



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Departamento de Medicina

CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE ASMÁTICO

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Ramón de la Fuente Cid

Directores de la tesis:

Francisco Javier González Barcala

Francisco Caamaño Isorna

Santiago de Compostela, 2013



D. Francisco Caamaño Isorna, y D. Francisco Javier González Barcala como directores del proyecto de Tesis Calidad de Vida en el Paciente Asmático.

HACEN CONSTAR:

Que el presente trabajo realizado por Ramón de la Fuente Cid, reúne los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor.

En Santiago, a 26 de abril de 2013

Fdo.

D. Francisco Caamaño Isorna

D. Francisco Javier González Barcala



La siguiente tesis doctoral fue diseñada según las normas de la Universidad de Santiago de Compostela para su presentación como compendio de publicaciones. Los artículos incluidos son los que enumeramos a continuación:

1. González Barcala FJ, de la Fuente-Cid R, Alvarez-Gil R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factors associated with asthma control in primary care patients: the CHAS study. *Arch Bronconeumol*. 2010 Jul;46(7):358-63.
2. Gonzalez Barcala FJ, La Fuente-Cid RD, Alvarez-Gil R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factors associated with a higher prevalence of work disability among asthmatic patients. *J Asthma*. 2011 Mar;48(2):194-9.
3. Gonzalez-Barcala FJ, de la Fuente-Cid R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factors associated with health-related quality of life in adults with asthma. A cross-sectional study. *Multidiscip Respir Med*. 2012 Oct 2;7(1):32.

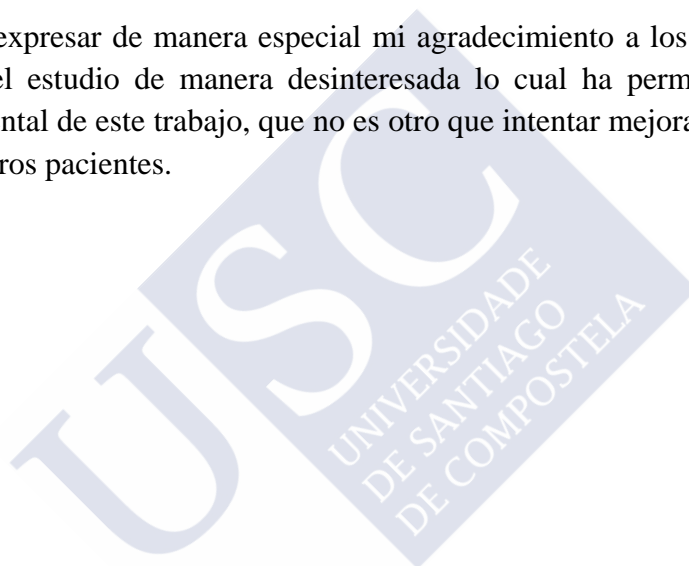
Los trabajos forman parte de un proyecto multicéntrico de ámbito nacional con el fin de conocer el grado de control, calidad de vida y repercusión en el mundo laboral de los pacientes asmáticos.



Los años de elaboración de la presente tesis doctoral han permitido que conociese a muchas personas a las que querría expresar mi agradecimiento por su calidad humana y conocimientos transmitidos. Me resultaría difícil enumerarlas a todas y citar solo a algunas podría ser injusto.

De manera personal quiero referirme al Dr. Francisco Javier González Barcala, codirector de esta tesis, que ha mantenido un apoyo constante y sin cuya ayuda este trabajo habría sido inviable. En él destaco su inagotable capacidad de trabajo y su preocupación diaria de cumplir la triple función del médico: asistencia, docente e investigadora y al Dr. Francisco Caamaño Isorna, también codirector de la tesis por su aportación en las correcciones del manuscrito, el rigor científico, críticas y consejos efectuados en el tratamiento estadístico de los resultados

También quiero expresar de manera especial mi agradecimiento a los compañeros que participaron en el estudio de manera desinteresada lo cual ha permitido alcanzar el objetivo fundamental de este trabajo, que no es otro que intentar mejorar la calidad de la asistencia a nuestros pacientes.







A Isa, Marta y Pablo



EUA: Estados Unidos de América

GPC: Guías de práctica clínica

ACQ: Asthama Control Questionnaire

PBM: Proteína básica mayor

FEV1: Flujo espiratorio forzado en el primer segundo

CVF: Capacidad vital forzada

CV: Capacidad vital

PEF: Flujo espiratorio máximo

OMS: Organización mundial de la salud

GM-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos

LT h: Linfocitos T helper

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Ig: Inmunoglobulina

INE: Instituto Nacional de Estadística

IL: Interleucina

PCASE: Estresantes del área física, cognitiva, afectiva, social y económica

EQ-5D: EuroQol- 5 dimensiones

VAS: Escala analógica visual

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

CVRS: *Health-related quality of life* calidad de vida relacionada con la salud

HRQol: Calidad de vida relacionada con la salud

NLE: Eventos negativos de la vida



1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. EL ASMA COMO SÍNDROME CLÍNICO	15
1.1.1. Concepto	15
1.1.2. Epidemiología	16
1.1.3. Patogenia	19
1.1.4. Diagnóstico	22
1.1.5. Tratamiento	26
1.2. CONTROL DEL ASMA	30
1.3. ASMA Y CALIDAD DE VIDA	34
1.4. COSTES DEL ASMA	35
2. OBJETIVOS	41
3. ESTUDIOS	43
3.1 Factores asociados con el control del asma en pacientes de atención primaria en España: el estudio CHAS	43
3.2 Factors Associated with a Higher Prevalence of Work Disability among Asthmatic Patients	55
3.3 Factors associated with health-related quality of life in adults with asthma. A cross-sectional study	66
4. CONCLUSIONES	83
5. BIBLIOGRAFIA	85



1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL ASMA COMO SÍNDROME CLÍNICO

1.1.1. Concepto

El asma es un síndrome clínico, y como tal su definición es difícil de precisar. Presenta causas muy variables que comparten unas manifestaciones similares. Es posible que no se trate de una enfermedad única y sea una vía común de una serie de factores genéticos y ambientales coincidentes que producen determinados cambios inflamatorios, y disfunción tisular que ocasiona obstrucción de la luz bronquial y una respuesta exagerada frente a estímulos muy diversos.

Si centramos el concepto en un punto de vista clínico nos referiremos a la iniciativa global de 1995 del *National Institute of Health* que la define como un cuadro de hiperrespuesta bronquial que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos particularmente durante la noche o la madrugada, secundarios a obstrucción al flujo aéreo. Si quisiéramos destacar el componente fisiopatológico, haríamos mención a un cuadro caracterizado por la inflamación de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores celulares, condicionada en parte por factores genéticos y con un carácter crónico que producirá remodelado bronquial. En lo que respecta a su identificación para estudios epidemiológicos la podríamos considerar como la presencia de síntomas sugestivos en el último año y la demostración de hiperrespuesta bronquial (1).

La última guía española para el manejo del asma establece el concepto de enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en gran parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por acción farmacológica o espontáneamente.

El asma es la enfermedad crónica de mayor impacto en la infancia/adolescencia y que en los últimos 20 años ha conocido importantes avances en su conocimiento (2). Hemos podido determinar con mayor precisión datos epidemiológicos como su prevalencia, las variaciones geográficas y su tendencia en el tiempo. Se han descubierto muchos de los mecanismos íntimos como genes con los que se relaciona, nuevos mediadores de la inflamación o el óxido nítrico exhalado que nos han permitido plantear nuevas perspectivas terapéuticas y un mejor conocimiento de su historia natural (3).

En la práctica clínica contamos con un gran número de documentos que recogen conocimientos y evidencias que nos puedan orientar en su abordaje. En el año 1992 en EUA se publica el primer documento de Consenso Internacional sobre Diagnóstico y manejo del Asma del *National HEART, Lung and Blood Institute* (4). Con el paso de los años estos protocolos de consenso han ido dejando paso a las Guías de práctica clínica

con una evaluación integral de la literatura especializada, utilizando el método científico de la medicina basada en la evidencia (explícita y reproducible) con el objetivo de una mejor orientación y consejo clínico (5).

1.1.2. Epidemiología

El asma es una enfermedad crónica de distribución universal y elevada prevalencia, más frecuente en la infancia y adolescencia, aunque puede manifestarse en cualquier edad de la vida. Su característica de cronicidad y el amplio rango de edad susceptible determina su gran importancia, al afectar a la calidad de vida en relación con la salud, al absentismo escolar y laboral y por generar unos costes socio-sanitarios elevados.

Aunque como dijimos anteriormente existen múltiples definiciones de asma, en todas ellas aparecen implicados aspectos sintomáticos, fisiopatológicos o funcionales, de importancia para el clínico, pero no demasiado válidas a la hora de acotar el trabajo en el terreno de la epidemiología. Es por ello que la polémica de cómo podemos establecer los parámetros en los estudios epidemiológicos continúa abierta.

En la mayoría de los trabajos importantes se considera asma como:

- 1) Relato de síntomas sugestivos de asma (confirmados, o no por el médico): sibilancias, tirantez, disnea y/o tos en los últimos 12 meses.
- 2) La demostración de la existencia de hiperreactividad bronquial comprobada por el test de metacolina (6).

Esta dificultad para unificar criterios sobre el concepto aplicable a los parámetros estadísticos, junto con la variabilidad en los instrumentos de medida y unos criterios diagnósticos cambiantes en los distintos estudios dificulta una comparación fiable de la prevalencia en los diferentes lugares del mundo y poder alcanzar unas conclusiones correctas respecto a la evolución de la misma.

A pesar de lo comentado, la realidad es que el número de pacientes diagnosticados de asma, se ha incrementado a partir de la segunda mitad del siglo XX; tal vez por un mayor conocimiento de la enfermedad, lo que implica una mejor precisión diagnóstica, o por una adecuada selección en el manejo de la codificación, o quizás sea un incremento real como consecuencia de los cambios producidos en la patogenia por una mayor exposición a determinados factores desencadenantes, que han modificado nuestra respuesta inmune.

Se han publicado numerosos trabajos, la mayoría de ellos sobre población escolar, en los que se analiza la prevalencia del asma. A finales del siglo pasado se describen tasas de aumento anual que oscilaban entre 1,9% y 13,3% (7). Sin embargo en otros estudios se detectan aumentos menores (0,09% a 0,97%) (8). Según comentarios de expertos no se puede establecer de forma clara los motivos de dicho incremento, aunque parece estar vinculado con la presencia de más población atópica y en relación inversa con exposición a endotoxinas. Teorías sobre una posible patogenia establecen que un menor

contacto con agentes infecciosos en las primeras etapas de la vida favorecería un estado de atopía y una mayor susceptibilidad de padecer asma (9). Trabajos más recientes en los que se recogen datos sobre niños y adultos de diferentes áreas del mundo, aprecian resultados menos concluyentes, en los que se objetivaba una prevalencia estable (10).

Masoli et al en un trabajo publicado en 2004 estima que la prevalencia en el mundo se está incrementando en un 50% cada década y en la unión Europea, se ha duplicado en el último decenio situándose en el 8,6%, registrando la tasa más alta el Reino Unido con un 15,2%. Esto supone en términos absolutos unos 30 millones de afectados (11). En España entre el 5,1 y el 7,5% de la población podría ser asmática (12).

El estudio ISAAC, con medio millón de participantes, realizado en 56 países de todo el mundo para analizar la prevalencia global en niños y su grado de severidad, mostró resultados que confirmaron lo anterior, es decir una amplia variación de prevalencia entre países, que oscilaba entre 1,9% en zonas de África y China al 36,7% de Reino Unido, Australia y América del Norte (13). Estos datos también se reflejan en el informe reciente publicado por la OMS en el que se calcula que entre 100 y 150 millones de personas en todo el mundo padecen asma, con cifras tan dispares como un 2% en Estonia o 11,9% en Australia (14).

En un trabajo realizado en EUA en el año 2001, se estableció una prevalencia de manera global en torno al 7,3% (15) y otro estudio publicado en Reino Unido procedente de registros de atención primaria la cifra alcanza fue del 9% (16).

En el Estudio Europeo de Salud Respiratoria ECRHS, *Communiyt Respiratory Health Survey* participaron 13 países y posteriormente EUA y Australia, se definía la presencia de asma como una respuesta afirmativa a la aparición de alguno de los tres síntomas siguientes: despertares nocturnos por disnea, haber sufrido una crisis asmática o estar recibiendo tratamiento. Los resultados mostraron una amplia variación entre los diferentes países con valores extremos entre 2 y 11,9%, y con una prevalencia media de 4,5% para la población de 20 a 45 años. Fue mayor en Nueva Zelanda, Australia y en Europa Reino Unido e Irlanda, y más baja en Islandia y Alemania (17). En España el valor fue moderado/bajo aunque lo más llamativo era la amplia diferencia entre regiones, desde un 6,5% en Barcelona a un 14,5% en Huelva. Cuando a la definición anterior, basada en síntomas, se le añadía la variable de hiperreactividad bronquial, definida como la caída del FEV1 igual o superior a un 20% del basal tras la inhalación de metacolina, extrapolada hasta 8 micromol, las prevalencias fueron inferiores, pasando a 3,5% en Barcelona y 1% en Huelva (18).

Diez años después se realizó un nuevo estudio (ECRHS II) para valorar los posibles cambios epidemiológicos. Los resultados objetivaron un incremento en las reagudizaciones y en el uso de medicación, sin apreciarse cambios en la prevalencia. (19)

Las cifras epidemiológicas pueden variar en función del método diagnóstico utilizado, definición de caso y otros parámetros. También se debe considerar en un grado tan

importante de variabilidad la dificultad que supone interpretar resultados de algunos estudios en los que se manifiesta que un 52% de las personas con asma no estaban diagnosticadas y un 26% a pesar de presentar síntomas frecuentes, no seguían ningún tratamiento (20).

En España ha aumentado la prevalencia del asma infantil, fundamentalmente la forma leve en niños pequeños. Las formas graves, en población adolescente y adultos no han presentado variaciones. Según resultados de estudios recientes la prevalencia en nuestro país es de un 10% (21). Cuando se analizaron los resultados comparativos de los estudios ECRHS I y II en España, se encontró un aumento significativo de haber padecido alguna vez asma confirmada por el médico de 0,26% por año, y según la definición establecida en 0,41% por año. Sin embargo no se apreció dicho aumento cuando definíamos asma con síntomas más hiperreactividad bronquial. Según el criterio anterior la prevalencia en España entre 1991 y 2001 pasó de 4,5 a 7,3% en el grupo de no fumadores, sin poder descartar que dicho aumento se justifique por un mayor número de diagnósticos (22).

El estudio IBERPOC, realizado entre personas de 40 a 69 años de edad, reveló como resultados más destacables que un 4,9% de los pacientes declaró haber sido diagnosticado de asma, con una prevalencia superior para mujeres (7).

La prevalencia del asma y en general de las enfermedades alérgicas (eccema atópico, rinitis alérgica) está aumentando en todo el mundo, aunque de manera más marcada en los países occidentales que en los países en desarrollo, si bien en estos últimos es cada vez más frecuente conforme sus costumbres de vida se asemejan a las nuestras.

Las cifras que hacen referencia a la mortalidad son en muchas ocasiones difíciles de interpretar debido a la discrepancia entre la causa fundamental que se refleja en el certificado de defunción y el motivo real de la muerte ya que en edades avanzadas es relativamente frecuente su confusión con otros tipos de patología respiratoria o cardiovascular. En el grupo de 5 a 34 años existe un mejor reflejo de la causa fundamental de muerte por asma (24).

La mortalidad de manera global estimada es de 180.000 personas/ año, aunque con variaciones importantes en diferentes regiones del mundo, según parámetros de riqueza, accesibilidad a los servicios médicos o planificación terapéutica. Así en las Islas Británicas se estima del 0,78 al 1 por 100.000 habitantes/año mientras que en otras zonas de la unión Europa aumentan hasta 10 casos por 100.000 habitantes /año (25).

Otros estudios también realizados en Europa confirman esta gran diferencia en las tasas de mortalidad con cifras tan distantes como un 0,54 de Holanda y un 8,7 en Portugal. En el grupo de edad de 5 a 34 años la mayoría de países han mantenido una tasa inferior a 1 (26).

Estudios actuales muestran a nivel mundial un descenso en la mortalidad, en probable relación con un cumplimiento más exhaustivo de las guías, mejor seguimiento por parte de los profesionales y el empleo de corticoides inhalados (27,28).

Estudios realizados en España establecen que no hay una buena relación entre la prevalencia y la mortalidad (22). En nuestro país desde 1999 la mortalidad por asma se individualiza de las enfermedades crónicas de las vías aéreas respiratorias en lo referente a recogida de datos epidemiológicos. Es a partir de entonces, cuando el Instituto Nacional de Estadística (INE) comienza a publicar anualmente el número de defunciones debidas al asma. En los años 1999, 2000 y 2001 se alcanzan unas tasa de mortalidad de 2,65; 2,04, y 1,89 por 100.000 habitantes/ año respectivamente (29,30).

En España la tasa de mortalidad por asma como cifra global, ha sufrido una disminución paulatina desde los años 70, y parece haberse estabilizado a partir del año 2000. Cuando analizamos los datos por sexos y edad, en el grupo de 5 a 34 años es mayor para varones, mientras en la población general lo es para mujeres; resultados muy similares a nuestro entorno (31).

1.1.3. Patogenia

Ante la pregunta ¿qué es el asma? ya desde el siglo XIX se planteaban cuatro dudas: ¿es una alteración primaria pulmonar? , ¿es un proceso alérgico?, ¿es una enfermedad asociada al medio ambiente causada por irritantes?, ¿está ligada a fenómenos emocionales?

El proceso inflamatorio es clave en todos los fenotipos de asma, aunque puedan existir diferencias en distintas fases de la enfermedad y de unos individuos a otros. Origina obstrucción bronquial, pero no existe una clara relación entre la intensidad de los síntomas y el grado de inflamación (32).

Hasta no hace mucho tiempo, el asma bronquial era considerada como un problema mecánico por resistencia en la vía aérea, que ocurría de forma transitoria y en la mayoría de los casos reversible. En la actualidad su mecanismo patogénico se centra en un proceso inflamatorio crónico, con distintos niveles de intensidad en el tiempo, alternando con periodos de remisión. La inflamación aparece como una constante ya desde los primeros estadios de la enfermedad y se mantiene durante los periodos de remisión.

Esta teoría inflamatoria ha adquirido tal importancia que muchos autores correlacionan la gravedad del asma con diferentes índices de inflamación como linfocitos activados, denudación epitelial, actividad de eosinófilos, expresión de diversas citoquinas etc. La inflamación es considerada el fenómeno principal de la enfermedad, responsable tanto la de hiperreactividad bronquial como de la obstrucción (33).

Si bien es cierto que la inflamación es un mecanismo defensivo ante agresiones que sufrimos y cuyo fin es restablecer la integridad del organismo reparando el daño causado, también debemos de tener en cuenta que en muchas ocasiones, este proceso

resulta perjudicial por alcanzar una gran intensidad (hipersensibilidad), que origina una fase de cicatrización y fibrosis (34).

Aunque los factores etiológicos son múltiples y los grados de afectación son variables, parece existir un patrón común de inflamación con pérdida de integridad del epitelio, acumulación de eosinófilos y linfocitos, degranulación de mastocitos, engrosamiento de la membrana basal e hiperplasia de las glándulas y musculatura lisa bronquial. Existen una serie de células implicadas que liberan mediadores, los cuales actuarán sobre el músculo liso, circulación y terminaciones nerviosas del tejido bronquial, produciendo un estado edematoso. Paralelamente se pone en marcha un proceso reparador que traerá consigo cierto grado de fibrosis con pérdida de elasticidad e hiperplasia e hipertrofia de la musculatura lisa y estructuras glandulares originando una obstrucción al flujo aéreo, en muchos casos no reversible. A este proceso lo denominamos remodelado (35).

Todo el mecanismo se pone en marcha con la aparición de un antígeno conocido (asma extrínseca) o desconocido (intrínseca) pero con una vía final común. La célula dendrítica presenta dicho antígeno al linfocito Th2 (célula con memoria), lo reconoce y por medio de la interleucina 4 (IL-4) envía un mensaje de activación al linfocito B, y de la interleucina 5 (IL5) al eosinófilo acelerando la cascada inflamatoria con la liberación de mediadores. A ello deberíamos añadir, el importante papel que juega el mastocito en la reparación y remodelado bronquial.

El grado de inflamación que se alcanza es variable y recibe la influencia de múltiples factores. La apoptosis intenta minimizar el daño que se va a producir, limitando la funcionalidad y supervivencia de las células inflamatorias. Cuando exista alguna alteración en estos mecanismos de control de la apoptosis, el proceso persistirá, produciéndose un acúmulo de células inflamatorias cuya supervivencia está aumentada. Esto sucede con varias citocinas y quimiocinas (factor estimulador de colonias de granulocitos) e interleucinas (IL-3, IL-5) que se encuentran sobreexpresadas en la vía aérea de estos sujetos.

