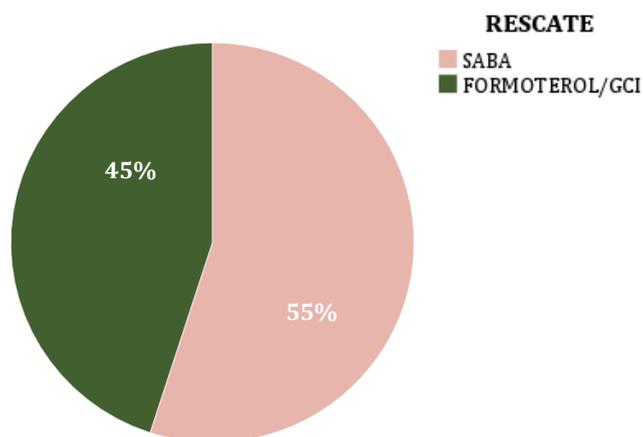


FIGURA 1. Tratamiento de rescate utilizado

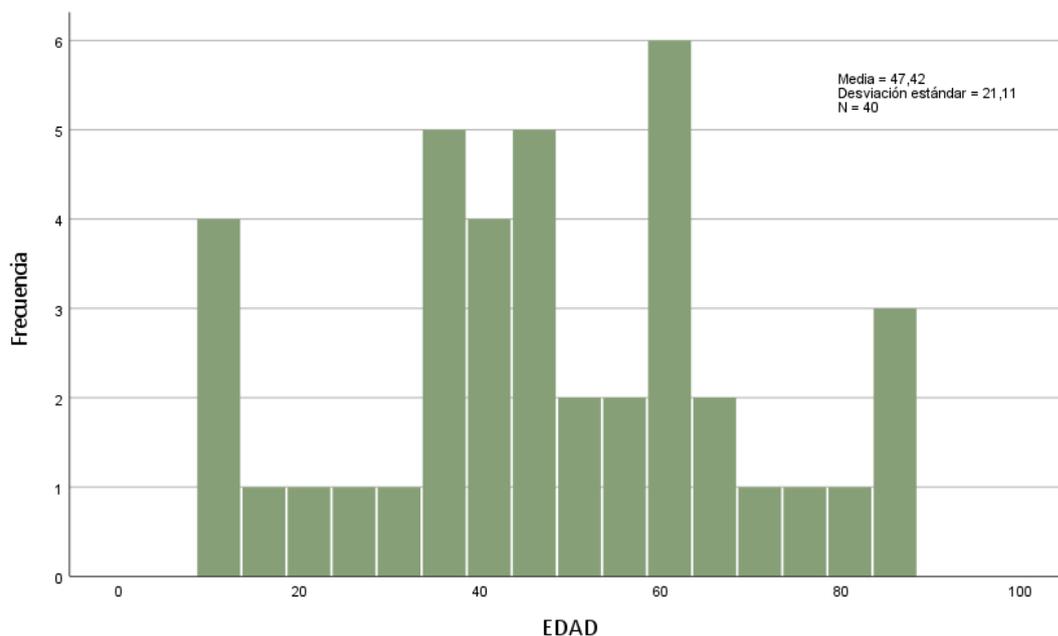


FIGURA 2. Histograma de la distribución por edades.

En total se registraron 60 exacerbaciones con una media de  $1,5 (\pm 1,24)$  por paciente en el año estudiado. Como podemos observar en la [Figura 3](#), la mayor parte de los pacientes (35%) no presentaron ninguna exacerbación asmática en este periodo. En cuanto a los que

sí lo hicieron, mayoría presentaron 2 y 3 exacerbaciones (57,5%). Sólo un pequeño porcentaje (7,5%) presentó 1 o 4 exacerbaciones.

De las 60 exacerbaciones registradas, 39 (65%) fueron graves y 21 (35%) fueron leves.

Se registraron un total de 119 dispensaciones de dispositivos de inhalación con una media de  $2,97 \pm 3,55$  inhaladores por paciente.