El linfocito T-CD4 es uno de los protagonistas, al existir un desequilibrio entre los dos subtipos de linfocitos colaboradores (Th), predominando Th2 sobre Th1. Mientras que la activación de Th1 aumenta la producción de interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma (mediadores de la inmunidad celular frente a la infección), la activación de Th2 aumenta la producción de interleucinas 4 y 5, que iniciarán la producción de inmunoglobulina E (IgE) por los linfocitos B, pero además activarán a mastocitos y eosinófilos.

Normalmente existe un equilibrio entre ambos tipos de respuesta, que se mantiene gracias a que los diferentes tipos de citocinas que producen cada uno. El funcionamiento es mediante una inhibición recíproca, ya que existen dos factores de transcripción (T-bet para Th1 y Gata-3 para Th2) que mantienen un equilibrio antagónico.

Determinados alérgenos inhalados cuando consiguen un ambiente determinado en la superficie de la vía aérea pueden producir inflamación con respuesta Th2. El factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) sería el responsable

de alcanzar este ambiente adecuado al inducir la proliferación, activación y maduración de células dendríticas (36).

Los alérgenos que alcanzan la vía aérea son captados por macrófagos y células dendríticas siendo presentados a los linfocitos T. Como el LT h2 tiene memoria, en sucesivos contactos con ese antígeno, producirá liberación de citocinas. De esta forma se estimula el linfocitos B, que sintetizarán IgE y se unirá a los receptores de membrana de los mastocitos. La unión del alérgeno con dos moléculas de IgE tras una nueva exposición, desencadena la activación del mastocito con liberación de granulos preformados en su citoplasma, produciendo una reacción inflamatoria aguda con respuesta de tipo inmediato. Los gránulos contienen triptasa, cinasa e histamina que al unirse a los receptores muscarínicos vagales e histaminérgicos provocan broncoespasmo y aumento de la permeabilidad bronquial con edema de la mucosa.

Además la liberación de estos mediadores preformados en el mastocito, origina reacciones de membrana e intracelulares que finalizan con la activación de fosfolipasas para obtener nuevos mediadores (prostaglandina D₂ y leucotrienos) y factores quimiotácticos con la movilización de nuevas células.

Para poder metabolizar el ácido araquidónico, producido por la rotura de membranas celulares, se produce más prostaglandinas y leucotrienos que originan más broncoespasmo y edema (37).

Otro de los protagonistas de la inflamación es el eosinófilo, que participa en una etapa tardía, cuando el mastocito se ha activado. Necesita madurar en la médula ósea bajo la influencia de interleucinas 3 y 5 y factor estimulante de colonias de granulocitos para alcanzar el epitelio bronquial donde libera sus gránulos que contienen fundamentalmente la proteína básica principal, peroxidada y proteína catiónica, productos muy agresivos con capacidad de destruir material extraño y propio.

El eosinófilo además de liberar sustancias preformadas, sintetiza otras como prostaglandinas (E1 y E2), leucotrienos, factor activador de plaquetas y tromboxano A₂, que facilitan su propia maduración y la de otras células inflamatorias. Todo ello va a desencadenar contracción de la musculatura lisa bronquial, aumento de permeabilidad vascular e hiperreactividad bronquial (38).

Aunque tradicionalmente se consideró al epitelio de la vía aérea como un elemento pasivo, con una misión de limpieza de elementos nocivos, hoy conocemos que las células que lo integran participan de manera directa y activa en el proceso inflamatorio como fuente de mediadores tipo ácido araquidónico, endotelina, óxido nítrico, citocinas (interleucinas 1, 6, 8), factor de necrosis tumoral y factor estimulante de granulocitos y macrófagos (39).

Estos mediadores liberados, en especial la proteína básica mayor (PBM), producen una denudación del epitelio, con lo que la membrana basal queda expuesta, provocando hiperrespuesta. Otros autores, apuntan la posibilidad contraria, en la que existiría una

alteración funcional previa de la célula epitelial, que facilitaría la penetración de alérgenos cursando con un estado inflamatorio (40).

Cuando la inflamación es de manera mantenida, deja de convertirse en algo beneficioso. No se consigue una reparación del epitelio, se sustituye por tejido fibrótico, hipertrofia de la musculatura bronquial e hiperplasia de estructuras glandulares y vasos. A este proceso se le conoce con el nombre de remodelado. Esto desencadena una reducción de elasticidad y engrosamiento de la pared bronquial con obstrucción al flujo y una peor respuesta al tratamiento (41).

A nivel de la membrana basal se produce un característico engrosamiento, que visto con microscopía electrónica se presenta como depósito de colágeno I, III y fibronectina. La hipertrofia e hiperplasia de los capilares también contribuye mediante el proceso de angiogénesis con formación de neovasos y aumento de permeabilidad que agrava el edema, produciendo una mayor rigidez de la vía aérea. El infiltrado inflamatorio cuenta con diferentes tipos celulares: los eosinófilos, que mantienen la respuesta inflamatoria y producen enzimas proteolíticos tipo elastasa o colagenasa que alteran los tejidos; linfocitos fundamentalmente CD4, que actúan como coordinadores del proceso segregando citocinas; mastocitos que en la fase precoz originan fibrosis liberando factores quimiotácticos y de proliferación de fibroblastos; miofibroblastos con capacidad de diferenciarse a células musculares lisas (42).

Los cambios producidos en las glándulas también ocasionan un aumento de rigidez de la pared del bronquio y obstrucción al flujo aéreo. Su aumento en la vía periférica, incrementa el volumen de moco, que en un contexto de exudado inflamatorio se hace más viscoso. A nivel de musculo liso se describe hipertrofia e hiperplasia, que condiciona un aumento de hasta cuatro veces el volumen de masa con una mayor constricción y rigidez a la pared. En la adventicia, también se ha demostrado el depósito de colágeno, que provoca rigidez y disminución de la fuerza de tracción radial que el parenquima ejerce sobre el bronquio. Las proteínas que forman la matriz extracelular, no sólo desempeña un papel mecánico y se ha observado que modulan funciones celulares tipo migratorio y proliferativo (43).

1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de asma bronquial se realiza a partir de la sospecha clínica, aunque en algunas ocasiones esta no es fácil por carecer de una semiología precisa, a lo cual debemos añadir la ausencia de una prueba *gold standard* que nos lo confirme. Por ello en práctica nos apoyamos en una historia clínica compatible, acompañada de algún marcador objetivo de obstrucción variable al flujo aéreo.

Las diferentes sociedades médicas la consideran una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, con un papel destacado de determinadas células y mediadores, con hiperrespuesta bronquial. Cursa con episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y/o tos provocando un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo, generalmente reversible de forma espontánea o con tratamiento (44).

De los distintos síntomas y signos que puede presentar el paciente: disnea, sibilancias, tos u opresión torácica, ninguno es específico. Las sibilancias son el signo más característico, aunque pueden estar ausentes incluso en las crisis graves. Son el dato exploratorio cardinal y más fiable, reflejando la obstrucción del flujo aéreo con una alta especificidad (99%) pero baja sensibilidad (15%) (45). Es el signo que mejor se correlaciona con la caída del FEV1, del FEM, con la saturación de O₂ y con la respuesta positiva a la metacolina. La tos es el síntoma más frecuente, siendo en algunos casos el dato exclusivo, conocido por algunos autores como tos variante del asma. Su especificidad es muy baja. Recordemos que la exploración física puede ser normal, pues la forma más habitual de presentación de los síntomas es episódica. Adquiere si cabe mayor relevancia su carácter variable e intermitente, el agravarse con diferentes desencadenantes en muchas ocasiones totalmente inespecíficos (ejercicio, humo de tabaco, infecciones víricas...) y su empeoramiento generalmente nocturno o durante la madrugada (46).

El apartado clínico debe acompañarse de los antecedentes personales y familiares de posibles alergias y carácter estacional. Estudios recientes han demostrado que ser atópico en la infancia es el predictor más potente de padecer asma en edad adulta (47,48).

Para completar el diagnóstico necesitamos incorporar alguna prueba objetiva, habitualmente de función respiratoria.

En el adulto con asma las principales alteraciones de función pulmonar son: obstrucción del flujo aéreo y su reversibilidad, la hiperrespuesta bronquial y la variabilidad.

Para cuantificar la obstrucción del flujo aéreo realizamos una espirometría. Debe de realizarse en unas condiciones establecidas y con unos criterios de aceptabilidad y reproductibilidad determinados. Es la prueba de función pulmonar por excelencia y más concretamente la espirometría forzada y el análisis de la fase espiratoria. Evalúa volúmenes y flujos pulmonares, la relación entre ellos y con el tiempo. Los parámetros se deben ajustar a la edad y raza del paciente. El volumen pulmonar estático más importante es la capacidad vital (CV) y de los volúmenes y flujos dinámicos la capacidad vital forzada (FVC), el flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), la relación entre ellos y el flujo espiratorio forzado 25-75.

Consideramos que existe un patrón obstructivo cuando el cociente volumen espiratorio forzado en primer segundo/capacidad vital forzada se encuentra por debajo del límite inferior de los valores de referencia que de manera arbitraria se establece como 0,7.

La reducción del volumen espiratorio forzado del primer segundo define la magnitud de la obstrucción y es el “patrón oro” en la valoración de la función pulmonar en el asma. Es el valor más reproductible y el que mejor refleja la obstrucción al flujo de la vía aérea y la respuesta de ésta al tratamiento con broncodilatadores. Aunque debemos recordar que algunos pacientes asmáticos pueden tener un patrón espirométrico cuyos valores se encuentran dentro de los márgenes de normalidad y en otras ocasiones, debido al atrapamiento aéreo, el patrón es de tipo restrictivo (49).

Además la reducción del volumen espiratorio forzado del primer segundo es un predictor de gravedad y un indicador de mayor riesgo de exacerbaciones (50).

Para definir un patrón obstructivo se prefiere el cociente volumen espiratorio forzado del primer segundo/capacidad vital forzada ya que el primero de forma aislada puede sobrestimar el grado de obstrucción, fundamentalmente en personas mayores o si la prueba no es técnicamente correcta (51).

El patrón típico del asma es el obstructivo. No obstante, lo más habitual cuando realizamos la espirometría si no presenta síntomas, es encontrarnos con una prueba funcional normal.

El flujo espiratorio forzado 25-75 también es un parámetro sensible a la obstrucción del flujo aéreo, aunque su variabilidad es mayor, y su interpretación con valores aislados debe hacerse con precaución (52).

El segundo dato de función pulmonar que debemos analizar es la reversibilidad de la obstrucción, que aunque característica, no está presente en todos los pacientes, y una prueba negativa no lo descarta. Con independencia del patrón obtenido en la espirometría basal, debe realizarse una prueba broncodilatadora, pues un test positivo es el dato diagnóstico por excelencia. Se considera un resultado positivo y su carácter reversible un aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo mayor o igual al 12% y de 200 ml o más respecto al valor basal (51). También se puede considerar una prueba broncodilatadora positiva cuando se produce un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF) mayor de 60 ml/m o del 20% (53). Aunque no de manera tan precisa también le confiere un carácter de reversibilidad al proceso el hecho de que el volumen espiratorio forzado del primer segundo o el flujo espiratorio máximo mejoren tras una prueba terapéutica con corticoides sistémicos durante 2 semanas (40 mg/día de prednisona) ó inhalados durante 2-8 semanas (1500-2000 mg/día de fluticasona)(54).

El tercer parámetro de función pulmonar analizado es la variabilidad del flujo espiratorio. Es la fluctuación excesiva a lo largo del tiempo. Utilizada cuando la función pulmonar es inestable. Un test de variabilidad negativo no descarta el diagnóstico de asma. Para ello utilizamos el índice de variabilidad diaria, definido como la amplitud del flujo espiratorio máximo con respecto a la media durante la toma de una o dos semanas (mañana y tarde) y registrado previo a la toma de la medicación. Cuando la variabilidad del flujo espiratorio máximo es superior al 20% se considera diagnóstico de(55). La determinación seriada del flujo espiratorio máximo (PEF) es de gran ayuda en el diagnóstico del asma, ya que es un método sencillo y sensible para detectar obstrucción bronquial, aunque no debe de sustituir a la espirometría. Su correlación con el flujo espirado máximo del primer segundo es buena, pero no son valores intercambiables. También debemos de precisar que valora fundamentalmente la obstrucción de la vía aérea gruesa y el resultado es dependiente del esfuerzo (56).

Finalmente como parámetro objetivo contamos con el análisis de la hiperrespuesta bronquial. Es un parámetro que se suele emplear en pacientes con sospecha clínica y pruebas de función pulmonar normal. Aunque es una prueba muy sensible, es poco específica, ya que también la podemos observar en pacientes EPOC, rinitis alérgica, insuficiencia cardíaca o bronquiectasias, lo que supone que su mayor utilidad es de exclusión diagnóstica. Existen dos tipos de estímulos: directos como la histamina o metacolina e indirectos como la adenosina monofosfato, solución salina hipertónica o manitol. Para valorar la respuesta se determina la dosis o concentración capaz de producir una disminución del volumen espiratorio forzado del primer segundo del 20 % con respecto al valor postdiluyente (57,58).

En los últimos años se están utilizando técnicas de laboratorio que monitorizan el grado de respuesta inflamatoria. La determinación del tipo, cantidad y proporción de células, especialmente eosinófilos, en el esputo inducido. Un recuento superior al 2,5-3% apoya el diagnóstico de asma y en pacientes ya tratados es un indicador de un pobre control. En determinados casos la fracción de óxido nítrico exhalado nos da información de la inflamación eosinofílica de la vía aérea (59,60). Un valor normal no excluye el diagnóstico, sobre todo si se trata de sujetos no atópicos. Un límite superior de la normalidad entre 20 y 30 ppb muestra una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico cuando se presenten unas determinadas condiciones: pacientes no fumadores, que no se encuentran bajo tratamiento con corticoides inhalados y si presenta un volumen espiratorio forzado en el primer segundo reducido. Algunos autores proponen la utilización de estos parámetros de inflamación para monitorizar la respuesta al tratamiento (61,62).

Para cerrar el diagnóstico deberíamos realizar un estudio alergológico en todo paciente asmático con síntomas persistentes, intentando buscar alérgenos involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad o de las exacerbaciones. El concepto de atopia hace referencia a la tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE específicos en respuesta a dosis bajas de alérgenos, normalmente proteínas (sensibilización) y que sintomáticamente (alergia) se expresa como dermatitis-ecceema, asma bronquial o rinoconjuntivitis. Debido a las posibles implicaciones pronósticas y terapéuticas que puedan derivarse, es necesario investigar la presencia de atopia y los posibles alérgenos implicados desencadenantes de la enfermedad. En este sentido la historia clínica nos aporta gran información (63).

Se utilizan pruebas diagnósticas in vivo, mediante punción epidérmica o prick test, o in vitro midiendo Ig E específica sérica frente a alérgenos individuales. Las pruebas cutáneas son más sensibles, baratas, con resultados inmediatos, seguras y poseen una amplia batería. Exige cierto nivel de experiencia a la hora de interpretar los resultados pues pueden interferir con variables como la toma de fármacos, variaciones estacionales o reactividad cruzada. La presencia de pruebas cutáneas positivas en asmáticos es del 75-80% (64,65). Los valores de Ig E específica, por su valor de coste- efectividad probablemente solo estén indicados como cribado de enfermedad alérgica. Entre sus ventajas destaca su seguridad, no requieren de un conocimiento específico de la técnica,

no interfiere con la toma de fármacos y se puede realizar en pacientes que presentan dermatografismo o eccema (66,67). Su título no guarda relación con la gravedad, pero niveles elevados de Ac indican una mayor probabilidad de persistencia de la sintomatología.

En cualquier caso las dos pruebas utilizadas para determinar la existencia de alérgenos solo nos indican la existencia de sensibilización y no el grado de trascendencia clínica, hasta el punto de obtenerse resultados positivos en personas asintomáticas. En aquellos casos en que encontremos discrepancia entre los resultados de sensibilización y la historia clínica se puede recurrir a la provocación bronquial específica, también utilizada en ciertos tipos de asma ocupacional (68).

1.1.5. Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es alcanzar y mantener el control de la enfermedad, prevenir las exacerbaciones que producen obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir la mortalidad.

Desde siempre las plantas han proporcionado numerosos remedios para el asma. En la actualidad en occidente, la farmacopea que utilizamos se basa en parte en la síntesis de sus componentes primarios. Así la industria farmacéutica ha transformado la herboristería en fármacos purificados, que se producen a gran escala. A pesar de lo cual en los últimos 20 años el número de pacientes atendidos en nuestros hospitales y de muertes en ancianos sigue aumentando (69).

De los fármacos que han contribuido de manera importante en el tratamiento del asma tenemos que destacar la epinefrina. Los broncodilatadores adrenérgicos sintetizados con posterioridad son hoy la base de estos pacientes. Farmacológicamente producen una relajación de la musculatura lisa, aunque han ido evolucionando su especificidad desde agonistas beta-2 adrenérgicos selectivos y posteriormente de corta y larga acción (70).

Otro grupo importante lo constituyen los glucocorticoides inhalados, permitiendo alcanzar una alta concentración en el pulmón como órgano diana, minimizando efectos sistémicos y perfil de seguridad (71). Aunque la mayoría de pacientes pueden ser controlados con estos fármacos, en algunas situaciones se requieren altas dosis de corticoides sistémicos, lo que ha permitido que se investiguen nuevas moléculas con propiedades antiinflamatorias.

Las guías de manejo del asma han desplazado las cromonas de la primera línea, a favor de otros agentes que han demostrado una mayor efectividad (72). El papel antiinflamatorio de la teofilina sigue siendo debatido, pero parece desterrada como fármaco de elección broncodilatador a favor de los beta-2 adrenérgicos de duración prolongada por sus menores efectos secundarios (73). Otros fármacos con acción antiinflamatoria son los modificadores de los leucotrienos, más utilizados en la población infantil por su facilidad de administración oral, la posibilidad de reducir los glucocorticoides en estas edades y sus escasos efectos secundarios (74). Los datos

disponibles hasta la actualidad sobre anticuerpos monoclonales anti-Ig E son prometedores aunque su desarrollo clínico no se ha completado. Su indicación inicial parece orientarse como fármaco adicional en sujetos que responden mal a los glucocorticoides inhalados (75).

De menos importancia, con menor evidencia y casi de manera anecdótica se han utilizado las sales de oro, lidocaína nebulizada, ciclosporina, inmunoglobulinas, metotrexato, hidroxiclороquina, dapsona o troleandomicina.

Inicialmente cuando el paciente no está recibiendo aún tratamiento de mantenimiento debemos utilizar como indicador para programar la terapia farmacológica la valoración de la gravedad. Este proceso es dinámico y exige su actualización de forma continua hasta alcanzar un buen control. Cuando la enfermedad ha estado controlada durante al menos tres meses, puede reducirse gradualmente el número, dosis e intervalo hasta alcanzar las necesidades terapéuticas menores.

De forma general el tratamiento farmacológico lo podemos dividir en:

- a)-Fármacos de mantenimiento que se utilizan a diario e incluyen glucocorticoides (inhalados o sistémicos), antagonistas de los leucotrienos, agonistas beta 2 adrenérgicos de acción larga, teofilina de liberación retardada y anticuerpos monoclonales anti-IgE.
- b)-Fármacos de rescate que pautamos a demanda para tratar o prevenir el episodio de broncoconstricción, y entre ellos se encuentran los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta inhalados (de elección) y los anticolinérgicos inhalados.

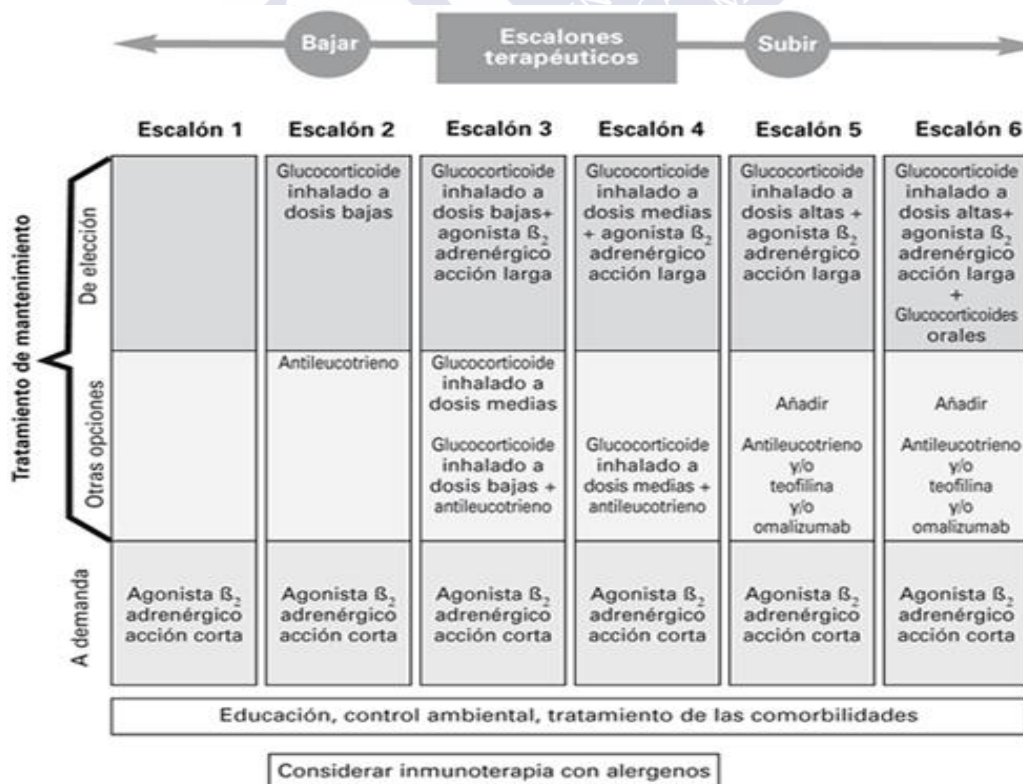


Figura 1. Escalones terapéuticos. Fuente: GEMA 2009

Escalón 1: uso de agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta inhalados (salbutamol o terbutalina) exclusivamente a demanda. Se trata de pacientes con asma bien controlada pero con síntomas diurnos ocasionales y leves pero no durante la noche.

Escalón 2: Suelen ser pacientes con asma persistente que no han recibido tratamiento previo. Se inicia con glucocorticoide inhalado (beclometasona, budesónida, fluticasona o mometasona) a dosis bajas de forma pautada. En este nivel también pueden utilizarse como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos aunque a largo plazo son superiores los glucocorticoides inhalados.

Escalón 3: podemos elegir entre una combinación de un glucocorticoide a dosis bajas con un agonista beta 2 adrenérgico de acción larga (salmeterol o formoterol) o aumentar los glucocorticoides hasta dosis medias. Los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción larga no deben utilizarse en monoterapia.

Escalón 4: combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis medias con un agonista beta 2 adrenérgico de acción larga o un glucocorticoide inhalado a dosis medias con un antileucotrieno. La primera opción presenta una superioridad en cuanto a eficacia de control de síntomas.

Escalón 5: glucocorticoides inhalados a dosis alta en combinación con un agonista beta 2 adrenérgico de acción larga. Un subgrupo de pacientes puede responder a la adición de antileucotrienos y teofilinas de liberación retardada.

En los casos de asma alérgica mal controlada a pesar de dosis altas de glucocorticoide y agonista beta 2 adrenérgico de acción larga se puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE por vía subcutánea, que mejora los síntomas, disminuye las exacerbaciones e incrementa el control global de la enfermedad.

Escalón 6: debe considerarse la adición de glucocorticoides orales siempre a la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible.

La vía de administración de elección es la inhalada con sus diferentes dispositivos: presurizado, presurizado con solución de partículas ultrafinas, de polvo y los nebulizadores (jet o ultrasónicos). Son preferibles los sistemas que incorporan cámaras espaciadoras. El principal inconveniente de esta vía es la dificultad de la técnica (el paciente debe estar adiestrado). Los dispositivos de polvo son más fáciles de utilizar, aunque el depósito pulmonar depende del flujo inspiratorio que debe ser alto (>60 l/minuto).

Además del tratamiento farmacológico existen otras medidas terapéuticas importantes como el control ambiental. Fundamentalmente en el asma alérgico se deben considerar recomendaciones específicas una vez que se hayan confirmado las sensibilizaciones a los distintos alérgenos. Las medidas deben de ir encaminadas a disminuir los niveles de exposición. Factores como las condiciones climáticas, mobiliario, hábitos de vida y contaminación ambiental pueden influir en su efectividad. La inmunoterapia por vía subcutánea con vacunas es un tratamiento eficaz cuando la enfermedad está bien

controlada (escalones terapéuticos 2 a 4) siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por Ig E y que sea clínicamente relevante (72).

Pero el asma puede cursar con exacerbaciones, episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento de uno o más de los síntomas típicos acompañados de una disminución del flujo espiratorio.

La instauración de las crisis pueden ser de dos tipos según el patrón temporal: de instauración lenta: (días o semanas) generalmente por infecciones respiratorias altas y el mecanismo etiopatogénico del deterioro es la inflamación; y de instauración rápida: (3 horas o menos) producida por alérgenos inhalados, fármacos (AINE o beta bloqueantes), alimentos (aditivos y conservantes) o estrés emocional. Tiene generalmente mayor gravedad clínica aunque la respuesta al tratamiento es más rápida y favorable. El mecanismo patogénico es el broncoespasmo de la musculatura lisa bronquial.

La valoración de la crisis y su gravedad debe hacerse de manera rápida y de forma continuada. Una etapa Inicial (estática) cuyo objetivo es identificar a los pacientes graves y la presencia de datos de compromiso vital. Se debe obtener el grado de obstrucción al flujo aéreo mediante la determinación del FEV1 o del PEF. En una segunda etapa (dinámica) tras el primer tratamiento se intenta determinar los posibles cambios obtenidos en el grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores iniciales y valorar la necesidad de otras exploraciones diagnósticas.

Las crisis más leves deben tratarse con broncodilatadores agonistas beta 2 adrenérgicos de acción rápida, glucocorticoides orales y si fuese preciso oxígeno. Los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta inhalados son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la exacerbación asmática. El uso de glucocorticoides sistémicos acelera la resolución de las exacerbaciones. Su indicación sería en aquellas situaciones que no se consigue revertir la obstrucción con agonistas β_2 adrenérgicos de acción rápida inhalado, cuando el paciente estaba tomando previamente glucocorticoides orales o cuando en otras crisis ha precisado su utilización.

Si la exacerbación es moderada-grave se debe administrar oxígeno para mantener una saturación de O₂ superior al 90%, un agonista beta 2 adrenérgico de acción corta de forma repetida a intervalos regulares, valorando la respuesta al tratamiento. Su administración por vía intravenosa o subcutánea sólo en pacientes monitorizados y que no responden vía inhalada pues no muestra diferencias en su eficacia y puede presentar efectos secundarios más graves. La adrenalina intramuscular tiene un efecto broncodilatador rápido y potente. Se utiliza en crisis moderadas/graves, si existe antecedente de anafilaxia. El bromuro de ipratropio nebulizado en la fase inicial de las crisis grave o con pobre respuesta inicial a los agonistas beta 2 adrenérgicos aporta un incremento broncodilatador significativo. Los glucocorticoides inhalados añadidos a los broncodilatadores de forma repetida, en intervalos no mayores a 30 minutos y durante los primeros 90 minutos, proporciona una mejoría significativa de la función pulmonar

y una disminución del número de hospitalizaciones. Los glucocorticoides sistémicos se utilizan precozmente en los pacientes con exacerbaciones moderadas o graves.

En los casos de crisis muy graves y mala respuesta al tratamiento anterior se puede utilizar sulfato de magnesio intravenoso

La aminofilina, el heliox, los antibióticos o los antagonistas de los receptores de leucotrienos, no existen evidencia que respalde su utilización en las exacerbaciones moderadas-graves.

Cuando fracase el tratamiento y persista la insuficiencia respiratoria refractaria se utilizará la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o intubación orotraqueal y ventilación mecánica si existe deterioro clínico progresivo y/o claudicación de la musculatura respiratoria (72).

1.2.CONTROL DEL ASMA

El término control es difícil de acotar y muy amplio, por lo que en la práctica cuando queremos analizar el parámetro asma controlada solemos referirnos a las características clínicas representadas por la sintomatología con episodios de agudizaciones y por otro lado al análisis de las pruebas de función pulmonar. De esta manera podemos establecer un mayor o menor grado de control, según las manifestaciones estén ausentes o no, el plan terapéutico aplicado y su grado de cumplimiento. Aunque existe variabilidad en la respuesta al tratamiento podríamos establecer que el control del asma refleja en parte si el tratamiento es el adecuado. El análisis de la situación es más compleja ya que algunos pacientes con un buen control de los síntomas e incluso con una buena función pulmonar, presentan exacerbaciones frecuentes y al contrario, sujetos con sintomatología prácticamente diaria, presentan mínimas agudizaciones.

En las dos últimas décadas han hecho aparición una gran cantidad de protocolos y guías de práctica clínica (GPC), en las que los profesionales de la medicina han conseguido consensuar y unificar actuaciones y recomendaciones. A pesar de su incuestionable valor científico no hemos conseguido que la mayoría de pacientes asmáticos se encuentren suficientemente controlados. Así lo describen algunos estudios cuyo porcentaje de control subóptimo alcanza el 60% (76). A pesar de ello no existen dudas de que el seguimiento adecuado de las recomendaciones de las sociedades científicas en forma de guías y/o consensos parecen adecuadas e importantes para conseguir un control de la enfermedad (77).

Un buen control de la enfermedad es el objetivo que se persigue en estos pacientes, pero en diferentes trabajos se observa que es insuficiente en las diversos grupos analizados (78). En el estudio INSPIRE sobre población Europea en la que se utilizó una puntuación inferior a 0,75 del *Asthma Control Questionnaire (ACQ)* para definir un buen control de la enfermedad, se objetivaron unos porcentajes que solo alcanzaban el 28% (79). En otro estudio publicado en España en pacientes de atención primaria y consultas de especializada el porcentaje fue del 26% (80).

En el *European Community Respiratory Health Survey* se destaca la gran variabilidad existente entre los diferentes países participantes respecto a los porcentajes de buen control del asma, con diferencias tan importantes como un 20% en Islandia o un 67% en Italia (81).

Según la guía española para el manejo del asma 2009, consideramos un asma bien controlado cuando cumple los siguientes criterios: no presenta síntomas diurnos en dos o menos días de la semana, si no presenta limitación de la actividad, si no presenta síntomas nocturnos o despertares, cuando la utilización de medicación de rescate (agonistas beta adrenérgicos de corta duración) no es necesaria o es menor o igual de dos días por semana, cuando el volumen espiratorio forzado en el primer segundo es superior al 80% del valor teórico y el flujo espiratorio máximo es mayor del 80% del mejor valor personal, si los cuestionarios validados de síntomas como test de control del asma es de 20 puntos o más, o el cuestionario de control de asma es menor o igual de 0,75 puntos y no presenta exacerbaciones.

Se considera el asma parcialmente controlada, cuando presenta cualquier medida en cualquier semana de las siguientes: síntomas diurnos en más de dos días a la semana, cualquier limitación de las actividades, síntomas nocturnos o despertares cualquier día, necesidad de medicación de rescate superior a dos días a la semana, cuando el volumen espiratorio forzado en el primer segundo es menor del 80% del valor teórico o flujo espiratorio máximo es inferior al 80% del mejor valor personal, cuando en los cuestionarios validados de síntomas presenta una puntuación de 16-19 puntos en el test de control del asma o puntuación mayor o igual a 1,5 en el cuestionario de control del asma, y si presenta una o más exacerbaciones al año.

Final mente considera un asma mal controlado cuando presenta tres o más características del asma parcialmente controlada, 15 o menos puntos en el test de control del asma o presenta una o más exacerbaciones en cualquier semana.

	BIEN controlada (todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	
Función pulmonar – FEV ₁ – PEF	$> 80\%$ del valor teórico $> 80\%$ del mejor valor personal	$< 80\%$ del valor teórico $< 80\%$ del mejor valor personal	
Cuestionarios validados de síntomas – ACT – ACQ	≥ 20 $\leq 0,75$	16-19 $\geq 1,5$	≤ 15 no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año	≥ 1 en cualquier semana

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma.

Figura 2. Estadios control del asma. Fuente: GEMA 2009

Pero clínicamente esta clasificación es difícil de aplicar pues existen pacientes con un buen control de los síntomas y una buena función pulmonar pero presentan exacerbaciones frecuentes y al contrario, situaciones con una gran carga de sintomatología diaria pero pocos episodios de agudizaciones. En un intento de ser más práctico se han de priorizar las variables gravedad y grado de control (77). Ello obliga a fijarnos en las manifestaciones presentes en el día a día del paciente (control actual) y en las consecuencias futuras (riesgo futuro).

En la mayoría de ocasiones en que no se consigue un adecuado control es por motivos ajenos a la propia enfermedad: falsa asma de control difícil por su escasa respuesta terapéutica (82). En este grupo se encuentran aquellos diagnósticos incorrectos de las vías respiratorias como la embolia pulmonar, la neumonía eosinófila, la alveolitis alérgica extrínseca etc o de otros aparatos como la insuficiencia cardiaca. También debemos incluir en este apartado el llamado pseudoasma: enfermedades obstructivas de la vía aérea superior, laringotraqueomalacia, cuerpos extraños inhalados, disfunción de cuerdas vocales, y otras menos frecuentes como amiloidosis bronquial, o fibrosis quística.

En segundo grupo lo constituyen aquellas situaciones en las que el paciente tiene un correcto diagnóstico pero presenta otras comorbilidades que comparten ciertos síntomas y no se ha establecido un plan terapéutico adecuado. Este es el caso de las nasosinupatías como la rinitis estacional que presentan el 80% de los asmáticos o el 15% de poliposis nasal (83). Su correcto tratamiento, mejora el control del asma. Lo mismo sucede con el reflujo gastro-esofágico, presente en el 15 y 70% de las ocasiones dependiendo de los criterios utilizados para su diagnóstico. Aunque no está establecido de forma clara que el control del reflujo mejore el control del asma, si parece más evidente que los pacientes con asma y reflujo presentan un peor control de esta (84). También deberíamos considerar en este apartado aunque con una menor frecuencia, la obstrucción de la vía aérea superior y las bronquiectasias.

Un tercer grupo estaría formado por aquellos pacientes con factores intercurrentes que pueden agravar los síntomas haciendo su control difícil. Entre ellos destacamos la exposición continua a determinados alérgenos generalmente a nivel doméstico u ocupacional y el consumo habitual de fármacos tipo beta-bloqueantes y antiinflamatorios no esteroideos que algunos autores relacionan con las exacerbaciones el 28% de los casos.

Finalmente no debemos de olvidar el componente subjetivo de cualquier enfermedad. En el caso del asma el paciente tiende a sobreestimar un buen control, no confirmándose cuando se aplican cuestionarios validados. Uno de los más utilizados es el ACQ, que hemos aplicado en nuestro estudio CHAS sobre prevalencia del asma no controlada en pacientes de atención primaria sobre población española. En diferentes trabajos publicados entre un 45-85% de los pacientes asmáticos consideran que tienen un buen control (85,86).

Al tratarse de una patología que cursa con exacerbaciones produce en el sujeto la sensación de no enfermedad y por tanto de no necesitar tratamiento de forma continuada. Esta pérdida de adherencia se traduce en un peor control. No solo sucede en el asma, ya que en la mayoría de enfermedades crónicas, la tasa de abandonos, voluntarios o involuntarios, parciales o definitivos, es alta.

La vía de administración y el dispositivo utilizado requieren una técnica adecuada y un cierto grado de entrenamiento específico supervisado por el personal sanitario que compruebe si la técnica es correcta. En otras ocasiones será el temor a los posibles efectos secundarios, su estado emocional que no lo motivan al cumplimiento terapéutico, imposibilidad económica o situación social al tratarse de ancianos con escaso soporte familiar. Según estudios publicados la tasa de cumplimiento terapéutico en pacientes asmáticos es de un 30-50%, aunque los propios autores reconocen la dificultad de poder precisar dichos porcentajes (87). Mediante métodos directos como la obtención de niveles de fármacos o marcadores analíticos no sería posible evaluarlo. Contamos con información indirecta como la medición de óxido nítrico exhalado, aunque su utilidad práctica no está claramente establecida. Otras maneras propuestas aunque complejas y poco fiables consisten en el contaje de la medicación sobrante o instalación de dispositivos electrónicos en las cámaras de inhalación. En la práctica habitual se recurre a la entrevista clínica apoyándose en cuestionarios de cumplimiento (88).

Otro punto en el que existe controversia, en base a los resultados de los estudios publicados, es el análisis de los diferentes factores implicados en el control de la enfermedad. La edad, el sexo, el nivel sociocultural y el tabaquismo se presentan con influencia neutra. Este último con difícil explicación clínica aunque es posible que el efecto “fumador sano” esté alterando los datos, como se demuestra al realizar el análisis univariante en el que la condición de exfumador incrementa un 36% el riesgo de peor control (89,90).

La necesidad de corticoides orales, la falta de adherencia al tratamiento, la gravedad basal de la enfermedad o lugar de residencia parecen más determinantes como factores de mal control (91,92)

Una vez descartadas las posibles causas de un falso asma de control difícil (ACD), podremos establecer su diagnóstico. La enfermedad permanece insuficientemente controlada a pesar de una estrategia terapéutica adecuada para el nivel de gravedad. La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) establece unos criterios mayores: 1) Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses al año; 2) Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas, budesonida (o equivalente) > 1.2000 µg/día, o fluticasona > 880 µg/día, junto a otro fármaco antiasmático, habitualmente un β₂-adrenérgico de acción prolongada y unos criterios menores son: 1) Necesidad diaria de un β₂-adrenérgico de acción corta de rescate; 2) FEV₁ < del 80% del teórico, o variabilidad del FEM > del 20%; 3) Una o más visitas a urgencias en el año previo; 4) Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo; 4) Episodio de asma de riesgo

vital previo; 5) Rápido deterioro de la función pulmonar. Los pacientes que cumplan los dos criterios mayores, o uno de los mayores y dos menores, serán considerados como ACD (93).

1.3.ASMA Y CALIDAD DE VIDA

Uno de los objetivos del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud es la puesta en marcha de estrategias que, faciliten y garanticen la máxima calidad de la atención sanitaria a todos los ciudadanos.

La importancia de evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) radica en obtener otro tipo de resultados que no sean los parámetros clínicos tradicionales, el impacto de una patología en la vida diaria del paciente. También es importante para poder analizar las diferencias entre los diversos tratamientos y la perspectiva del paciente en la evaluación de la efectividad de las intervenciones terapéuticas. El objetivo fundamental de los instrumentos para evaluar la CVRS es conocer aquellos aspectos relacionados con las dimensiones mental, física, social y percepción general de salud autodeclarada que impactan de forma especial en la vida del paciente.

El término calidad de vida es difícil de definir pues es subjetivo, lo que entraña gran dificultad de acotación y poder cuantificarlo. Además es utilizado por profesionales de distintas esferas políticas, sociológicas, sanitarias... con diferentes puntos de vista. De las múltiples definiciones que existen podríamos hacer tres grandes grupos:

- a)- Basadas en las necesidades: los individuos cuyas necesidades básicas, afectivas y de autorealización están satisfechas gozaran de un alto nivel de vida.
- b)- Basadas en los recursos: aquellos individuos que tengan capacidad de organizar y dirigir sus condiciones de vida por disponer de recursos educativos, económicos... tendrán una mejor calidad de vida.
- c)- Basadas en preferencias, metas o valores: la calidad de vida es elevada cuando se logra lo que se desea, a lo aspira o aquello que es importante. Los valores y metas reflejarían la importancia relativa de cada necesidad, valorando así unas necesidades más que otras (94).

Lo ideal sería poder cuantificar la calidad de vida, por lo que van apareciendo nuevas clasificaciones en las que además del componente subjetivo (sensación de bienestar), se hace referencia a los objetivos, aquello que la persona es capaz de hacer (estado funcional) y el acceso a los recursos y las oportunidades para usar estas habilidades y poder conseguir sus intereses.

El método utilizado para evaluar la calidad de vida puede utilizar los dos tipos de medidas siempre que se especifique la metodología utilizada y como se relacionan las condiciones objetivas con las percepciones subjetivas y que factores pueden influir en esta relación. En este sentido el grupo de trabajo sobre calidad de vida de la OMS en una conferencia de consenso para los ensayos clínicos propuso el modelo PCASE

(acrónimo del inglés de estresantes del área física, cognitiva, afectiva, social y económica), concluyendo que se trata de un concepto multidisciplinar que engloba aspectos relacionados con la salud física, psicológica, grado de autonomía, relaciones sociales, condiciones del entorno y una dimensión espiritual-religiosa, valorándose tanto estados objetivos del sujeto (salud, funcionalidad, interacción con el medio...) como aspectos más subjetivos (satisfacción y bienestar vital y la percepción del individuo sobre el estado de su propia salud)(95).

Diversos cuestionarios de calidad de vida, tanto genéricos como específicos, han demostrado su validez para ser utilizados en el estudio de pacientes asmáticos (96).