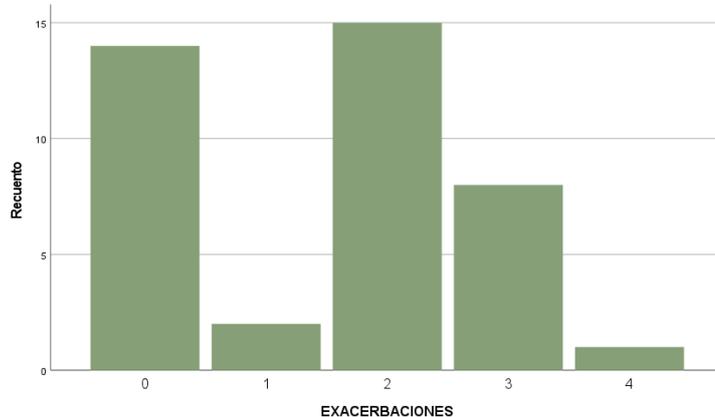


FIGURA 3. Distribución del número de exacerbaciones.

### USO/ABUSO DE SABA

Un 59,1% de mujeres frente a un 40,9% de hombres utilizaban un SABA como tratamiento de rescate. La edad media de los sujetos estudiados fue de  $44,32 \pm 23,14$  años y la edad seguía una distribución normal,  $p=0,35$  ( $p>0,05$ ).

Del total de 60 exacerbaciones y 119 dispensaciones de dispositivos de inhalación registradas, 34 exacerbaciones (56,67%) y 59 dispensaciones (49,58%) correspondían a los sujetos de este grupo.

Para analizar el abuso de tratamiento se han tenido en cuenta los criterios descritos en el apartado anterior. De los 22 pacientes en dicho grupo, 8 (36,4%) cumplían criterios de abuso de tratamiento con 3 o más dispensaciones de SABA en un año (Figura 4).

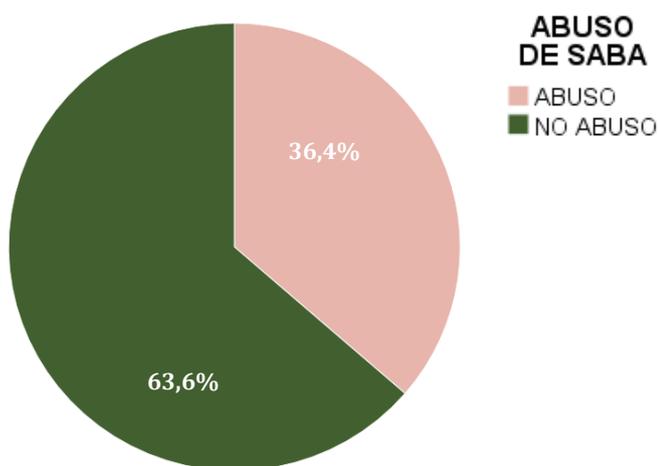


FIGURA 4. Abuso de SABA

## ADHERENCIA A FORMOTEROL/GCI

En el grupo de pacientes tratados con Formoterol/GCI como tratamiento de rescate se encontró un 88,9% de mujeres, frente a un 11,1% de hombres. La edad media de los sujetos estudiados fue de  $51,22 \pm 18,245$  años. Esta variable seguía una distribución normal,  $p=0,66$  ( $p>0,05$ ).

Del total de 60 exacerbaciones y 119 dispensaciones de inhaladores registradas, 26 exacerbaciones (43,33%) y 60 dispensaciones (50,42%) correspondían a los sujetos de este grupo.

Para analizar la adherencia terapéutica de dichos sujetos se tuvieron en cuenta los criterios expuestos en el apartado anterior. De los 18 pacientes en este grupo 15 (83,3%) no cumplían criterios de correcta adherencia terapéutica. (Figura 5)

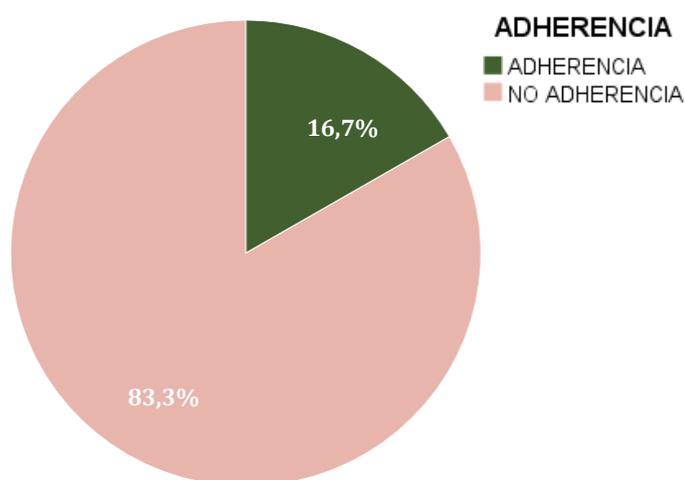


FIGURA 5. Adherencia terapéutica.