Algunos autores han comparado la utilidad de ambos cuestionarios en el paciente asmático. Ware et al objetivó que el cuestionario específico *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* de Marks era más sensible al cambio en la gravedad de la enfermedad que el genérico SF-36 (97). Van de Molen comparó dos cuestionarios genéricos y dos específicos, observando que el más sensible a cambios en la situación de la enfermedad es el específico *Living with Asthma Questionnaire*, mientras que el genérico SF-36 y el AQLQ de Juniper se relacionaron mejor con la gravedad de la enfermedad (98,99). De estos estudios se deduce que los cuestionarios específicos parecen más sensibles a los cambios que experimentan los pacientes en la evolución de su enfermedad. Por el contrario, los genéricos facilitan poder establecer comparaciones con la población general, al permitir conocer que aspectos de la calidad de vida de los pacientes están alterados en relación a poblaciones no afectadas por la enfermedad de estudio; además nos muestran efectos inesperados de las intervenciones realizadas que no serían captados por los cuestionarios específicos que sólo valoran aspectos relacionados con el aparato respiratorio (96). Por ello lo recomendable es utilizar ambos, siempre que sea factible con los recursos disponibles.

En el momento actual ya es un hecho incuestionable la utilidad de estas herramientas en la evaluación de la enfermedad. En el caso concreto del asma disponemos de varias adecuadamente validadas (100,101).

1.4.COSTES DEL ASMA

Es importante conocer el coste que produce una determinada enfermedad, fundamentalmente si se trata de una patología crónica y muy prevalente. De esta forma los profesionales de la salud contribuimos con las autoridades sanitarias a que conozcan el impacto económico que supone. Además nos concienciará sobre el carácter limitado de nuestros recursos, y en algunas ocasiones establecer nuevos planteamientos de trabajo tanto a la hora de diagnosticar como de tratar la enfermedad.

La concienciación del impacto económico de las enfermedades sobre la sociedad es cada día mayor en los profesionales sanitarios y el asma no es una excepción. Ello se ve reflejado al punto que en los documentos de consenso internacionales como son las guías de práctica clínica, que se centran en diagnóstico y tratamiento, hacen también referencia a su importancia.

Analizando el gasto sanitario tendremos un instrumento más para valorar si las propuestas de los diversos comités científicos son adecuadas y se ajustan a realidad, son guías solamente teóricas, o son eficaces.

En el caso del asma bronquial, que es una enfermedad con una prevalencia importante, recordemos que en España se estima entre el 6-7% de la población general (con gran variabilidad entre 1 y 15%, según el territorio) y con un incremento progresivo de la incidencia en países desarrollados, las cifras reflejan que se trata de un problema importante no sólo de salud sino también económico. El gasto sanitario estimado en países desarrollados que se produce como consecuencia de la asistencia y tratamiento supone entre el 1 y el 2% del gasto sanitario total (102,103).

En EUA, los costes anuales estimados fueron 6.000 millones de dólares, en Inglaterra 1.800 millones de dólares americanos entre la atención sanitaria y los días que se perdieron por bajas laborales y en Australia 460 millones de dólares (104).

Los cálculos estimados de gastos para Europa son de unos 17.7 billones de euros anuales. Los datos más destacados corresponden a pacientes ambulatorios que supondrían unos 3.800 millones de euros, el tratamiento farmacológico 3.600 millones de euros, ingresos hospitalarios 500 millones de euros y las pérdidas de productividad 9.800 millones de euros (104).

Otros trabajos también realizados en Europa publican que el 38% de los niños y el 16% de los adultos han perdido días de colegio o trabajo como consecuencia del asma (11).

En España en un estudio que se realizó en el año 1996, se estimó que el gasto sanitario que originaba cada paciente asmático al año, era de unos 3.000 euros cuando incluíamos el gasto farmacéutico, consultas externas, asistencia a urgencias y hospitalizaciones(105).

Otro estudio realizado en Cataluña muestra que los gastos directos representan aproximadamente la tercera parte del total y de ellos el 45% corresponde al tratamiento farmacológico (19% del total). Las otras dos terceras partes corresponden a gastos indirectos fundamentalmente a formas de asma grave en una proporción 4:1 con respecto a la moderada (106).

Otro estudio prospectivo más reciente también realizado en España (107), concluye que el gasto farmacéutico aumentó un 32%, pero con una muy importante reducción de los gastos indirectos que se sitúan en el 11%. Ello induce a pensar que los asmáticos, están en la actualidad mejor controlados ya que el número de bajas laborales e invalideces es menor. En consecuencia el gasto total ha descendido, aunque la partida de tratamiento farmacológico aumentó del 19 al 32%. Pero esta mejoría en el control del asma, no sólo tiene una repercusión económica, también en la calidad de vida del paciente. En este estudio al igual que en otros a nivel europeo, el grupo de asmáticos considerados graves y los mayores de 65 años, continúan siendo los grupos que ocasionan el mayor gasto (108).

Analizar el gasto que supone una enfermedad en el conjunto de la sociedad es muy difícil pues interfieren múltiples variables, además algunos costes son intangibles por ser subjetivos.

Por un parte están los gastos directos que originan los recursos consumidos y corresponden a la prestación médico-terapéutica, que son los recursos utilizados en el diagnóstico y tratamiento y que a su vez variarán en función de la prevalencia de esa enfermedad, de su gravedad, del cumplimiento terapéutico y del coste de la propia asistencia sanitaria en ese determinado país. Pero a su vez estas variables se pueden desglosar en costes de las distintas presentaciones de fármacos o dispositivos para su aplicación, número de consultas al médico de familia o especializada, asistencias a urgencias e ingresos hospitalarios, exploraciones complementarias, transporte de ambulancia a urgencias o domicilio, incluso podríamos incluir amortización de instalaciones y edificios.

De estos gastos directos, los fármacos y sus dispositivos de administración suponen entre el 35-40%, representando la partida más destacable del asma leve y moderada. El coste hospitalario representa un 20-25%, si bien hay diferencias entre países en función del modelo de asistencial y el 80% corresponde al ingreso. La asistencia en urgencias representa entre un 14 y un 18% y el gasto de las consultas externas 9-14%. Finalmente el porcentaje correspondiente a personal sanitario viene a representar un 25%, del cual un 75% corresponde a atención primaria y 25% a especializada (107).

Por otro lado se encuentran los gastos indirectos que originan los recursos perdidos o no médicos y que se originan por la pérdida de productividad de la persona afectada. A su vez se relaciona con la edad del paciente, la gravedad, el grado de control y los sistemas de protección social de cada determinado país. Aquí se encuentran valores tan difíciles de medir como las bajas laborales, la asistencia escolar, la productividad de una determinada empresa, jubilación anticipadas o pérdida de tiempo de terceras personas que cuidan al enfermo.

Existe una tercera partida de gastos denominada intangible, que expresarían las posibles ganancias no obtenidas por empeoramiento de la calidad de vida y de la esfera psicosocial que afectaría al paciente y su entorno familiar por incumplimiento de horarios o bajas laborales. Como es fácil de entender, por su naturaleza poco cuantificable, en la mayoría de los estudios así se expresa y en otras ocasiones se incluyen en el apartado de indirectos.

Es bien conocido que existen importantes diferencias en los recursos sociales, políticas sanitarias y económicas de cada país. También debemos considerar la gran variabilidad organizativa de los sistemas sanitarios en los diferentes países en los que se realizan estos estudios y que luego utilizamos como modelo para analizar los gastos.

En 1996 Barnes et al (109), publican una revisión de nueve estudios, concluyendo como datos más significativos que los gastos indirectos se sitúan en un 40%, y del total de los

directos el mayor porcentaje (40%), corresponde al gasto farmacéutico, seguido por las asistencias a urgencias e ingresos hospitalarios con un 30%.

Varios estudios han demostrado que los costes en el asma aumentan cuando no existe un buen control, ya sea por un infradiagnóstico, por un escaso seguimiento de las guías de práctica clínica por parte de los profesionales, prescripción de tratamientos inadecuados, o escaso cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Se calcula que hasta un 70% del gasto podría deberse a este mal control y solo el 30% estaría justificado de forma real por la enfermedad.(107,108,110,111)

La organización mundial de la salud ha estimado que anualmente se pierden 15 millones de años de vida ajustados por incapacidad debido al asma (112).

Otro estudio (111) realizado en EUA también pone de manifiesto una relación directa entre asma mal controlado y aumento de los costes. Se hizo un seguimiento durante un año para conocer la utilización de recursos sanitarios según el grado de control, de tal manera que se estableció un sistema de puntuación de 1 a 4. Los pacientes de los grupos 3 y 4 sufrieron episodios de agudizaciones con una proporción 3,5 veces superior. Además se objetivo que aproximadamente el 50% de los sujetos tenía como mínimo una puntuación de 1 y hasta el 13% alcanzaba 3 ó 4 puntos. Otras conclusiones interesantes fueron que el 8% no tomaba ninguna medicación y algo más del 32% no tenían un diagnóstico de asma realizado por un médico.

En un estudio realizado en Francia con más de 1000 pacientes, etiquetados de asma persistente se analizaron los costes directos y su relación con el control de la enfermedad y su gravedad. Se llegó a la conclusión de que un mal control originaba un aumento del gasto de 2,5 pasando de 550 euros por paciente bien controlado, a 750 y 1450 euros en moderada y mal controlado respectivamente. El 10% de los pacientes más graves consumen el 50% del presupuesto. También se confirmó que el gasto aumenta con la edad y número de comorbilidades (110).

En España un trabajo realizado en Cataluña concluyó que un mejor control de la enfermedad producía unos costes directos menores. Los sujetos bien controlados alcanzaban un gasto medio anual 550 euros, 746 y 1450 en los casos de escaso y mal control respectivamente. En relación con la gravedad, el gasto que se originaba por paciente y año era de 1330, 2.400 y 6.400 euros si era leve, moderada o grave. El grupo de enfermedad severa representaba el 40% del total de los costes (106).

En los países industrializados, donde se han realizado la mayoría de estudios comparativos, se ha demostrado que los gastos originados en el cuidado de pacientes asmáticos es elevado, y que se puede reducir con un buen control. Un manejo inadecuado representa un 70% del gasto, principalmente por costes indirectos (107,109).

Uno de los aspectos más relevantes en el análisis económico es su repercusión sobre la actividad laboral. El asma es considerada la enfermedad respiratoria más frecuente de

origen ocupacional en los países desarrollados. Además, es la quinta causa más importante de limitación laboral en población general y tercera en mujeres (113). La relación entre la actividad laboral y el asma es bidireccional. No solo el lugar de trabajo puede desencadenar o agravar un asma pre-existente, también esta puede condicionar dificultades para mantener nuestra profesión. Las enfermedades del aparato respiratorio consideradas globalmente son la causa más frecuente de incapacidad laboral transitoria (114). Estudios multicéntricos recientes confirman la elevada incidencia de incapacidad laboral en los pacientes con asma (115,116).





2. OBJETIVOS

1. Evaluar la prevalencia de asma mal controlada en pacientes de atención primaria e identificar factores asociados.
2. Analizar la incapacidad laboral en los pacientes asmáticos y circunstancias implicadas.
3. Evaluar la calidad de vida en pacientes con asma desde una perspectiva multidimensional.





3. ESTUDIOS

3.1 Factores asociados con el control del asma en pacientes de atención primaria en España: el estudio CHAS

Palabras clave

Asma. Epidemiología. Atención Primaria. Factores de riesgo.

Resumen

El control del asma es inadecuado en todas las poblaciones estudiadas hasta el momento actual, generando la mayor parte de los costes de la enfermedad. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la prevalencia de asma mal controlada en pacientes de atención primaria, e identificar algunos factores asociados con este hecho.

Métodos

Llevamos a cabo un estudio transversal, incluyendo pacientes asmáticos mayores de 18 años, seguidos en consultas de atención primaria (n=2159). El control del asma se evaluó con el cuestionario «Asthma Control Questionnaire». Las variables sociodemográficas y el cumplimiento terapéutico se evaluaron mediante un cuestionario. Mediante regresión logística se calcularon los OR de asma mal controlada; utilizando como variable dependiente el control del asma, valorado de acuerdo a la puntuación ACQ.

Resultados

La prevalencia de asma no controlada fue del 63,9%. El tratamiento con corticoides orales (OR=6,55), la mayor gravedad del asma (OR=3,11), la presencia de un evento estresante reciente (OR=2,44), una menor importancia otorgada al cumplimiento terapéutico (OR=1,66) y vivir en un medio rural (OR=1,29) fueron factores de riesgo para asma mal controlada. Por el contrario, el sexo, la edad, la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el nivel educacional no mostraron ninguna influencia sobre el control del asma.

Conclusiones

En España el asma permanece mal controlada, y algunos de los factores relacionados con esta situación podrían ser modificables desde el sistema sanitario.

Introducción

El control del asma es considerado un objetivo fundamental en el manejo de estos pacientes¹, ya que condiciona una parte importante de los elevados costes de la enfermedad, cercanos en España a los 1.500 millones de euros anuales². Sin embargo,

los resultados obtenidos por diversos autores demuestran que sigue siendo insuficiente en todas las poblaciones estudiadas^{3,4,5}.

Asimismo, es conocida la gran variabilidad en los niveles de control de esta enfermedad, aún entre países cercanos. En el European Community Respiratory Health Survey el porcentaje de asmáticos mal controlados en unos países supera en más del triple a otros países, 20% de mal controlados en Islandia, contra 67% en Italia⁶.

En el estudio INSPIRE⁷, donde se incluyen datos de diversos países europeos (incluido España), el número de pacientes con asma no controlada alcanza el 72%, evaluado según el cuestionario Asthma Control Questionnaire (ACQ), considerando como bien controlados a los pacientes con una puntuación inferior a 0,75⁸.

También se observan diferencias significativas en los factores asociados con mal control de la enfermedad; ya que factores como la edad, el sexo o el nivel educacional pueden asociarse a mejor control del asma para unos autores, a peor control para otros, o no tener ninguna influencia en otras poblaciones^{6,9,10,11,12}.

Por otra parte, los pacientes asmáticos suelen sobreestimar el control de su enfermedad, considerando como buen control una situación que realmente no lo es⁷.

Diversos autores han elaborado cuestionarios validados para evaluar el control del asma, entre los cuales el ACQ es uno de los más frecuentemente utilizados⁸.

El objetivo del estudio *Control and Handling of Asthma in Spain* (CHAS) es evaluar la prevalencia de asma no controlada en pacientes de atención primaria, así como identificar los factores asociados a esta situación.

Pacientes y métodos

Hemos llevado a cabo un estudio transversal de la población de asmáticos mayores de 18 años, asistidos en Atención Primaria en España. Aunque el objetivo primario del estudio es de naturaleza analítica (establecer la relación entre exposición y efecto), se eligió un estudio transversal porque: 1) la determinación de las variables independientes y la dependiente al mismo tiempo es una medida tan válida como la determinación en dos momentos distintos, cuando las variables independientes muestran gran estabilidad a lo largo del tiempo; 2) las características de las variables independientes y dependientes minimiza el riesgo de una relación de causalidad inversa.

Bajo estas condiciones, los resultados de un diseño transversal tienen una validez similar a los de un estudio longitudinal.

La inclusión de pacientes se realizó por muestreo polietápico, en todas las comunidades autónomas de España. Los médicos de familia fueron la unidad de muestreo en la primera etapa (n=182), y 12 pacientes de cada uno de estos médicos fueron incluidos aleatoriamente, hasta (n=2.230).

Los criterios de inclusión fueron: 1) edad mayor de 18 años; 2) diagnosticado de asma al menos un año antes, mediante historia clínica y las exploraciones complementarias necesarias para poder confirmarlo; 3) que hubiera acudido a consulta en su Centro de Atención Primaria en los 2 años previos, y 4) que firmara el consentimiento informado para participar en el estudio. Como criterios de exclusión: 1) incapacidad para leer o entender los cuestionarios, en opinión del investigador; 2) diagnóstico de EPOC.

Cada médico contactó a sus pacientes por teléfono. Aquellos que rechazaron participar fueron considerados como no respondedores.

La recogida de datos se llevó a cabo por entrevista personal en la consulta del médico (entre noviembre de 2007 y marzo de 2008).

El control del asma se evaluó mediante el cuestionario ACQ⁸. Para este estudio hemos utilizado la versión abreviada, que ha sido utilizada en estudios poblacionales sin pérdida de validez¹³. Además, el paciente y el médico fueron preguntados por el grado de control del asma. La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario EuroQuol¹⁴. Las variables sociodemográficas y el cumplimiento con el tratamiento fueron recogidas mediante un cuestionario diseñado específicamente para este estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Variables Variable dependiente

El control del asma se evaluó como una variable dicotómica, según la puntuación en el cuestionario ACQ, considerando como bien controlados a aquellos pacientes con una puntuación ACQ inferior a 0,75, y a aquellos con ACQ $\geq 0,75$ como «no bien controlados». El valor predictivo positivo y negativo para este punto de corte es de 0,75 y 0,81 respectivamente⁸.

Variables Independientes

Fueron incluidas variables sociodemográficas como edad, sexo, lugar de residencia (rural/urbano) y nivel educacional (estudios primarios, estudios secundarios, estudios universitarios).

La presencia o no de alergia se recogió a partir de lo referido por el paciente.

En función del tabaquismo se clasificaron como nunca fumadores, ex-fumadores o fumadores activos. En función del IMC se establecieron 3 grupos ($<25\text{kg/m}^2$; $\geq 25\text{kg/m}^2 - 30\text{kg/m}^2$; $\geq 30\text{kg/m}^2$).

Se preguntó por la incidencia de algún evento estresante en los últimos 15 días, según la propia consideración del paciente (sí/no).

El cumplimiento con el tratamiento fue evaluado mediante 3 variables: 1) cumplimiento terapéutico según el médico; 2) frecuencia de olvido de la medicación según el paciente;

3) importancia del cumplimiento según el paciente. Esta última variable se obtuvo preguntando al paciente sobre su grado de acuerdo (desde 0=completamente en desacuerdo, hasta 10=completamente de acuerdo) con la siguiente frase «Cumplimiento estricto de la medicación prescrita por mi médico mejoraría mis síntomas de asma»; y que fue estratificada, por consenso del equipo investigador, en dos categorías: <8 y ≥ 8 .

La gravedad del asma se estableció según los criterios de la guía GINA 2006, en base a la situación del paciente antes de iniciarse ningún tratamiento¹⁵.

El tratamiento de base fue clasificado en 4 categorías mutuamente excluyentes: 1) los que tomaron corticosteroides orales en el año previo; 2) los tratados con una combinación de beta-2 agonistas de larga duración y corticoides inhalados, con cualquier otro fármaco pero no con corticosteroides orales (OCS); 3) tratados con corticoides inhalados sin beta-agonistas de larga duración de forma continuada, aunque puedan tomar beta agonistas a demanda, y 4) solo beta-2 agonistas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el software SAS v8.2. Para las variables continuas se calcularon la media, mediana, desviación estándar, valores máximo y mínimo. Para las variables categóricas se calcularon las frecuencias absoluta y relativa.

Mediante regresión logística se obtuvieron los OR y su IC del 95%. En la regresión logística fueron incluidas como variables independientes todas aquellas con un valor de significación estadística de $p < 0,2$ en el análisis univariante.

Resultados

En el proceso de reclutamiento participaron 182 médicos de Atención Primaria. Fueron incluidos en el análisis 2.159 pacientes (96,9% de los reclutados), la mayoría de los cuales fueron mujeres (58%), con una edad media de 48 años, y con un tiempo medio desde el diagnóstico del asma de 15,1 años (tabla 1). La prevalencia de asma no controlada fue del 63,9% (IC del 95%: 61,9–65,9%).

3. ESTUDIOS

Tabla 1.

	n (%)		n (%)
Edad, años:		Gravedad del asma:	
18–39 años	799 (37,0)	Intermitente	564 (26,1%)
40–59 años	716 (33,2%)	Persistente leve	789 (36,6%)
≥60 años	644 (29,8%)	Persistente moderada	714 (33,1%)
Sexo:		Persistente grave	91 (4,22%)
Varón	911 (42,2%)	Tabaquismo:	
Mujer	1.248 (57,8%)	Nunca fumador	1.359 (63%)
IMC (kg/m ²):		Ex fumador	451 (20,9%)
<25	844 (39,1%)	Fumador activo	347 (16,09%)
≥25-30	880 (40,8%)	Consumo de alcohol (g):	
≥30	433 (20,1%)	≤22,5g	956 (50,0%)
Nivel educacional:		>22,5g	956 (50,0%)
Sin escolarizar	173 (8,03%)	Mascotas en el hogar:	
Estudios primarios	916 (42,5%)	Sí	639 (29,6%)
Enseñanza secundaria	715 (33,2%)	No	1.518 (70,4%)
Universitarios	351 (16,3%)	Alergia:	
Ocupación laboral:		Sí	943 (43,7%)
Trabajador activo	1.114 (51,6%)	No	1.216 (56,3%)
Tareas del hogar	408 (18,9%)	Evento estresante en los últimos 15 días:	
Desempleado	39 (1,81%)	Sí	312 (14,5%)
Invalidez	66 (3,06%)	No	1.839 (85,5%)
Jubilado	393 (18,2%)	Adherencia al tratamiento (opinión del médico):	
Estudiante	137 (6,35%)	Muy poco	41 (1,9%)
Convivencia:		Poco	321 (14,9%)
Vive solo/a	242 (11,2%)	Aceptable	814 (37,7%)
Con otras personas	1.914 (88,8%)	Buena	756 (35,0%)
Lugar de residencia:		Muy Buena	227 (10,5%)
Pueblo pequeño	404 (18,7%)	¿Con qué frecuencia olvida tomar su medicación?	
Pueblo grande	470 (21,8%)	Nunca	837 (38,8%)
Ciudad	1.284 (59,5%)	1–5 al mes	1.016 (47,1%)
Historia familiar de asma:		6–10 al mes	229 (10,6%)
Ninguna	1.162 (53,8%)	>10 al mes	77 (3,57%)
Padres	696 (32,2%)	Importancia de la adherencia (opinión del paciente):	
Abuelos	258 (11,9%)	<8	544 (25,2%)
Tíos/as	168 (7,78%)	≥8	1.612 (74,8%)
Tratamiento para el asma:		Control del asma (opinión del médico):	
Corticoides orales	159 (7,5%)	Muy mal controlada	83 (3,85%)
LABA+Corticoides inhalados	1.499 (70,3%)	Mal controlada	329 (15,3%)
Corticoides inhalados	214 (10,0%)	Controlada	734 (34,0%)
SABA o LABA	259 (12,2%)	Totalmente controlada	1.011 (46,9%)
Puntuación ACQ:		Control del asma (opinión del paciente):	
<0,75	779 (36,1%)	Muy mal controlada	43 (2,0%)
0,75–1,50	573 (26,5%)	Mal controlada	193 (8,98%)
>1,5	807 (37,4%)	Controlada	675 (31,4%)
		Totalmente controlada	1.238 (57,6%)

CALIDADE DE VIDA NO PACIENTE ASMÁTICO

El tratamiento con OCS, la gravedad basal del asma, la presencia de algún evento estresante reciente, la importancia concedida al cumplimiento terapéutico, y vivir en un área rural son determinantes independientes de asma mal controlada (tabla 2). Por el contrario, sexo, edad, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol y nivel educacional no mostraron ninguna influencia sobre el control del asma (tabla 2).

Tabla 2.

	Asma no controlada (%)	OR (IC del 95%)	
		Univariante	Ajustado*
<i>Sexo:</i>			
Varón	62,24	1	
Mujer	65,14	1,13 (0,95–1,35)	
<i>Edad, años:</i>			
18–39 años	55,82	1	1
40–59 años	67,04	1,61 (1,31–1,98)	1,26 (0,98–1,60)
≥60 años	70,50	1,89 (1,52–2,35)	1,29 (0,97–1,72)
<i>IMC (kg/m²):</i>			
< 25	59,12	1	1
≥25–30	64,89	1,28 (1,05–1,55)	1,07 (0,85–1,34)
≥30	71,13	1,70 (1,33–2,18)	1,14 (0,84–1,53)
<i>Tabaquismo</i>			
Nunca fumador	62,03	1	1
Ex-fumador	68,96	1,36 (1,08–1,71)	1,11 (0,86–1,43)
Fumador activo	64,55	1,12 (0,87–1,43)	1,16 (0,88–1,54)
<i>¿Con qué frecuencia olvida su medicación?</i>			
Nunca	55,56	1	1
A veces	69,21	1,80 (1,50–2,15)	1,62 (1,31–2,00)
<i>Consumo de alcohol</i>			
≤22,5g	63,18	1	
>22,5g	64,44	1,06 (0,88–1,27)	
<i>Nivel educativo</i>			
Secundario o superior	58,04	1	1
Ninguno o estudios primarios	70,93	1,61 (1,35–1,93)	1,18 (0,94–1,46)

<i>Lugar de residencia</i>			
Ciudad	60,90	1	1
Pueblo	68,31	1,38 (1,15–1,66)	1,29 (1,05–1,58)
<i>Evento estresante en los últimos 15 días</i>			
No	61,34	1	1
Sí	78,53	2,31 (1,73–3,07)	2,44 (1,77–3,35)
<i>Adherencia al tratamiento (opinión del médico)</i>			
Aceptable, bueno o muy bueno	61,66	1	1
Malo o muy malo	75,14	1,88 (1,45–2,43)	1,47 (1,09–1,98)
<i>Importancia de la adherencia (opinión del paciente)</i>			
≥8	60,67	1	1
<8	73,35	1,78 (1,44–2,21)	1,66 (1,30–2,12)
<i>Gravedad basal del asma</i>			
Intermitente o persistente leve	53,14	1	1
Moderada o grave	82,11	4,05 (3,28–4,99)	3,11 (2,48–3,90)
<i>Tratamiento para el asma</i>			
SABA o LABA	39,77	1	1
Corticoides inhalados	51,87	1,63 (1,13–2,35)	1,49 (1,00–2,20)
LABA+corticoides inhalados	67,58	3,16 (2,41–4,14)	2,09 (1,56–2,81)
Corticoides orales	89,94	13,54 (7,63–24,02)	6,55 (3,54–12,12)
ACQ: Asthma Control Questionnaire; IMC: índice de masa corporal; LABA: beta-agonistas de larga duración; OR: odds ratio relacionado con las otras categorías de cada variable; SABA: beta-agonistas de corta duración.			
* Ajustado por las variables incluidas en la tabla.			

Discusión

Los resultados de este estudio muestran una situación poco satisfactoria del control del asma en España, dado que un elevado porcentaje de esta población no está bien controlado, como sucede en otros países^{6,9,10,16,17}. La utilización del cuestionario ACQ como instrumento de medida del control del asma refuerza la validez de los resultados obtenidos, dado que ha sido ampliamente validado⁸.

En un estudio previo, también realizado en España en 2004, con pacientes de Atención Primaria y Consultas Especializadas, el 74% no estaban adecuadamente controlados¹⁸.

Además del mal control de la enfermedad, los pacientes suelen sobreestimar su grado de control, lo cual puede ser uno de los factores condicionantes de mal cumplimiento terapéutico y, por tanto, incrementar el coste personal, económico y social de la enfermedad⁹.

El hallazgo de peor control en pacientes que requieren OCS es consistente con los hallazgos de otros autores^{11,12}. Dado que este tipo de tratamiento puede estar indicado en las agudizaciones graves, factor determinante en sí mismo de mal control de la enfermedad, parece razonable dicha asociación⁶. Otros factores pueden estar implicados en esta asociación, como la falta de adherencia al tratamiento que puede alcanzar al 45% de los pacientes en tratamiento con OCS¹⁹, o la resistencia a los corticosteroides que puede afectar a alrededor del 10% de los asmáticos²⁰.

La gravedad basal de la enfermedad es el segundo factor en importancia, en cuanto a influencia sobre la falta de control del asma. Los pacientes con asma moderada-grave tienen más del triple de probabilidades de estar mal controlados, comparados con el asma intermitente-leve. Este mismo efecto es referido por otros estudios europeos, incluyendo un elevado número de pacientes^{9,17}, y en un original estudio prospectivo realizado en Francia²¹. Por el contrario, en un estudio realizado con población española no se observó influencia de la gravedad basal sobre el control de la enfermedad¹⁸. En este caso los pacientes procedían, casi a partes iguales, de consultas de médicos especialistas y generalistas, pudiendo este hecho condicionar diferencias en los resultados en el manejo de la enfermedad, ya que es conocido que el manejo por especialistas mejora los resultados²².

La percepción que el paciente asmático tiene de la enfermedad parece lejana de la realidad; dado que entre el 45–85% de los pacientes con asma no controlada consideran que tienen un buen control de la enfermedad^{10,16,17}. Además, la deficiente percepción se asocia con peor cumplimiento terapéutico²³. En nuestro estudio evaluamos la importancia que el paciente concede al cumplimiento, lo cual puede considerarse un indicador de la percepción del asma, asociándose los menos perceptores con peor control de la enfermedad.

El antecedente de un evento estresante supone incrementar en más del doble la probabilidad de mal control del asma. Aún siendo un estudio transversal, dado que la pregunta fue si había un antecedente estresante, parece indicar que el fenómeno psicológico es lo que contribuye a descompensar la enfermedad respiratoria, y no en sentido inverso. Diversos factores psicológicos se han relacionado con el mal control del asma, pero no está definido claramente un perfil psicopatológico asociado con peor control de esta enfermedad²⁴. Es conocido que la ansiedad y la depresión son el doble de frecuentes en asmáticos que en la población general²⁵. No obstante, el efecto sobre el control del asma parece distinto según el tipo de trastorno. La depresión se asocia con peor control de la enfermedad, pero no la ansiedad^{25,26}. Además de la alteración conductual que puede suponer la modificación del estado de ánimo, se han sugerido mecanismos fisiopatológicos comunes en los que participarían citocinas inflamatorias o la reactividad colinérgica de la vía aérea^{25,26}. Por otra parte, tanto la ansiedad como la depresión se asocian con actitudes negativas hacia los medicamentos, que podrían condicionar peor cumplimiento terapéutico²⁷.

La adherencia se evalúa mediante diversas herramientas, aunque ningún método de medirla es considerado el Gold Standard²⁸. En este trabajo hemos evaluado este aspecto en función de la frecuencia de olvido de tomar la medicación referido por el propio paciente; pero también según la percepción subjetiva del médico, de forma similar a otros autores²⁹. En las enfermedades crónicas en general, como en el asma, la adherencia suele ser subóptima²⁴. Aún en los ensayos clínicos con pacientes crónicos, donde la atención a los pacientes está protocolizada, las tasas de adherencia oscilan entre el 43–78%^{28,30}, a pesar de ser conocido que el cumplimiento terapéutico acorde a las guías reduce la morbimortalidad del asma³¹.

Además, el hecho de que el asma curse con exacerbaciones episódicas, genera en muchos pacientes la sensación de no estar enfermo en ausencia de síntomas, y por tanto no necesitar tratamiento³². Esta falta de adherencia supuso, en nuestros pacientes, peor control del asma, como ha sido referido por otros autores^{9,33}.

La diferencia en el grado de control entre los pacientes que viven en medio urbano, comparados con los habitantes del medio rural no es sorprendente. En diversas enfermedades se ha observado un comportamiento distinto en función del hábitat rural o urbano de la población, probablemente producto de la interacción de diversos aspectos, no analizados en este estudio^{34,35}. En el asma, además, la influencia de factores ambientales tiene un papel especialmente relevante^{36,37}. Asimismo, pueden influir otros factores interrelacionados con el lugar de residencia como diferencias en el acceso a cuidados sanitarios, de nivel socioeconómico, diferencias ocupacionales o en el nivel de cumplimiento de las recomendaciones de salud^{38,39,40}.

Una limitación del estudio es que al tratarse de un estudio transversal, la validez de las conclusiones puede estar limitada por la dificultad en diferenciar entre causa y efecto. De todas formas, es poco probable que los factores asociados con el control del asma cambien durante el periodo en que se mide la variable dependiente. En estos casos, los resultados de un estudio transversal serán similares a los obtenidos con estudios longitudinales⁴¹.

Inicialmente resultaba sorprendente la ausencia de asociación entre el control del asma y factores como el tabaquismo o la obesidad. Consideramos, al igual que otros autores, que el efecto «fumador sano» puede influir en estos resultados, hecho congruente con la observación en el análisis univariante de que la condición de ex fumador supone incrementar un 36% el riesgo de mal control del asma, mientras este efecto no se observa entre los fumadores activos ni en el análisis multivariante⁴². En cuanto a la obesidad, algunos trabajos recientes tampoco observan ninguna relación significativa con el mal control del asma, apuntando la posibilidad de mecanismos fisiopatológicos comunes como factores confusores en esta asociación^{43,44}.

Otra limitación es que los médicos participantes no fueron incluidos de forma aleatoria. Pero, dado el elevado número de individuos incluido, y la distribución entre médicos de Atención Primaria de todo el país, es probable que estos resultados representen la verdadera situación del control del asma en España, al menos entre aquellos que acuden

a consultas de atención primaria. Además, es conocido que casi el 80% de la población española acude al menos una vez en el año a su médico de Atención Primaria⁴⁵.

En cuanto a las variables incluidas, también se pueden considerar ciertas limitaciones como la ausencia de espirometrías en el momento de realizar el trabajo de campo, o de algunos factores que podrían modificar el control del asma como la rinitis o el reflujo gastroesofágico; pero la inclusión de todas las variables que en algún estudio previo mostraron su influencia sobre el control del asma parecía inabordable para un trabajo con tan amplia distribución territorial y elevado número de pacientes.

En conclusión, el asma en España sigue estando mal controlada, y algunos de los factores que condicionan esta situación parecen modificables desde el sistema sanitario. Además, parece especialmente relevante la necesidad de profundizar en los aspectos de educación sanitaria.

Conflicto de intereses

Javier Nuevo y Mónica Tafalla son trabajadores de AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A.

Financiación

El estudio CHAS fue financiado por AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A.

Bibliografía

1. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(5 Suppl):S94-S138.
2. 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.
3. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med.* 2006; 100:1139-51.
4. Corsico AG, Cazzoletti L, de Marco R, Janson C, Jarvis D, Zoia MC, et-al. Factors affecting adherence to asthma treatment in an international cohort of young and middle-aged adults. *Respir Med.* 2007; 101:1363-7.
5. Pacheco Galván A. El control del asma: del mito a la realidad. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45:306-7.
6. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et-a.l, Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120:1360-7.
7. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med.* 2006; 6:13.
8. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman E.D. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006; 100:616-21.
9. Godard P, Huas D, Sohier B, Pribil C, Boucot I. Asthma control in general

- practice: a cross-sectional survey of 16,580 patients. *Presse Med.* 2005; 34(19 Pt 1):1351-7.
10. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J.* 2008; 31:320-5.
11. Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G, Bousquet J, Chretien S, Bauguil G, et-al. Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:1404-10.
12. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Cook E.F. Determinants of future long-term asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118:1048-53.
13. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005; 99:553-8.
14. McTaggart-Cowan HM, Marra CA, Yang Y, Brazier JE, Kopec JA, FitzGerald JM, et-al. The validity of generic and condition-specific preference-based instruments: the ability to discriminate asthma control status. *Qual Life Res.* 2008; 17:453-62.
15. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2006): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org>; 2006.
16. Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G, Osman LM, Brice K, Massol J, et-al. Asthmatic patients' poor awareness of inadequate disease control: a pharmacy-based survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98:146-52.
17. Soriano JB, Rabe KF, Vermeire P.A. Predictors of poor asthma control in European adults. *J Asthma.* 2003; 40:803-13.
18. Fueyo A, Ruiz MA, Ancochea J, Guilera M, Badia X. Asthma control in Spain: Do season and treatment pattern matter? The ESCASE study. *Respir Med.* 2007; 101:919-24.
19. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney L.G. The Prevalence of Non-adherence in Difficult Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:817-22.
20. Ito K, Chung KF, Adcock I.M. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:522-43.
21. Combescure C, Chanez P, Saint-Pierre P, Daurès JP, Proudhon H, Godard P. Assessment of variations in control of asthma over time. *Eur Respir J.* 2003; 22:298-304.
22. Schatz M, Zeiger RS, Mosen D, Apter AJ, Vollmer WM, Stibolt TB, et-al. Improved asthma outcomes from allergy specialist care: a population-based cross-sectional analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116:1307-13.
23. Martínez-Moragón E, Perpiñá M, Fullana J, Macián V, Lloris A, Belloch A. Percepción de la disnea y cumplimiento terapéutico en pacientes con asma. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44:459-63.
24. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et-al. Severe asthma in adults: what are the important questions?. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:1337-48.
25. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both?. *Chest.* 2006; 130:1039-47.
26. Kullowatz A, Kannies F, Dahme B, Magnussen H, Ritz T. Association of depression and anxiety with health care use and quality of life in asthma patients. *Respir Med.* 2007; 101:638-44.
27. Perpiñá Tordera M, Martínez Moragón E, Belloch Fuster A, Lloris Bayo A, Pellicer Císcar C. Creencias sobre la salud y los medicamentos en la población asmática española. Validación de 2 instrumentos para su medida. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45:218-23.
28. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Eng J Med.* 2005; 353:487-97.

29. Jones CA, Clement LT, Morphey T, Kwong KY, Hanley-Lopez J, Lifson F, et-al. Achieving and maintaining asthma control in an urban pediatric disease management program: the Breathmobile Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:1445-53.
30. Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, et-al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med.* 2008; 102:1681-93.
31. Rodríguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchis J. El tratamiento según la guía de la Global Initiative for Asthma (GINA) reduce la morbimortalidad de los pacientes con asma de riesgo vital. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44:192-6.
32. Horne R, Price D, Cleland J, Costa R, Covey D, Gruffydd-Jones K, et-al. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective?. *BMC Pulm Med.* 2007; 7:8.
33. Smith JR, Mildenhall S, Noble M, Mugford M, Shepstone L, Harrison B.D. Clinician-assessed poor compliance identifies adults with severe asthma who are at risk of adverse outcomes. *J Asthma.* 2005; 42:437-45.
34. Leira EC, Hess DC, Torner JC, Adams H.P. Rural-urban differences in acute stroke management practices: a modifiable disparity. *Arch Neurol.* 2008; 65:887-91.
35. Eberhardt MS, Pamuk E.R. The importance of place of residence: examining health in rural and nonrural areas. *Am J Public Health.* 2004; 94:1682-6.
36. Takkouche B, González-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy.* 2008; 63:857-64.
37. Carracedo-Martinez E, Sanchez C, Taracido M, Saez M, Jato V, Figueiras A. Effect of short-term exposure to air pollution and pollen on medical emergency calls: a case-crossover study in Spain. *Allergy.* 2008; 63:347-53.
38. Selden T.M. Compliance with well-child visit recommendations: evidence from the Medical Expenditure Panel Survey, 2000–2002. *Pediatrics.* 2006; 118:1766-78.
39. Almeida JP, Lwebuga-Mukasa J.S. Geographic variations in asthma mortality in Erie and Niagara counties, western New York, 1991–1996. *Am J Public Health.* 2001; 91:1394-5.
40. Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Van Hoof KJ, Van Bastelaer FJ, Van Sprundel MP, et-al. Prevalence of respiratory symptoms: marked differences within a small geographical area. *Int J Epidemiol.* 1998; 27:630-5.
41. Rothman KJ, Greenland S. Types of epidemiology study. In: Rothman KJ, Greenland S, editores. *Modern Epidemiology*, 2nd ed., Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998, p. 67–8.
42. Torén K, Gislason T, Omenaas E, Jögi R, Forsberg B, Nyström L, et-al. Prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study. *Eur Respir J.* 2004; 24:942-6.
43. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson JL, Cracowski JL, Ferran J, et-al. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:681-7.
44. Clerisme-Beaty EM, Karam S, Rand C, Patino CM, Bilderback A, Riekert KA, et-al. Does higher body mass index contribute to worse asthma control in an urban population?. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:207-12.
45. Fernández JL, Bolívar I, López J, Sanz E. The impact of primary health care reform in the utilization of medical and nursing services. Working Group on the Utilization of Health Services. *Aten Primaria.* 1996; 18:52-7.

3.2 Factors Associated with a Higher Prevalence of Work Disability among Asthmatic Patients

Objective. To study asthma-related absenteeism in the asthmatic population in Spain and to identify some risk factors for absenteeism. **Methods.** A cross-sectional study was performed on patients who had been diagnosed with asthma in the primary care setting at least 1 year before the start of this study. A questionnaire was designed that included socio-demographic and clinical variables. The time absent from work in the previous year was self-reported by the patients. **Results.** More than 25% of the asthmatic population in Spain took sick leave during the previous year. Visits to a general practitioner or to the emergency department are the factors associated with the greatest risk of absenteeism. **Conclusions.** Absenteeism is common within the asthmatic population in Spain. The authors of this study believe that some of the determining factors could be modified by the health-care system.

Keywords absenteeism, asthma, indirect costs, risk factors, work disability

Introduction

The prevalence and severity of chronic respiratory diseases, along with the consequent economic impact, are a challenge for the public health system⁽¹⁾. In addition, respiratory tract diseases are one of the commonest causes of temporary work disability in Spain⁽²⁾. Asthma, in particular, is a chronic respiratory disease with high economic costs that globally exceed the combined costs of tuberculosis and HIV/AIDS⁽³⁾. The cost increases observed during the last few years have been due mainly to higher indirect costs of which absenteeism accounts for a significant proportion^(3,4).

The relationship between asthma and working conditions, particularly among patients with occupational asthma and work-aggravated asthma, has been clearly established⁽⁵⁾. It is thought that up to 15% of adult asthma cases can be attributed to occupational exposure⁽⁶⁾.

The analysis of the causes of work disability among asthmatics is complex because of the probable multifactor etiology, which includes factors such as the subject's health status, work conditions, and the country's social and sanitary condition⁽⁴⁾.

The debate about the factors most probably associated with a higher risk of absenteeism continues, with different authors reaching different conclusions^(5,7). Greater knowledge of the factors that tend to increase absenteeism among asthmatics would enable the costs associated with the disease to be reduced^(3,4).