En la [Tabla 1](#) podemos observar un resumen de los datos expuestos en este apartado.

VARIABLE	TOTAL	SABA	FORMOTEROL/GCI
<b>PACIENTES N (%)</b>	40 (100%)	22 (55%)	18 (45%)
<b>SEXO - MUJERES, N (%)</b>	29 (72,5%)	13 (59,1%)	16 (89,9%)
<b>EDAD</b>	47,42±21,11 (11-87)	44,32±23,14 (11-87)	51,22±18,25 (18-86)
<b>EXACERBACIONES</b>	1,5±1,24 (0-4)	1,55±1,26 (0-4)	1,44±1,25 (0-3)
<b>LEVES</b>	0,52±0,68 (0-2)	0,64±0,79 (0-2)	0,61±0,70 (0-2)
<b>GRAVES</b>	0,97±0,89 (0-3)	0,91±0,92 (0-3)	0,83±0,86 (0-3)
<b>DISPENSACIONES</b>	2,97±3,56 (0-16)	2,68±2,67 (0-10)	3,33±4,39 (0-16)
<b>ABUSO - N (%)</b>	-	8 (36,4%)	-
<b>MALA ADHERENCIA - N(%)</b>	-	-	15 (83,3%)

Los datos se expresan como media ± DE (rango) a no ser que se indique lo contrario. SABA: (agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta), GCI: (glucocorticoides inhalados).

## Análisis inferencial

### RELACIÓN ENTRE LAS EXACERBACIONES Y EL TIPO DE TRATAMIENTO DE RESCATE

Se ha analizado la relación entre el tipo de tratamiento de rescate, SABA o Formoterol/GCI que utilizaban los sujetos estudiados y el número de exacerbaciones asmáticas sufridas por éstos en el último año sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en el número de exacerbaciones entre ambos grupos. Como podemos observar en la [Tabla 2](#)  $p > 0,05$ .

Estadísticos de prueba	
EXACERBACIONES	
U de Mann-Whitney	191,500
W de Wilcoxon	362,500
Z	-,187
Sig. asin. (bilateral)	,852

TABLA 2. Prueba de Mann-Whitney para el análisis de la relación entre el número de exacerbaciones y el tipo de tratamiento de rescate.

### RELACIÓN ENTRE LAS EXACERBACIONES Y LA EDAD

Al estudiar la posible relación entre el número de exacerbaciones y la edad de los sujetos estudiados, como se observa en la [Tabla 3](#), no se ha encontrado una correlación significativa entre ambas variables.

Correlaciones				
			EDAD	EXACERBACIONES
Rho de Spearman	EDAD	Coefficiente de correlación	1,000	-,114
		Sig. (bilateral)	.	,483
		N	40	40
	EXACERBACIONES	Coefficiente de correlación	-,114	1,000
		Sig. (bilateral)	,483	.
		N	40	40

TABLA 3. Prueba de Rho de Spearman para el análisis de la correlación entre el número de exacerbaciones y la edad.

### RELACIÓN ENTRE LAS EXACERBACIONES Y EL SEXO

Al analizar la posible existencia de asociación entre el número de exacerbaciones y el sexo de los pacientes, como se observa en la [Tabla 4](#), no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Estadísticos de prueba	
EXACERBACIONES	
U de Mann-Whitney	148,000
W de Wilcoxon	583,000
Z	-,368
Sig. asin. (bilateral)	,713

TABLA 4. Prueba de Mann-Whitney para el análisis de la relación entre el número de exacerbaciones y el sexo.

## RELACIÓN ENTRE LAS EXACERBACIONES Y EL ABUSO DE SABA

En el grupo de los pacientes con SABA como tratamiento de rescate se ha analizado la relación entre el número de exacerbaciones y la existencia o no de abuso de dicho tratamiento. Al realizar el análisis estadístico se puede observar en la [Tabla 5](#) que  $p=0,046$  ( $p<0,05$ ) por lo que existe relación entre el abuso de SABA y un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones.