In this work, we intend to identify some of the factors associated with a higher prevalence of absenteeism among employed asthmatic adults from non-institutionalized populations, estimated from subjects attending primary care centers in Spain from August 2007 to March 2008.

Methods

Design

We carried out a cross-sectional study of the population of asthmatic patients over 18 years of age attending primary care centers in Spain.

Patients and Data Collection Procedures

Multistage cluster sampling was used. General practitioners were used as sampling units in the first stage (182 sites), and their patients were sampled at random. The following inclusion criteria were used: (1) male and female subjects with ages ranging from 18 to 65 years old; (2) subjects who had been diagnosed with asthma by a physician at least 1 year before; and (3) subjects who had visited the primary care center in the past 2 years. The following exclusion criteria were used: (1) subjects who were unable to read or understand the questionnaires (in the investigator's opinion); (2) subjects who had been diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease; (3) subjects who were retired; and (4) subjects who were institutionalized. The physicians contacted the selected patients by phone. The patients who refused to participate were considered to be non-responders.

Data collection was carried out through a personal interview using a questionnaire in the clinic from August 2007 to March 2008. Before starting data collection, the patient signed an informed consent form. This study was authorized by the Hospital Clínico San Carlos (Madrid) Ethics Committee in June 2007.

Variables

The socio-demographic variables of the patient, exposure, burden of the disease, and treatment compliance were measured using a questionnaire specifically designed for this study.

Dependent Variables. Occupational disability was assessed by asking the patient whether he/she had taken sick leave due to asthma in the previous 12 months. Patients had the choice of answering either yes or no.

Independent Variables. Several socio-demographic variables were considered, such as gender, place of residence (town/city), and educational level (primary school/high school/university).

The severity of asthma was classified according to the 2006 edition of the guide Global Initiative for Asthma⁽⁸⁾.

Subjects were divided into four mutually exclusive groups in accordance with their scheduled drug therapy: (1) those taking oral corticosteroids (OCS) in the past year; (2) patients treated with a combination of long-acting beta-2 agonist (LABA) and inhaled corticosteroids (ICS) taken together with any other drug except OCS; (3) subjects who were taking ICS as a maintenance treatment without the continuous use of LABA,

which could only be taken intermittently on demand; and (4) individuals who were taking only a beta-2 agonist.

Subjects were classified according to their smoking habits as nonsmokers, former smokers, or active smokers. The presence of any distressing events in their lives in the past 15 days (yes/no) was used as an indicator of social stress. The patients were classified as normal weight, overweight, or obese according to their body mass index (BMI: $<25 \text{ kg/m}^2$; $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ – 30 kg/m^2 ; $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, respectively).

Treatment compliance was measured by three variables: (1) the degree to which the patient adhered to the physician's prescription; (2) the frequency of missed doses as reported by the patient; and (3) the patient's attitude toward compliance with the treatment. This last variable was measured by asking the patients to what extent they agreed with the following sentence (from 0 = completely disagree to 10 = completely agree): "Close compliance with the treatment prescribed by my doctor would much improve my asthma symptoms." This variable was coded into two categories: <8 and ≥ 8 .

Asthma control was measured with the Asthma Control Questionnaire (ACQ⁽⁹⁾). In our study we used the abridged version of ACQ, omitting the question on pulmonary function whose validity has been demonstrated previously⁽¹⁰⁾. In addition, both the patient and the physician were asked to rate the degree of asthma control.

Patient quality of life was measured with the EuroQol⁽¹¹⁾.

Statistical Analysis

Statistical analysis was carried out using SAS V8.2 (Statistical Analysis Software Institute Incorporated, Cary, North Carolina, USA) software package. Descriptive statistics were calculated for continuous variables, whereas absolute and relative frequencies were calculated for categorical variables. Logistic regression was used to estimate odds ratios (OR) with 95% confidence interval. For the logistic regression model, all variables with a significance value of $p < .2$ in the univariate analysis were used as predictive variables in the multivariate analysis.

Results

A total of 1673 patients were included in this study (43% male) after excluding those patients who were over 65 years, the age of compulsory retirement (Table 1). It was observed that 40% of our population were smokers or former smokers, 16% were obese, and 62% recognized some lack of adherence to treatment (Table 1). Of those who claimed to have taken sick leave sometime within the previous year, 27% were males and 24% were females (Table 2). The mean time off work due to asthma in the previous year was 11.3 days (standard deviation = 28.7).

Table 2 shows the factors that demonstrated some independent effect on absenteeism. Visits to a general practitioner or to the emergency department in the previous 12

months (related or not to asthma) are the strongest independent predictors of absenteeism, followed by hospital admissions (compared with those asthmatic patients who did not require hospitalization). The probability of being absent from work was 6 times higher in the case of patients who had visited their primary care physician in the last year compared with those who never had to visit their doctor. The risk of absenteeism was more than twice as high in patients whose asthma was poorly controlled compared with those with good disease control.

The risk of hospitalization was also increased by the presence of a recent stressful event.

The probability of absenteeism is higher in former smokers than in patients who never smoked, although the condition of being an active smoker does not seem to have an impact on occupational disability, as indicated by asthma-related absenteeism in this study.

Regarding the severity of asthma, the risk of absenteeism in patients with moderate to severe asthma is 38% higher than in those patients with intermittent or mild asthma. Finally, treatment with OCS is correlated with a reduction in the incidence of absenteeism.

According to our data, other factors included in this study such as allergic sensitization (data not shown), sex, age, BMI, alcohol consumption, educational level, rural or urban environment, therapeutic compliance, or the patient's attitude toward treatment compliance do not seem to influence the probability of an individual taking sick leave (Table 1)

Table 1.—Main characteristics of study patients.

Number of study patients (%)		
Sex		
Male	719(43%)	
Female	954(57%)	
Age		
18–39 years	796(48%)	
40–65 years	877(52%)	
BMI (kg/m ²)		
<25	749(45%)	
25–30	653(39%)	
≥30	269(16%)	
Smoking habit		
No smoker	1011(60%)	
Former smoker	332(20%)	
Active smoker	328(20%)	
Frequency of lack of compliance with medication		
Never	634(38%)	
Occasionally	1039(62%)	
Alcohol consumption		
≤22.5 g	696(46%)	
>22.5 g	804(54%)	
Educational level		
Primary or no studies	690(41%)	
High school or university	979(59%)	
Living environment		
Village	663(40%)	
City	1010(60%)	
Stressful event in the last 15 days		
No	1412(85%)	
Yes	254(15%)	
Therapy compliance (physician's perception)		
Normal, high, or total	1381(83%)	
Poor or very poor	292(17%)	
Importance of compliance (patient's perception)		
<8	411(25%)	
≥8	1261(75%)	
Baseline severity of asthma		
Mild or intermittent	1100(66%)	
Moderate or severe	572(34%)	
Type of therapy		
OCS	94(6%)	
LABA + ICS	1149(69%)	
Only ICS	182(11%)	
Only SABA and/or LABA	227(14%)	
Hospital admission		
No	1577(94%)	
Yes	96(6%)	
Visits to the emergency service		
No	1068(64%)	
Yes	605(36%)	
Visits to primary care physician		
No	95(6%)	
Yes	1577(94%)	
ACQ		
No	1033(62%)	
Yes	640(38%)	

Notes. BMI, body mass index; LABA, long-acting beta-2 agonist; SABA, short-acting beta-2 agonist; ICS, inhaled corticosteroids; OCS, oral corticosteroids; ACQ, asthma control questionnaire.

CALIDADE DE VIDA NO PACIENTE ASMÁTICO

Table 2.—Selected variables of absenteeism. Bivariate and multivariate analysis (1673 patients with ages ranging from 18 to 65 years).

	% patients who take time off work	OR (95% CI)	
		Crude	Adjusted ^a
Sex			
Female	24.53 (234/954)	1	
Male	27.12 (195/719)	1.14 (0.92-1.43)	
Age			
18–39 years	24.75 (197/796)	1	
40–65 years	26.45 (232/877)	1.09 (0.88-1.36)	
BMI (Kg/m ²)			
<25	25.37 (190/749)	1	
>25–30	27.41(179/653)	1.11 (0.88-1.41)	
>30	21.93 (59/269)	0.83 (0.59-1.15)	
Smoking habit			
Never smoker	22.26 (225/1011)	1	1
Former smoker	33.73 (112/332)	1.78 (1.36-2.33)	1.39 (1.00-1.93)
Active smoker	28.05 (92/328)	1.36 (1.03-1.81)	1.19 (0.84-1.68)
Frequency of lack of compliance with			
Never	20.66 (131/634)	1	1
Occasionally	28.68 (298/1039)	1.54 (1.22-1.95)	1.20 (0.89-1.61)
Alcohol consumption			
<22.5 g	23.28 (162/696)	1	1
>22.5 g	29.60 (238/804)	1.39 (1.10-1.75)	1.29 (0.98-1.69)
Educational level			
Primary or no studies	24.06 (166/690)	1	
High school or university	26.86 (263/979)	1.16 (0.93-1.45)	
Living environment			
City	24.65 (249/1010)	1	
Village	27.15 (180/663)	1.14 (0.91-1.42)	
Stressful event in the last 15 days			
No	22.95 (324/1412)	1	1
Yes	40.94 (104/254)	2.33 (1.76-3.08)	1.93 (1.38-2.69)
Therapy compliance (physician's perception)			
Normal, high, or total	24.19 (334/1381)	1	1
Very poor or poor	32.53 (95/292)	1.51 (1.15-1.99)	1.01 (0.71-1.45)
Importance of compliance (patient's perception)			
<8	26.28 (108/411)	1.04 (0.81 - 1.34)	
>8	25.46 (321/1261)	1	
Baseline severity of asthma			
Intermittent or mild	19.18 (211/1100)	1	1
Moderate or severe	38.11 (218/572)	2.59 (2.07-3.25)	1.38 (1.03-1.84)
Type of therapy			
Only SABA and/or LABA	18.06 (41/227)	1	1
OCS	36.17 (34/94)	2.57 (1.50-4.41)	0.47 (0.23-0.92)
LABA + ICS	26.89 (309/1149)	1.67 (1.16-2.40)	0.76 (0.49-1.18)
Only ICS	23.63 (43/182)	1.40 (0.87-2.27)	1.14 (0.65-2.00)
Hospital admission			
No	22.95 (362/1577)	1	1
Yes	69.79 (67/96)	7.75 (4.93-12.17)	2.47 (1.44-4.22)
Visits to the emergency service			
No	12.64 (135/1068)	1	1
Yes	48.60 (294/605)	6.53 (5.13-8.31)	4.18 (3.14-5.57)
Visits to primary care physician			
No	4.21(4/95)	1	1
Yes	26.95 (425/1577)	8.39 (3.06-22.97)	5.72 (1.73-
ACQ			
No	35.33 (365/1033)	1	1
Yes	10.00 (64/640)	4.92 (3.69-6.56)	2.32 (1.65-3.26)

Notes. BMI, body mass index; LABA, long-acting beta-2 agonist; SABA, short-acting beta-2 agonist; ICS, inhaled corticosteroids; OCS, oral corticosteroids; ACQ, asthma control questionnaire; Crude OR, coefficients are expressed in relation to the other categories for each variable.

^aAdjusted for all variables included in the column.

Discussion

Our results from Spain show the importance of making careful evaluations of work disability among asthmatic patients who seek primary care assistance, given that more than 25% of those patients take sick leave at some time during the year. The health-care system could modify most of the factors that influence these results by achieving better control of the disease, decreasing the smoking prevalence, and providing adequate therapeutic adjustments.

Visits to a doctor, either at a primary care center or at a hospital are factors associated with a higher risk of absenteeism. These visits are probably a result of disease exacerbations, which are known to be related to a higher probability of relapses and lung function deterioration^(12,13).

Disease control is another key factor in asthma management⁽¹⁴⁾. Our results are consistent with those published in the literature, which demonstrate a relationship between poorer disease control and higher work productivity loss, both in the general asthmatic populations⁽¹⁵⁾ and in the subgroups with severe asthma^(16,17).

We highlight the fact that therapy with OCS is correlated with increased work productivity loss in the univariate analysis, although when using the multivariate analysis it appears as a protection factor. These results suggest that OCS are not responsible for causing work productivity loss in asthmatics, but that other factors associated with their use, such as severe forms of the disease or exacerbations are⁽⁸⁾. Regarding other aspects of the disease, better results have been observed with OCS therapy. Better outcomes have been reported in hospitals with a wider use of systemic corticosteroids, which is associated with better overall disease management⁽¹⁸⁾; OCS improve lung function and symptoms in poorly controlled asthma⁽¹⁹⁾; and also systemic corticosteroids prevent relapses of acute asthma exacerbations, apparently without the associated increased side effects⁽²⁰⁾.

The probability of absenteeism is also increased when subjects have recently experienced a stressful event. Other authors suggest a direct relationship between a patient's mental health and the probability of complete or partial work disability; the greater the mental health problems, the greater the probability of some sort of work disability^(21, 22). Reference is also made to the correlation between negative life events and a worse quality of life, regardless of the baseline severity of the asthma and lung function.

This study indicates that being a former smoker increases the probability of absenteeism by 39%, when compared with nonsmokers, whereas being an active smoker apparently has no effect on the probabilities. This could be explained by the "healthy smoker" effect, whereby patients with fewer smoking-related respiratory symptoms would still continue smoking⁽²³⁾. The lack of influence of active smoking on the development of work disabilities⁽²⁴⁻²⁹⁾ and the increased probability of absenteeism observed among former smokers^(21, 29, 30) were described in studies on other populations.

In our population, patients with the most severe asthma are shown to have a higher probability of absenteeism, although different results have been reported in the literature. Some authors suggest a loss of work productivity in patients with more severe asthma^(17, 21, 26, 28, 30–32), whereas other authors do not^(5, 24, 33, 34).

Some of these differences can be explained by the methodology used in these studies, because important differences have been observed in the criteria used for classifying asthma severity in the observed populations and in the way of assessing work productivity.

In the article by Yelin, that included asthmatic patients from North California, no relationship between the patient's educational level and his or her occupational status was observed; these results are consistent with our findings⁽²⁴⁾. On the contrary, most authors have found that patients with a higher level of education have a better work situation^(5, 7, 21, 28, 30, 32, 33, 35). Besides the differences in the population studied, some authors only include patients with occupational asthma^(28, 33). Other factors that we have not evaluated, such as the type of work performed or the kind of social health system, could influence these results⁽²⁴⁾. Finally, asthma patients' choice of profession or occupation could have an impact on absenteeism, because these patients would tend to avoid jobs with exposure to known occupational asthma triggers⁽³⁶⁾.

The potential associations of age and sex on occupational performance, which do not appear to influence our results, are debatable, with contradictory results found among different publications^(5, 21, 24–28, 35).

This study has some limitations. First, as it is a cross-sectional study, the results provide information on association, but not on causality. In addition, the selection of patients has not been strictly at random, although given the size of the population sample studied, as well as the participation of more than 182 primary care physicians nationwide, it seems likely that the results reflect the reality in Spain.

As for the diagnosis, patients included in this study had a medical diagnosis of asthma with follow-up for more than 1 year since the time of diagnosis, although confirmation through complementary tests was not required. Thus, in some cases, this might have led to a misclassification⁽³⁷⁾. Moreover, this does not enable us to identify factors that could have an impact on the occupational life of these patients, such as occupational asthma or work-related asthma, not to mention the “healthy worker” effect, which cannot be ruled out⁽³⁶⁾.

Finally, the source of our data on patients' time off work was from the patients themselves (self-reported), without being confirmed by a review of the occupational activity records, although after assessing this methodology, it has been shown that the self-reported work incapacity is a reliable reflection of the actual work ability⁽²⁶⁾. Furthermore, this information was collected by the family physicians, who, in our health system, are assigned the task of signing the start and end of temporary incapacity for

work; therefore, reviewing the hospital registers would not provide further information on absenteeism periods.

It is important to note that there was no incentive for patients to report or deny work limitations, given that the study population was recruited independently of any disability or reimbursement mechanism.

In conclusion, asthma has an important effect on absenteeism in our country; more than one-fourth of Spanish asthmatics who visit a primary care center experience an episode of occupational disability related to their disease at some time during the year; going to a doctor or admission to a hospital are the main determining factors of occupational activity loss among asthmatics. Decreasing smoking prevalence and improving asthma control, both of which can be easily addressed in our health-care system, should reduce work disability among asthma patients.

Acknowledgments

This study was funded by AstraZeneca, Spain. Mónica Tafalla and Javier Nuevo are employees of AstraZeneca, Spain.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

1. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 548–554.
2. González-Barcala FJ, Cadarso-Suárez C, Valdés-Cuadrado L, LadoLema ME, Bugarín-González R, Vilariño-Pombo C, Hervada-Vidal X. Factors determining the duration of temporary disability and return to work in a health district of Galicia. *Aten Primaria* 2006; 37:431–436.
3. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006; 130:4S–12S.
4. Torén K, Zock JP, Kogevinas M, Plana E, Sunyer J, Radon K, et al. An international prospective general population-based study of respiratory work disability. *Thorax* 2009; 64:339–344.
5. Vandemplas O, Toren K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:689–697.
6. Balmes J, Becklake M, Blanc P. American Thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:787–797.
7. Peters J, Pickvance S, Wilford J, Macdonald E, Blank L. Predictors of delayed return to work or job loss with respiratory ill-health: a systematic review. *J Occup Rehabil* 2007; 17:317–326.
8. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2006. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed 15 July, 2010.
9. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying ‘well-controlled’ and ‘not well-controlled’ asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006; 100:616–621.
10. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the Asthma Control

- Questionnaire. *Respir Med* 2005; 99:553–558.
11. McTaggart-Cowan HM, Marra CA, Yang Y, Brazier JE, Kopec JA, FitzGerald JM, et al. The validity of generic and condition-specific preference-based instruments: the ability to discriminate asthma control status. *Qual Life Res* 2008; 17:453–462.
 12. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:19–24.
 13. Emerman CL, Woodruff PG, Cydulka RK, Gibbs MA, Pollack CV Jr, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of relapse following treatment for acute asthma among adults presenting to the emergency department. MARC investigators. Multicenter Asthma Research Collaboration. *Chest* 1999; 115:919–927
 14. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:59–99.
 15. Williams SA, Wagner S, Kannan H, Bolge SC. The association between asthma control and health care utilization, work productivity loss and health-related quality of life. *J Occup Environ Med* 2009; 5: 780–785.
 16. Franco R, Nascimento HF, Cruz AA, Santos AC, Souza-Machado C, Ponte EV, et al. The economic impact of severe asthma to low-income families. *Allergy* 2009; 64:478–483.
 17. Chen H, Blanc PD, Hayden ML, Bleecker ER, Chawla A, Lee JH; TENOR Study Group. Assessing productivity loss and activity impairment in severe or difficult-to-treat asthma. *Value Health* 2008; 11:231–239.
 18. Lougheed MD, Garvey N, Chapman KR, Cicutto L, Dales R, Day AG, et al. Variations and gaps in management of acute asthma in Ontario emergency departments. *Chest* 2009; 135:724–736.
 19. Colice GL, Stampone P, Leung DY, Szeffler SJ. Oral corticosteroids in poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 200–201.
 20. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18; (3):CD000195.
 21. Eisner MD, Yelin EH, Katz PP, Lactao G, Iribarren C, Blanc PD. Risk factors for work disability in severe adult asthma. *Am J Med* 2006; 119:884–891.
 22. Archea C, Yen IH, Chen H, Eisner MD, Katz PP, Masharani U, et al. Negative life events and quality of life in adults with asthma. *Thorax* 2007; 62:139–146.
 23. Eisner MD. Smoking and adult asthma: a healthy smoker effect? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1566.
 24. Yelin E, Henke J, Katz PP, Eisner MD, Blanc PD. Work dynamics of adults with asthma. *Am J Ind Med* 1999; 35:472–480.
 25. Blanc PD, Jones M, Besson C, Katz P, Yelin E. Work disability among adults with asthma. *Chest* 1993; 104:1371–1377.
 26. Balder B, Lindholm NB, Löwhagen O, Palmqvist M, Plaschke P, Tunsäter A, et al. Predictors of self-assessed work ability among subjects with recent-onset asthma. *Respir Med* 1998; 92:729–734.
 27. Alexopoulos EC, Burdorf A. Prognostic factors for respiratory sickness absence and return to work among blue collar workers and office personnel. *Occup Environ Med* 2001; 58:246–252.
 28. Gassert TH, Hu H, Kelsey KT, Christiani DC. Long-term health and employment outcomes of occupational asthma and their determinants. *J Occup Environ Med* 1998; 40:481–491.

29. Blanc PD, Burney P, Janson C, Torén K. The prevalence and predictors of respiratory-related work limitation and occupational disability in an international study. *Chest* 2003; 124:1153–1159.
30. Blanc PD, Cisternas M, Smith S, Yelin EH. Asthma, employment status, and disability among adults treated by pulmonary and allergy specialists. *Chest* 1996; 109:688–696.
31. Blanc PD, Yen IH, Chen H, Katz PP, Earnest G, Balmes JR, et al. Area-level socio-economic status and health status among adults with asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 2006; 27:85–94.
32. Mancuso CA, Rincon M, Charlson ME. Adverse work outcomes and events attributed to asthma. *Am J Ind Med* 2003; 44:236–245.
33. Ameille J, Pairon JC, Bayeux MC, Brochard P, Choudat D, Conso F, et al. Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study. *Eur Respir J* 1997; 10:55–58.
34. Yelin E, Katz P, Balmes J, Trupin L, Earnest G, Eisner M, et al. Work life of persons with asthma, rhinitis, and COPD: a study using a national, population-based sample. *J Occup Med Toxicol* 2006; 1:2.
35. Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandenplas O. Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J* 2002; 19:1107–1113.
36. Thaon I, Wild P, Mouchot L, Monfort C, Touranchet A, Kreutz G, et al. Long-term occupational consequences of asthma in a large French cohort of male workers followed up for 5 years. *Am J Ind Med* 2008; 51:317–323.
37. Eisner MD, Yelin EH, Trupin L, Blanc PD. The influence of chronic respiratory conditions on health status and work disability. *Am J Public Health* 2002; 92:1506–1513.

3.3 Factors associated with health-related quality of life in adults with asthma. A cross-sectional study

Abstract

Background

The measurement of health-related quality of life (HRQoL) is increasingly recognized as an important endpoint, as a reflection of the effects of the disease from a patient perspective. Our aim was to evaluate the factors determining the HRQoL in patients with asthma, according to the EQ-5D questionnaire.

Methods

Patients were included using multi-stage sampling, from Primary Care clinics from all the Autonomous Communities in Spain. The patients included were: over 18 years-old, with a confirmed diagnosis of asthma for at least one year, and had visited a Health Centre in the previous 2 years. The characteristics of the asthma disease, the adherence to treatment, the socio-demographic variables, the smoking habits, and the asthma control were collected using a questionnaire. The influence of the different variables included in the study on the EQ-5D was evaluated using multivariate logistic regression analysis.

Results

A total of 2,125 patients were finally included (57.7% females, mean age 48 years). The response rate was 95.4%. Some factors showed a considerable detrimental effect on the HRQoL of asthmatics. Advanced age, lower educational level and poor control of asthma are significantly associated with a worse quality of life in all the dimensions assessed by the EQ-5D scale. The baseline severity of the asthma, and having been admitted to hospital are related to a worse quality of life in 5 of the 6 dimensions analyzed.

Conclusion

In our study, we could identify some factors related to quality of life in asthma patients. The most important were advanced age, lower education level, and poor control of the asthma.

Keywords: Asthma, Quality of life, Risk factors, Adults

Background

The measurement of health-related quality of life (HRQoL) is increasingly recognized as an important endpoint, a reflection of the effects of the disease from a patient's perspective. It covers a multidimensional concept, not only associated with the disease itself and the medical actions developed for its management, but also with the physical, social and psychological functioning of the patient^[1-5]. Although clinical and

physiological parameters are needed to evaluate the disease, these are not sufficient to understand and assess how the patients perceive their state of health^[6,7].

It is known that asthma negatively influences the quality of life of the patients who suffer from it, but the determining factors are not fully understood. In fact, the most severe forms of the disease are associated with a worse quality of life, but this relationship is not linear^[8,9]. The factors related to this aspect of the disease need to be identified in order to improve the quality of life of the patients^[7-9]. Several questionnaires have been developed to assess HRQoL. Some are used for specific diseases, while others are generic^[7].

The EuroQol-5D (EQ-5D) questionnaire is a generic tool for measuring HRQoL, applicable in healthy individuals as well as in patients with a specific disease, which seems to have demonstrated validity and reliability in asthma^[7]. In this, five health dimensions, stratified into 3 levels, as well as visual analogue scale (VAS) are descriptively evaluated^[7].

The EQ-5D is a generic HRQoL questionnaire, and although not specific for asthma, it is considered valid for cross-sectional population studies of patients with this disease^[2].

Our aim was to evaluate the factors associated with HRQoL in patients with asthma, from a multidimensional perspective.

Methods

Patients were included, using multi-stage sampling, from Primary Care clinics from all the Autonomous Communities in Spain. The first sampling unit was the Family Doctors, with 182 doctors being selected. They, in turn, included between 12 and 20 consecutive patients who were seen at their clinics, and who met with the previously defined criteria^[10]. The patients were contacted by telephone from the clinic by their own doctor, and the data was collected by personal interview between November 2007 and March 2008.

The patients included were those who were over 18 years-old (adult legal age in Spain), with a confirmed diagnosis of asthma for at least one year according to GINA criteria^[11], who had visited a Health Centre in the previous 2 years, and signed the informed consent. Those individuals who, in the investigator's opinion, were unable to read or understand the questionnaires, or had Chronic Obstructive Pulmonary Disease, were excluded^[10].

Data were collected by personal interview, carried out by the Family Doctors themselves, with no specific training for this study.

The HRQoL was assessed using the EQ-5D questionnaire, where the patients themselves evaluated their state of health in severity levels by dimensions (including the 5 dimensions: mobility, personal care, daily activities, pain/discomfort, anxiety/depression) which were assessed at three levels (no problems, moderate

problems, serious problems). An assessment was also made on a more general VAS scale ranging from 0 (worst state of health) to 100 (better state of health)^[12].

Control of the asthma was determined using the Asthma Control Questionnaire (ACQ)^[13]. Those patients who obtained an ACQ score lower than 0.75 were considered as well controlled, and those with a score ≥ 0.75 as not well controlled^[10,13].

Using a questionnaire specifically designed for the study, the characteristics of the asthma disease were collected, as well as the adherence to treatment, and the socio-demographic variables, including: age, gender, place of residence (rural/urban), and educational levels (primary school, secondary school, university).

As regards smoking, they were classified into never smokers (means never having smoked habitually, no more than an occasional cigarette), ex-smokers (have been active smokers, but have not smoked for at least 6 months), or active smokers (smoke habitually every day).

Obesity was classified based on the body mass index (BMI), establishing 3 groups, normal weight (less than 25 kg/m²), overweight (between 25 and 30 kg/m²) and obese (more than 30 kg/m²).

The incidence of stressful events in the 15 days prior to completing the questionnaire was evaluated based on self-reporting by the patients, by asking them if they had suffered a stressful event in the previous 15 days, in general, without suggesting specific examples of a stressful events, with two response options, yes or no.

Treatment adherence was determined based on 3 variables: 1) level of therapeutic adherence according to the doctor; 2) frequency of forgetting the medication according to the patient; 3) importance of adherence according to the patient^[10]. This last variable was determined by asking the patients about their level of agreement (from 0 = disagree completely, to 10 = agree completely) with the following sentence “Strict adherence to the medication prescribed by my doctor should improve my asthma symptoms”; and was stratified, by research team consensus, into two categories: <8 and ≥ 8 ^[10].

The severity of the asthma (intermittent, mild persistent, moderate persistent, severe persistent) was determined in accordance with the criteria in the Global Initiative for Asthma guide (GINA) 2006, based on the condition of the patient before treatment was started^[11].

The presence of allergy sensitization was reported by the patients themselves. Questions on going to an Emergency unit, to their Family Doctor or any hospital admissions during the year prior to the study were included in the questionnaire.

The basic treatment was classified into four, mutually exclusive, categories: 1) patients treated with oral corticosteroids in the previous year; 2) those treated with any combination of long-acting beta-2 agonists and inhaled corticosteroids, with any other drug but without oral corticosteroids; 3) treated with inhaled corticosteroids without

continually taking long-acting beta-2 agonists, although they may take beta-2 agonists on demand; 4) only beta-2 agonists^[10].

Statistical analysis

The mean, median, standard deviation, maximum and minimum values were calculated for the continuous variables, and the absolute and relative frequencies for the categorical variables.

The influence of the different variables included in the study on the 5 dimensions of the EQ-5D recoded dichotomically (without problems versus with problems) and the probability of obtaining values greater than the mean on the VAS scale were evaluated using multivariate logistic regression analysis. For the logistic regression model, all variables with a significance value of $P < 0.2$ in the univariate analysis were used as predictive variables in the multivariate analysis. The level of significance in the multivariate analysis was defined based on the confidence interval with an alpha error less than 0.05. The software SAS v8.2 was used. The study was approved by the Hospital Clínico San Carlos de Madrid Clinical Research Ethics Committee.

Results

A total of 2,125 patients were finally included, with 57.7% females, and a mean age of 48 years. The response rate was 95.4%. The main characteristics of the patients included are summarized in Table Table 1.

CALIDADE DE VIDA NO PACIENTE ASMÁTICO

Table 1. Factors associated with Health related quality of life (n=2.2125)

	% patients without problems		% patients without problems
Gender		How often do you forget your medication?	
Female	883/1,227 (72.0%)	>10 times every month	51/76 (67.1%)
Male	726/898 (80.8%)	6-10 times every month	163/223 (73.1%)
Age		1-5 times every month	764/999 (76.5%)
≥ 60 years	335/638 (52.5%)	Never	631/827 (76.3%)
40 to 59 years	551/704 (78.3%)	Adherence is important (score, patient's point of view)	
18 to 39 years	723/783 (92.3%)	< 8	388/531 (73.1%)
EMI (kg/m²)		≥ 8	1,220/1,591 (76.7%)
≥ 30	243/424 (57.3%)	Asthma treatment	
≥ 25 to 30	656/873 (71.1%)	Oral corticosteroids	62/158 (39.2%)
< 25	709/826 (85.8%)	LABA + IC	1,114/1,476 (75.5%)
Educational level		Inhaled corticosteroids	180/209 (86.1%)
None	74/170 (43.5%)	SABA or LABA	230/255 (90.2%)
Primary	613/900 (68.1%)	ACQ score	
Secondary	600/706 (85.0%)	>1.50	437/792 (55.2%)
University	319/345 (92.5%)	0.75-1.50	464/561 (82.7%)
Occupation		< 0,75	708/772 (91.7%)
Non active worker	648/1029 (63.0%)	Asthma control (physician's point of view)	
Active worker	960/1094 (87.7%)	Very poor	43/83 (51.8%)
Living status		Poor	172/322 (53.4%)
Lives alone	145/237 (61.2%)	Controlled	504/721 (69.9%)
Lives with someone	1461/1,885 (77.5%)	Total control	889/997 (89.2%)
Place of residence		Asthma control (patient's point of view)	
Rural	632/859 (73.6%)	Very poor	11/41 (26.8%)
Urban	977/1,265 (77.2%)	Poor	97/191 (50.8%)
Family history of asthma		Controlled	432/666 (64.9%)
Yes	744/984 (75.6%)	Total control	1,060/1,217 (87.1%)
No	865/1,141 (75.8%)	Hospital admissions	
Asthma severity		Yes	54/179 (30.2%)
Severe persistent	28/90 (31.1%)	No	1,555/1,946 (79.9%)
Moderate persistent	449/706 (63.6%)	Number of hospital admissions	
Mild persistent	655/774 (84.6%)	>2	10/52 (19.2%)
Intermittent	476/554 (85.9%)	1	44/127 (34.6%)
Smoking habit		0	1,555/1,946 (79.9%)
Never	1006/1,339 (75.1%)		
Current or former	601/784 (76.7%)		

Alcohol intake		Emergency visits	
≤ 22,5 grams	705/940 (75.0%)	Yes	503/810 (62.1%)
>22,5 grams	732/944 (77.5%)	No	1,106/1,315 (84.1%)
Pets at home		Number of emergency visits	
Yes	473/626 (75.6%)	≥ 3	84/213 (39.9%)
No	1,134/1,497 (75.7%)	1-2	419/596 (70.3%)
Allergy sensitization		0	1,106/1,315 (84.1%)
No	871/1,201 (72.5%)	Family physician visits	
Yes	738/924 (79.9%)	No	97/112 (86.6%)
Stressful event last 15 days		Yes	1,506/2,012 (75.1%)
Yes	207/307 (67.4%)	Number of family physician visits	
No	1,394/1,810 (77.0%)	0	97/112 (86.6%)
Adherence to treatment (physician's point of view)		< 4	675/786 (85.9%)
Very poor	31/40 (77.5%)	≥ 4	831/1,221 (68.1%)
Poor	224/313 (71.6%)		
Acceptable	624/805 (77.5%)		
Good	562/743 (75.6%)		
Very good	168/224 (75.0%)		

Through the analysis of the different dimensions evaluated with the EQ-5D questionnaire, the worst results corresponded to anxiety/depression, where 32% of asthmatics were shown to have problems. On the other hand, asthma seemed to have little effect on personal care, as only 8% mentioned problems on this aspect (Table 2).

Table 2.

A	% patients without problems	Mobility Adjusted OR (95%CI)*
Gender		
Female	883/1,227 (72.0%)	1
Male	726/898 (80.8%)	1.49 (1.13,1.97)
Age		
≥ 60 years	335/638 (52.5%)	1
40 to 59 years	551/704 (78.3%)	1.96 (1.41,2.73)
18 to 39 years	723/783 (92.3%)	4.13 (2.71,6.32)
EMI (kg/m²)		
≥ 30	243/424 (57.3%)	1
≥ 25 to 30	656/873 (71.1%)	1.64 (1.20,2.23)
< 25	709/826 (85.8%)	2.14 (1.50,3.04)
Educational level		
None	74/170 (43.5%)	1
Primary	613/900 (68.1%)	1.46 (0.97,2.20)
Secondary	600/706 (85.0%)	1.77 (1.10,2.85)
University	319/345 (92.5%)	3.19 (1.73,5.88)

CALIDADE DE VIDA NO PACIENTE ASMÁTICO

Occupation		
Non active worker	648/1,029 (63.0%)	1
Active worker	960/1,094 (87.7%)	1.43 (1.04,1.97)
Living status		
Lives alone	145/237 (61.2%)	1
Lives with someone	1,461/1,885 (77.5%)	1.60 (1.10,2.33)
ACQ score		
>1.50	437/792 (55.2%)	1
0.75-1.50	464/561 (82.7%)	2.68 (1.96,3.66)
< 0,75	708/772 (91.7%)	4.83 (3.37,6.92)
Hospital admissions		
Yes	54/179 (30.2%)	1
No	1,555/1,946 (79.9%)	2.64 (1.71,4.07)
B	% patients without problems	Self care Adjusted OR (95%CI)*
Age		
≥ 60 years	335/638 (52.5%)	1
40 to 59 years	551/704 (78.3%)	2.25 (1.34,3.75)
18 to 39 years	723/783 (92.3%)	4.30 (1.93,9.54)
Educational level		
None	74/170 (43.5%)	1
Primary	613/900 (68.1%)	3.08 (1.89,5.03)
Secondary	600/706 (85.0%)	2.71 (1.40,5.24)
University	319/345 (92.5%)	3.21 (1.20,8.54)
Occupation		
Non active worker	648/1,029 (63.0%)	1
Active worker	960/1,094 (87.7%)	2.77 (1.52,5.04)
Living status		
Lives alone	145/237 (61.2%)	1
Lives with someone	1,461/1,885 (77.5%)	1.70 (1.03,2.80)
Asthma severity		
Severe persistent	28/90 (31.1%)	1
Moderate persistent	449/706 (63.6%)	1.81 (0.98,3.34)
Mild persistent	655/774 (84.6%)	3.32 (1.61,6.85)
Intermittent	476/554 (85.9%)	3.21 (1.38,7.46)
Stressful event last 15 days		
Yes	207/307 (67.4%)	1
No	1,394/1,810 (77.0%)	1.99 (1.22,3.26)
Asthma treatment		
Oral corticosteroids	62/158 (39.2%)	1
LABA + IC	1,114/1,476 (75.5%)	1.34 (0.77,2.32)
Inhaled corticosteroids	180/209 (86.1%)	4.07 (1.07,15.48)
SABA or LABA	230/255 (90.2%)	1.76 (0.58,5.33)
ACQ score		
>1.50	437/792 (55.2%)	1
0.75-1.50	464/561 (82.7%)	2.49 (1.43,4.36)
< 0,75	708/772 (91.7%)	2.69 (1.41,5.14)

Hospital admissions		
Yes	54/179 (30.2%)	1
No	1,555/1,946 (79.9%)	2.52 (1.52,4.17)
C	% patients without problems	Usual activities Adjusted OR (95%CI)*
Age		
≥ 60 years	335/638 (52.5%)	1
40 to 59 years	551/704 (78.3%)	2.27 (1.63,3.16)
18 to 39 years	723/783 (92.3%)	2.67 (1.80,3.95)
EMI (kg/m²)		
≥ 30	243/424 (57.3%)	1
≥ 25 to 30	656/873 (71.1%)	1.27 (0.93,1.73)
< 25	709/826 (85.8%)	1.43 (1.02,2.02)
Educational level		
None	74/170 (43.5%)	1
Primary	613/900 (68.1%)	1.31 (0.99,2.31)
Secondary	600/706 (85.0%)	1.86 (1.16,2.99)
University	319/345 (92.5%)	3.62 (1.49,4.60)
Living status		
Lives alone	145/237 (61.2%)	1
Lives with someone	1,461/1,885 (77.5%)	1.76 (1.23,2.53)
Asthma severity		
Severe persistent	28/90 (31.1%)	1
Moderate persistent	449/706 (63.6%)	1.75 (0.95,3.24)
Mild persistent	655/774 (84.6%)	1.97 (1.04,6.74)
Intermittent	476/554 (85.9%)	1.76 (0.90,3.45)
Asthma treatment		
Oral corticosteroids	62/158 (39.2%)	1
LABA + IC	1,114/1,476 (75.5%)	1.41 (0.88,2.23)
Inhaled corticosteroids	180/209 (86.1%)	2.43 (1.27,4.62)
SABA or LABA	230/255 (90.2%)	1.97 (1.05,3.71)
ACQ score		
>1.50	437/792 (55.2%)	1
0.75-1.50	464/561 (82.7%)	3.74 (2.79,5.09)
< 0,75	708/772 (91.7%)	7.48 (5.29,10.58)
Hospital admissions		
Yes	54/179 (30.2%)	1
No	1,555/1,946 (79.9%)	1.75 (1.14,2.68)
Emergency visits		
Yes	503/810 (62.1%)	1
No	1,106/1,315 (84.1%)	1.67 (1.28,2.17)
D	% patients without problems	Pain/Discomfort Adjusted OR (95%CI)*
Gender		
Female	883/1,227 (72.0%)	1
Male	726/898 (80.8%)	1.55 (1.17,2.06)

CALIDADE DE VIDA NO PACIENTE ASMÁTICO

Age		
≥ 60 years	335/638 (52.5%)	1
40 to 59 years	551/704 (78.3%)	2.32 (1.68,3.22)
18 to 39 years	723/783 (92.3%)	5.27 (3.52,7.88)
EMI (kg/m²)		
≥ 30	243/424 (57.3%)	1
≥ 25 to 30	656/873 (71.1%)	1.36 (1.00,1.85)
< 25	709/826 (85.8%)	1.75 (1.25,2.47)
Educational level		
None	74/170 (43.5%)	1
Primary	613/900 (68.1%)	1.59 (1.02,2.49)
Secondary	600/706 (85.0%)	1.88 (1.14,3.09)
University	319/345 (92.5%)	2.23 (1.25,3.99)
Occupation		
Non active worker	648/1,029 (63.0%)	1
Active worker	960/1,094 (87.7%)	1.43 (1.06,1.93)
Asthma severity		
Severe persistent	28/90 (31.1%)	1
Moderate persistent	449/706 (63.6%)	2.24 (1.14,4.41)
Mild persistent	655/774 (84.6%)	3.35 (1.66,6.75)
Intermittent	476/554 (85.9%)	2.65 (1.28,5.48)
Stressful event last 15 days		
Yes	207/307 (67.4%)	1
No	1,394/1,810 (77.0%)	2.04 (1.46,2.83)
ACQ score		
>1.50	437/792 (55.2%)	1
0.75-1.50	464/561 (82.7%)	1.80 (1.33,2.44)
< 0,75	708/772 (91.7%)	2.78 (1.99,3.88)
Hospital admissions		
Yes	54/179 (30.2%)	1
No	1,555/1,946 (79.9%)	2.05 (1.30,3.25)
Emergency visits		
Yes	503/810 (62.1%)	1
No	1,106/1,315 (84.1%)	1.37 (1.03,1.81)
E	% patients without problems	Anxiety/Depression Adjusted OR (95%CI)*
Gender		
Female	883/1,227 (72.0%)	1
Male	726/898 (80.8%)	1.84 (1.41,2.41)
Age		
≥ 60 years	335/638 (52.5%)	1
40 to 59 years	551/704 (78.3%)	1.35 (0.98,1.87)
18 to 39 years	723/783 (92.3%)	2.37 (1.62,3.47)
Educational level		
None	74/170 (43.5%)	1
Primary	613/900 (68.1%)	2.04 (1.33,3.12)
Secondary	600/706 (85.0%)	2.18 (1.36,3.49)

University	319/345 (92.5%)	2.55 (1.49,4.37)
Place of residence		
Rural	632/859 (73.6%)	1
Urban	977/1,265 (77.2%)	1.28 (1.01,1.62)
Asthma severity		
Severe persistent	28/90 (31.1%)	1
Moderate persistent	449/706 (63.6%)	1.74 (0.96,3.15)
Mild persistent	655/774 (84.6%)	2.61 (1.40,4.87)
Intermittent	476/554 (85.9%)	2.27 (1.19,4.33)
Stressful event last 15 days		
Yes	207/307 (67.4%)	1
No	1,394/1,810 (77.0%)	5.57 (4.08,7.59)
ACQ score		
>1.50	437/792 (55.2%)	1
0.75-1.50	464/561 (82.7%)	1.36 (1.01,1.83)
< 0,75	708/772 (91.7%)	1.66 (1.21,2.28)
Hospital admissions		
Yes	54/179 (30.2%)	1
No	1,555/1,946 (79.9%)	2.09 (1.36,3.22)
Emergency visits		
Yes	503/810 (62.1%)	1
No	1,106/1,315 (84.1%)	1.32 (1.02,1.72)

Advanced age, a lower education level, greater baseline severity of the asthma, poor control of the asthma, and the need to be admitted to hospital had a detrimental effect on at least 4 of the 5 EQ-5D dimensions (Table.2). Analyzing the quality of life according to the VAS and with the EQ-5D index, the characteristics with the most significant influence on analyzing the QoL by dimensions maintained their impact. Other factors also demonstrated an independent effect, amongst which the most significant one corresponded to patients who had some recent stressful events, or who gave little importance to adherence to treatment (Table 3).