Estadísticos de prueba	
EXACERBACIONES	
U de Mann-Whitney	28,000
W de Wilcoxon	133,000
Z	-1,998
Sig. asin. (bilateral)	,046

TABLA 5. Prueba de Mann-Whitney para el análisis de la relación entre el número de exacerbaciones y el abuso de SABA.

## RELACIÓN ENTRE EL ABUSO DE SABA Y LA EDAD

Se ha estudiado también, en el grupo de los pacientes con SABA como tratamiento de rescate, si existía alguna relación entre el abuso de éstos y la edad y sexo de los pacientes.

En cuanto a la relación entre el abuso de SABA y la edad, observamos en la [Tabla 6](#) que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes y el abuso de SABA ( $p>0,05$ ).

Estadísticos de prueba <sup>a</sup>	
EDAD	
U de Mann-Whitney	51,500
W de Wilcoxon	156,500
Z	-,307
Sig. asin. (bilateral)	,759

TABLA 6. Prueba de Mann-Whitney para el análisis de la relación entre el abuso de SABA y la edad.

## RELACIÓN ENTRE EL ABUSO DE SABA Y EL SEXO

Si analizamos la relación entre el abuso de SABA y el sexo, podemos observar en la [Tabla 7](#) que  $p > 0,05$  por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al abuso de SABA según el sexo.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,060 <sup>a</sup>	1	,806		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,061	1	,805		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,584
Asociación lineal por lineal	,058	1	,810		
N de casos válidos	22				
a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,27.					

TABLA 7. Test exacto de Fisher para el análisis de la relación entre el abuso de SABA y el sexo.

## RELACIÓN ENTRE LAS EXACERBACIONES Y LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA A FORMOTEROL/GCI

En el grupo de los pacientes con Formoterol/GCI como tratamiento de rescate se ha estudiado, también, su grado de adherencia a dicho tratamiento utilizado como terapia de mantenimiento y la posible relación con el número de exacerbaciones. Como se puede observar en la [Tabla 8](#)  $p > 0,05$  por lo que no se detectan diferencias estadísticamente significativas en el número de exacerbaciones según el grado de adherencia terapéutica.

Estadísticos de prueba	
	EXACERBACIONES
U de Mann-Whitney	20,000
W de Wilcoxon	26,000
Z	-,317
Sig. asin. (bilateral)	,751

TABLA 8. Prueba de Mann-Whitney para el análisis de la relación entre el número de exacerbaciones y la adherencia terapéutica.

## RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y LA EDAD

Se ha estudiado también, en el grupo de los pacientes con Formoterol/GCI como tratamiento de rescate, si existía alguna relación entre la adherencia terapéutica a dicho tratamiento y la edad y sexo de los pacientes.

En cuanto a la relación entre la adherencia al Formoterol/GCI y la edad, podemos observar en la [Tabla 9](#) que  $p > 0,05$  por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes y el abuso de SABA.

Estadísticos de prueba <sup>a</sup>	
	EDAD
U de Mann-Whitney	6,500
W de Wilcoxon	126,500
Z	-1,901
Sig. asin. (bilateral)	,057

TABLA 9. Prueba de Mann-Whitney para el análisis de la relación entre la adherencia terapéutica y la edad.

## RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y EL SEXO

Si analizamos la relación entre la adherencia terapéutica y el sexo podemos observar en la [Tabla 10](#) que  $p > 0,05$  por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas en la adherencia terapéutica de los sujetos estudiados según el sexo.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,450 <sup>a</sup>	1	,502		
Corrección de continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,778	1	,378		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,686
Asociación lineal por lineal	,425	1	,514		
N de casos válidos	18				
a. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,33.					

TABLA 10. Test exacto de Fisher para el análisis de la relación entre la adherencia terapéutica y el sexo.

## DISCUSIÓN

Si bien es cierto que no se ha encontrado una relación significativa entre el uso de SABA vs Formoterol/GCI y el número de exacerbaciones, esto se debe probablemente al reducido tamaño de muestra con el que se ha trabajado, lo que dificulta la obtención de resultados significativos. Existe gran cantidad de evidencia en cuanto al uso de Formoterol/GCI como

tratamiento tanto de mantenimiento como de rescate (14–21) y hace años que se encuentra indicado en las guías de práctica clínica para el asma persistente (1,4,5). El estudio de su utilización en el asma intermitente exclusivamente como tratamiento a demanda es más reciente.

Dos ensayos clínicos, el SYGMA1 y el Novel START han comparado el riesgo de sufrir exacerbaciones asmáticas en pacientes con asma leve en tratamiento con SABA a demanda, budesónida de mantenimiento + SABA a demanda y formoterol/budesónida a demanda (8,22). En ambos se demostró una reducción de un 64% y de un 60%, respectivamente, del riesgo de sufrir exacerbaciones severas en el grupo de formoterol/budesónida frente al grupo de SABA a demanda. En ambos estudios esto se atribuye a la administración de un antiinflamatorio como lo es el GCI cuando el paciente percibe un empeoramiento de su sintomatología junto con el broncodilatador que es el que le otorga alivio sintomático. La administración del GCI de forma tan temprana puede reducir el riesgo de que la exacerbación se agrave lo suficiente como para requerir atención urgente.

La relación del abuso de SABA, incluso independientemente de la sintomatología, con un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones asmáticas está ampliamente documentada y, a pesar del pequeño tamaño de muestra, en este estudio se ha encontrado una relación significativa entre ambas variables. Un estudio publicado en 2020 en *The Lancet* (10) encontró que incluso un solo día con más de cuatro inhalaciones de SABA aumentaba el riesgo a corto plazo de sufrir exacerbaciones asmáticas al compararlo con un menor uso.

El abuso de SABA es un problema muy prevalente y el estudio SABINA en el que se analizó el uso de dichos fármacos en Europa y sus posibles consecuencias encontró que aproximadamente un tercio de los pacientes asmáticos con un SABA como tratamiento de rescate cumplían criterios de abuso (11), lo que concuerda con lo hallado en el presente estudio.

Los factores relacionados con este abuso son complejos. En este estudio no se ha encontrado una relación significativa entre dicho abuso y factores epidemiológicos como lo son el sexo o la edad, pero existen estudios que describen como predictores de un uso excesivo de SABA el sexo masculino y el ser joven, aunque está aumentando considerablemente entre pacientes de edades avanzadas, lo que se relaciona con un mayor abuso tanto en el asma intermitente como en el asma persistente grave (Escalones 1 y 5-6), que suele ser cuando la enfermedad lleva poco tiempo diagnosticada y cuando ya lleva muchos años de evolución (12,23).

En cuanto al nivel de adherencia al tratamiento con GCI, éste varía enormemente en los distintos estudios consultados con porcentajes de entre un 20% y un 70% (2,24-27). En el presente estudio, el porcentaje de adherencia terapéutica encontrado ha sido incluso menor. Esta variabilidad puede deberse a que no existe un método estandarizado para medir la adherencia, a lo que se añade el hecho de que si se estudian datos como el número de dispensaciones farmacéuticas no se está analizando si los pacientes están realizando una correcta técnica de inhalación, por lo que la adherencia podría ser incluso menor (2,24). En general, podemos decir que es pobre y que varía según factores como la gravedad de la enfermedad o las estaciones del año (27).

En cuanto a factores como el sexo y la edad en el presente estudio no se ha encontrado una relación entre estos y la adherencia terapéutica. Revisando la bibliografía parece haber peor adherencia en pacientes jóvenes (25-28), sin embargo, con respecto al sexo, existen estudios que encontraron un menor grado de adherencia en mujeres (25-27), mientras que otros lo hicieron en hombres (28).

Una mala adherencia terapéutica ha sido relacionada con un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones. Se ha estimado que puede llegar a causar hasta un 60% de los ingresos hospitalarios relacionados con asma (29). Se asocia a una peor calidad de vida, un mal control sintomático, un mayor uso del tratamiento de rescate, un mayor uso del sistema sanitario y un mayor riesgo de muerte (27).

En este estudio no se ha encontrado relación entre la adherencia terapéutica y el número de exacerbaciones. Sin embargo, cabe tener en cuenta, que el objetivo principal de este trabajo era estudiar los distintos tratamientos de rescate utilizados por los pacientes por lo que no se han recogido datos sobre el tratamiento de mantenimiento como tal. Además, tampoco se ha tenido en cuenta el momento en el que se pautaron estos fármacos, que pudo ser próximo a la recogida de los datos y, por lo tanto, las dispensaciones farmacéuticas anuales pueden carecer de valor en algunos casos.

## CONCLUSIÓN

1. El paciente que predominantemente acude a los servicios de Urgencias por una exacerbación asmática es de sexo femenino y de edad media.
2. El sexo y la edad no se han relacionado con un mayor número de exacerbaciones, con el abuso de SABA ni con la adherencia terapéutica.

3. Existe un porcentaje similar de pacientes que usan SABA y que usan formoterol/GCI como tratamiento de rescate.
4. No se ha establecido relación entre el tipo de tratamiento de rescate y el número de exacerbaciones.
5. La mayor parte de los pacientes que han presentado exacerbaciones asmáticas en el último año han presentado 2-3 exacerbaciones y la mayoría de estas son graves.
6. Un tercio de los pacientes que acuden a urgencias por una exacerbación asmática abusan de los SABA y dicho abuso está relacionado con un mayor número de exacerbaciones.
7. El porcentaje de pacientes con una correcta adherencia terapéutica es extremadamente pequeño. Aun así, en este estudio no se ha encontrado una relación con el número de exacerbaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA<sup>5.1</sup>), Madrid: Luzán 5; 2021 Available from: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
2. Bårnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: Current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015; 60(3): 455–68.
3. O’Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: Time for a new approach?. *Eur Respir J*. 2017; 50(3)
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA); 2021. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2019. Available from: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/british-guideline-on-the-management-of-asthma/>
6. Stanford RH, Shah MB, D’Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(6):403–7.
7. Paris J, Peterson EL, Wells K, Pladevall M, Burchard EG, Choudhry S, et al. Relationship between recent short-acting  $\beta$ -agonist use and subsequent asthma exacerbations. *Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101(5):482-487
8. O’Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(20):1865–76.

9. FitzGerald JM, Tavakoli H, Lynd LD, al Efraij K, Sadatsafavi M. The impact of inappropriate use of short acting beta agonists in asthma. *Respir Med.* 2017; 131:135–40.
10. O’Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zheng J, Gustafson P, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide–formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(2):149–58.
11. Janson Andrew Menzies-Gow Cassandra Nan Javier Nuevo Alberto Papi Jennifer Quint Santiago Quirce Claus F Vogelmeier CK. SABINA: An Overview of Short-Acting b 2-Agonist Use in Asthma in European Countries. *Adv Ther.* 2020; 37(3):1124-1135
12. Sadatsafavi M, Tavakoli H, Lynd L, FitzGerald JM. Has Asthma Medication Use Caught Up With the Evidence?: A 12-Year Population-Based Study of Trends. *Chest.* 2017; 151(3):612–8.
13. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(2):150-158.
14. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):725-736.
15. Marco F di. Today’s improvement in asthma treatment: role of MART and Easyhaler. *Multidiscip Respir Med.* 2020;15(1):649.
16. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: A randomized, double-blind trial. *Chest.* 2006;129(2):246-256.
17. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Jorup C, Laloo UG. Articles Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet.* 2006;368(9537):744-753
18. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centann S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(9):1403-18
19. O’Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):129-136.
20. Jenkins CR, Bateman ED, Sears MR, O’Byrne PM. What have we learnt about asthma control from trials of budesonide/formoterol as maintenance and reliever?. *Respirology.* 2020; 25(8): 804-815
21. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg LP, Zetterström O, Karjalainen J, Ylä-Outinen H, et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: A SOMA study. *Eur Respir J.* 2006;28(4):748-55

22. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019; 380(21):2020-30.
23. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting  $\beta$ 2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020; 55(4)
24. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: A systematic review. *Eur Respir J*. 2015; 45(2):396-407.
25. Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(4):899-904.
26. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, et al. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: A study of primary nonadherence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Nov;120(5):1153–9.
27. Pollard S, Bansback N, FitzGerld JM, Bryan S. The burden of nonadherence among adults with asthma: a role for shared decision-making. *Allergy*. 2017;72(5):705-12
28. Lindberg M, Ekström T, Möller M, Ahlner J. Asthma care and factors affecting medication compliance: the patient's point of view. *Int J Qual Health Care*. 2001;13(5):375-38
29. Wu AC, Butler MG, Li L, Fung V, Kharbanda EO, Larkin EK, et al. Primary adherence to controller medications for asthma is poor. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(2):161–6.