Table 3.	VAS score		
	N	Mean(SD)	Adjusted mean differences (CI 95%)*
Age			
≥ 60 years	609	62.38 (17.46)	
40 to 59 years	675	68.93 (16.66)	1.78 (-0.38,3.94)
18 to 39 years	750	76.34 (15.33)	4.99 (2.63,7.37)
Educational level			
None	162	58.57 (18.52)	
Primary	865	66.12 (17.18)	2.41 (-0.63,5.44)
Secondary	667	73.48 (16.02)	4.96 (1.64,8.28)
University	336	76.87 (14.92)	6.30 (2.69,9.90)
Asthma severity			
Severe persistent	87	46.78 (17.21)	

CALIDADE DE VIDA NO PACIENTE ASMÁTICO

Moderate persistent	672	65.45 (16.86)	9.01 (5.07,12.96)
Mild persistent	754	72.97 (15.12)	11.40 (7.28,15.52)
Intermittent	520	74.26 (16.96)	9.49 (5.22,13.76)
Smoking habit			
Current or former	753	98.47 (17.02)	
Never	1,279	70.43 (17.58)	2.51 (1.13,3.89)
Stressful event last 15 days			
Yes	296	61.47 (18.61)	
No	1,731	71.10 (16.75)	6.17 (4.31,8.03)
Adherence is important (score, patient's point of view)			
< 8	511	65.25 (17.78)	
≥ 8	1,521	71.23 (16.98)	4.02 (2.54,5.50)
ACQ score			
>1.50	762	58.94 (16.38)	
0.75-1.50	541	72.59 (13.89)	9.48 (7.53,11.44)
< 0,75	731	78.79 (14.48)	13.26 (11.22,15.29)

Discussion

It appears to be a current need to assess HRQoL in asthma, although it is still not clear which is the most suitable tool for assessing it^[14]. EQ-5D is a generic HRQoL questionnaire that correlates well with asthma specific questionnaires. Also, the broader approach of generic questionnaires can give them a higher potential to pick up unexpected aspects or collateral effects of the disease. These two factors make it reasonably valid for population studies with asthmatic patients^[5,15-17]. Furthermore, being a generic questionnaire, it helps in making the cost comparison with other chronic illnesses^[14]. The response rate obtained in our study was relatively high (95.4%), and probably associated, at least partly, with the simplicity and rapidity in completing the EQ-5D questionnaire; which also makes it easier to use in daily practice^[18].

Our results appear to confirm the negative effect of asthma on HRQoL when assessed with the EQ-5D questionnaire, and this effect appears worse than that reported in the general Spanish population^[19]. Only the pain/discomfort dimension and the values obtained on the VAS for the general population are similar to those of our asthmatic population, but there are significant differences in the rest of the dimensions^[19].

Increasing age, lower educational level, poorer asthma control and requiring hospital admissions were significant determining factors of a poorer HRQoL in asthmatic patients in all the dimensions analyzed, as well as in the general HRQoL analyzed using the VAS.

Although in some studies with few patients^[20], or with a relatively young population^[21] no association was seen between age and HRQoL, the majority of authors mention a deterioration in HRQoL with increasing age^[5,8,22]. Some factors associated with ageing could explain this result. On the one hand, there are changes in lung function, such as an

increase in airway hyper-responsiveness, accelerated decline in forced expiratory volume in one second, higher prevalence of irreversible airway obstruction, increased air trapping, reduction in chest wall compliance, a decrease in static elastic recoil pressure of the lung, reduction in respiratory muscle strength, as well as changes in chest configuration which make respiratory movements difficult^[23,24]. There are also changes in the immune system, immunosenescence, which increases susceptibility to infections and malignancy rates^[25]. Likewise, a deterioration in sight and hearing, in motor abilities, or even incipient cognitive impairment, can make adherence to treatment difficult^[23]. Finally, comorbidity is more frequent in advanced age, as such that it may increase the symptomatology, and even make it difficult to indicate some treatments that may be suitable for asthma, but contraindicated by some of the respiratory comorbidities^[23,24].

Lower health literacy has been reported in patients with a lower education level, as well as, lower mathematical skills, more delayed diagnosis of asthma, poorer access to health care or less adherence to healthy lifestyles, which could contribute to the worsening of HRQoL observed in these patients^[26-29].

Hospital admissions are a major predictor of a worse HRQoL in asthma^[8]; but a worse HRQoL is also associated with a higher probability of hospital admissions^[30].

Good control of the disease has a significant effect on a better HRQoL, which is in agreement with other authors^[5,31]. However, to achieve good control of the disease does not imply obtaining an optimum HRQoL, as other factors, such as the presence of the disease itself, or the need for treatment and medical care, although improving control of the asthma, have an effect on the HRQoL^[31].

Although there is a known relationship between asthma and psychological factors, the impact of psychological distress on the health of asthmatics and its determining factors are not well described^[32]. Some authors observed a worse quality of life in asthmatics with anxiety and/or depression^[33-35]. On the other hand, Heaney et al., observed that the improvement in asthma control led to a better quality of life, but did not change the psychiatric symptoms^[36]. Furthermore, there is no single method to assess negative life events (NLE), understood as events that occur in the patient's life that lead to stress, such as financial losses, work difficulties, death of a close friend or family, or other family problems^[3]. In our case, this information was provided by the patients themselves. Behavioural and pathophysiological changes have been reported as determining factors in these NLE on asthma. For the former aspect, self-care could be reduced, or inadequate use of the medication^[32,37], and for the latter, an increase in airway inflammation has recently been demonstrated in asthmatic patients after stressful events^[38].

Patients with more severe forms of asthma have a worse HRQoL, both in our population and in others^[8,39]. However, a recent population study in the USA did not see a relationship between severity and the HRQoL^[5]. Another study in a Japanese population, observed deterioration in the HRQoL with the increasing severity of asthma

in males, but not in females, establishing the possibility of different “coping styles” between the sexes^[40].

Patients who remain in active employment have a better QoL, a similar finding to that of Siroux in a multicentre European study^[8]. Lack of occupational activity is associated with a lower socio-economic income and greater psychological distress, which could be determining factors in the deterioration of the QoL^[3,41].

Living in an urban setting is associated with a better HRQoL. The same relationship was observed in a large study with Spanish children, suggesting the possibility that urban areas could have better access to the health system^[42]. Other differences have also been identified in the management of the disease, with a lower likelihood of scheduled follow up or a greater under-diagnosis in patients in rural areas^[43,44].

The damaging effect of living alone appears to be confirmed, given that it is associated to a worse QoL. This is in agreement with other studies, where to live alone was a predictive factor of more visits to the Emergency Department, worse mental health or longer delay in the diagnosis^[29,45,46].

In other aspects analyzed, our findings agree with those mentioned in the literature, showing more exacerbations^[8,30]; female sex^[8,47]; less adherence to treatment^[48]; being someone who never smoked^[5,49]; and obesity^[8,50] are determining factors of a worse quality of life.

Our study may have some limitations. Firstly, being a cross-sectional study causality relationships cannot be defined. Secondly, the reference NLE is by self-report, as such any influence of the personality of the patients cannot be excluded. Thirdly, the selection of the participating doctors was not strictly randomized. However, given the high number of participating doctors and the distribution over the whole country, as well as the collection of data with validated tools like the EQ-5D questionnaire, the inclusion of a significant number of co-variables that could have an influence on the quality of life, and the high number of patients analyzed, these results should be reasonably valid as representative of the reality of the QoL of asthmatics in Spain and its determining factors.

Conclusions

In our study, we could identify some factors related to worst quality of life in asthma patients.

The most significant were advanced age, lower education level, greater baseline severity of the asthma, presence of stressful events, poor control of the asthma, and need to be admitted to hospital.

We believe that the identification of factors related to poor asthma control, and particularly those that could be changed by the health care system^[10], could lead to an improvement in the situation of asthmatic patients. Thus, the prevention and treatment

of obesity and smoking, as well as reinforcing health education, seem to be basic aspects that could be performed by the health care system.

Abbreviations

HRQoL: Health-related quality of life; EQ-5D: EuroQol-5D; VAS: Visual analogue scale; BMI: Body mass index; GINA: Global Initiative for Asthma guide.

Competing interests

Mónica Tafalla and Javier Nuevo are employees of AstraZeneca Spain. The study was funded by AstraZeneca Spain.

References

- Braido F, Bousquet PJ, Brzoza Z. et al. Specific recommendations for PROs and HRQoL assessment in allergic rhinitis and/or asthma: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2010;65(8):959–968. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02383.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Baiardini I, Braido F, Brandi S, Tarantini F, Bonini S, Bousquet PJ, Zuberbier T, Demoly P, Canonica GW. The impact of GINA suggested drugs for the treatment of asthma on Health-Related Quality of Life: a GA(2)LEN review. *Allergy*. 2008;63(8):1015–1030. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01823.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Archea C, Yen IH, Chen H, Eisner MD, Katz PP, Masharani U, Yelin EH, Earnest G, Blanc PD. Negative life events and quality of life in adults with asthma. *Thorax*. 2007;62(2):139–146. doi: 10.1136/thx.2006.065730. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J*. 2007;29(1):56–62. [PubMed]
- Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, Sullivan SD. for the TENOR Study Group. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):396–402. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.040. [PubMed] [Cross Ref]
- Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J*. 2004;23(2):287–291. doi: 10.1183/09031936.04.00064204. [PubMed] [Cross Ref]
- Pickard AS, Wilke C, Jung E, Patel S, Stavem K, Lee TA. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respir Med*. 2008;102(4):519–536. doi: 10.1016/j.rmed.2007.11.016. [PubMed] [Cross Ref]
- Siroux V, Boudier A, Anto JM. et al. Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study. *Allergy*. 2008;63(5):547–554. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01638.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Moriarty DG, Mokdad AH. Determinants of quality of life among people with asthma: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *J Asthma*. 2004;41(3):327–336. doi: 10.1081/JAS-120026090. [PubMed] [Cross Ref]
- González Barcala FJ, de la Fuente-Cid R, Alvarez-Gil R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factors associated with asthma control in primary care patients: the CHAS study. *Arch*

- Bronconeumol. 2010;46(7):358–363. [PubMed]
11. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2006) Retrieved 15 July, 2010, from <http://www.ginasthma.org>.
 12. McTaggart-Cowan HM, Marra CA, Yang Y, Brazier JE, Kopec JA, FitzGerald JM, Anis AH, Lynd LD. The validity of generic and condition-specific preference-based instruments: the ability to discriminate asthma control status. *Qual Life Res.* 2008;17(3):453–462. doi: 10.1007/s11136-008-9309-6. [PubMed] [Cross Ref]
 13. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006;100(4):616–621. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.012. [PubMed] [Cross Ref]
 14. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59–99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST. [PubMed] [Cross Ref]
 15. Garratt AM, Hutchinson A, Russell I. Patient-assessed measures of health outcome in asthma: a comparison of four approaches. *Respir Med.* 2000;94(6):597–606. doi: 10.1053/rmed.2000.0787. [PubMed] [Cross Ref]
 16. Hazell M, Frank T, Frank P. Health related quality of life in individuals with asthma related symptoms. *Respir Med.* 2003;97(11):1211–1218. doi: 10.1016/S0954-6111(03)00249-X. [PubMed] [Cross Ref]
 17. Szende A, Svensson K, Ståhl E, Mészáros A, Berta GY. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(8):537–547. doi: 10.2165/00019053-200422080-00005. [PubMed] [Cross Ref]
 18. Ferrer A, Formiga F, Almeda J, Alonso J, Brotons C, Pujol R. Calidad de vida en nonagenarios: género, funcionalidad y riesgo nutricional como factores asociados. *Med Clin (Barc)* 2010;134(7):303–306. doi: 10.1016/j.medcli.2009.06.070. [PubMed] [Cross Ref]
 19. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin.* 1999;112(Supl 1):79–86. [PubMed]
 20. Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. The influence of demographic and socioeconomic factors on health-related quality of life in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(1 Pt 1):72–78. [PubMed]
 21. Erickson SR, Christian RD, Kirking DM, Halman LJ. Relationship between patient and disease characteristics, and health-related quality of life in adults with asthma. *Respir Med.* 2002;96(6):450–460. doi: 10.1053/rmed.2001.1274. [PubMed] [Cross Ref]
 22. Plaza V, Serra-Batlles J, Ferrer M, Morejón E. Quality of life and economic features in elderly asthmatics. *Respiration.* 2000;67(1):65–70. doi: 10.1159/000029465. [PubMed] [Cross Ref]
 23. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet.* 2010;376:803–813. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61087-2. [PubMed] [Cross Ref]
 24. Bellia V, Scichilone N, Battaglia S. Asthma in the elderly. *Eur Respir Mon.* 2009;43:56–76.
 25. Busse PJ, Mathur SK. Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:690–699. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.011. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
 26. Mancuso CA, Rincon M. Impact of health literacy on longitudinal asthma outcomes. *J Gen Intern Med.* 2006;21(8):813–817. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00528.x. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

27. Apter AJ, Wang X, Bogen D, Bennett IM, Jennings RM, Garcia L, Sharpe T, Frazier C, Ten Have T. Linking numeracy and asthma-related quality of life. *Patient Educ Couns.* 2009;75(3):386–391. doi: 10.1016/j.pec.2009.01.003. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
28. Mangan JM, Wittich AR, Gerald LB. The potential for reducing asthma disparities through improved family and social function and modified health behaviors. *Chest.* 2007;132(5 Suppl):789S–801S. [PubMed]
29. Santos MS, Jung H, Peyrovi J, Lou W, Liss GM, Tarlo SM. Occupational asthma and work-exacerbated asthma: factors associated with time to diagnostic steps. *Chest.* 2007;131(6):1768–1775. doi: 10.1378/chest.06-2487. [PubMed] [Cross Ref]
30. Schatz M, Zeiger RS, Mosen D, Vollmer WM. Asthma-specific quality of life and subsequent asthma emergency hospital care. *Am J Manag Care.* 2008;14:206–211. [PubMed]
31. Braido F, Baiardini I, Balestracci S, Ghiglione V, Stagi E, Ridolo E, Nathan R, Canonica GW. Does asthma control correlate with quality of life related to upper and lower airways? A real life study. *Allergy.* 2009;64(6):937–943. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01932.x. [PubMed] [Cross Ref]
32. Schmitz N, Wang J, Malla A, Lesage A. The impact of psychological distress on functional disability in asthma: results from the Canadian community health survey. *Psychosomatics.* 2009;50(1):42–49. doi: 10.1176/appi.psy.50.1.42. [PubMed] [Cross Ref]
33. Wang G, Zhou T, Wang L, Wang L, Fu JJ, Zhang HP, Ji YL. Relationship between current psychological symptoms and future risk of asthma outcomes: a 12-month prospective cohort study. *J Asthma.* 2011 Dec;48(10):1041–1050. doi: 10.3109/02770903.2011.631238. [PubMed] [Cross Ref]
34. Avallone KM, McLeish AC, Luberto CM, Bernstein JA. Anxiety sensitivity, asthma control, and quality of life in adults with asthma. *J Asthma.* 2012 Feb;49(1):57–62. doi: 10.3109/02770903.2011.641048. [PubMed] [Cross Ref]
35. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest.* 2006;130(4):1039–1047. doi: 10.1378/chest.130.4.1039. [PubMed] [Cross Ref]
36. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med.* 2005;99(9):1152–1159. doi: 10.1016/j.rmed.2005.02.013. [PubMed] [Cross Ref]
37. Wright RJ. Further evidence that the wealthier are healthier: negative life events and asthma-specific quality of life. *Thorax.* 2007;62:106–108. doi: 10.1136/thx.2006.067926. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
38. Ritz T, Ayala ES, Trueba AF, Vance CD, Auchus RJ. Acute Stress-induced Increases in Exhaled Nitric Oxide in Asthma and their Association with Endogenous Cortisol. *Am J Respir Crit Care Med.* in press. [PubMed]
39. Lavoie KL, Bouthillier D, Bacon SL, Lemièrre C, Martin J, Hamid Q, Ludwig M, Olivenstein R, Ernst P. Psychologic distress and maladaptive coping styles in patients with severe vs moderate asthma. *Chest.* 2010;137(6):1324–1331. doi: 10.1378/chest.09-1979. [PubMed] [Cross Ref]
40. Kimura T, Yokoyama A, Kohno N, Nakamura H, Eboshida A. Perceived stress, severity of asthma, and quality of life in young adults with asthma. *Allergol Int.* 2009;58(1):71–79. doi: 10.2332/allergolint.O-07-531. [PubMed] [Cross Ref]
41. Oraka E, King ME, Callahan DB. Asthma and serious psychological distress: prevalence and risk factors among US adults, 2001–2007. *Chest.* 2010;137(3):609–616. doi: 10.1378/chest.09-1777. [PubMed] [Cross Ref]
42. García-Marcos L, CarvajalUrueña I, EscribanoMontaner A, FernándezBenítez

- M, García de la Rubia S, Tauler Toro E, Pérez Fernández V, Barcina Sánchez C. Seasons and other factors affecting the quality of life of asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(4):249–256. [PubMed]
43. Withy K, Davis J. Followup after an emergency department visit for asthma: urban/rural patterns. *Ethn Dis*. 2008;18(2 Suppl 2):S2-247–251. [PMC free article] [PubMed]
44. Ownby DR. Asthma in rural America. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(5 Suppl 1):S17–S22. [PubMed]
45. Hanania NA, David-Wang A, Kesten S, Chapman KR. Factors associated with emergency department dependence of patients with asthma. *Chest*. 1997;111(2):290–295. doi: 10.1378/chest.111.2.290. [PubMed] [Cross Ref]
46. Chun TH, Weitzen SH, Fritz GK. The asthma/mental health nexus in a population-based sample of the United States. *Chest*. 2008;134(6):1176–1182. doi: 10.1378/chest.08-1528. [PubMed] [Cross Ref]
47. Sundberg R, Palmqvist M, Tunsäter A, Torén K. Health-related quality of life in young adults with asthma. *Respir Med*. 2009;103(10):1580–1585. doi: 10.1016/j.rmed.2009.04.023. [PubMed] [Cross Ref]
48. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):817–822. doi: 10.1164/rccm.200902-0166OC. [PubMed] [Cross Ref]
49. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783–790. doi: 10.1164/rccm.200511-1746OC. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
50. Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, Wechsler ME. National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1328–1334. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.005. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

4. CONCLUSIONES

1. Según los estándares establecidos en las guías de práctica clínica el asma en España está mal controlada. Un 37.4% de los pacientes atendidos en atención primaria presentan un mal control y un 26.5% solo lo está parcialmente.
2. Los factores asociados a mal control de la enfermedad son: necesidad de corticoides orales, gravedad basal, presencia de algún evento estresante reciente, menor importancia que el paciente le concede al cumplimiento terapéutico y vivir en un entorno rural.
3. Entre los pacientes con asma, el 27% de los varones y el 24% de las mujeres han faltado alguna vez al trabajo en el año previo por algún motivo relacionado con su enfermedad.
4. Las visitas a una consulta médica o a los servicios de urgencias, la necesidad de ingreso hospitalario, el mal control de la enfermedad, la condición de exfumador, la presencia de algún evento estresante reciente y la mayor gravedad basal son los factores que se relacionan con una mayor probabilidad de absentismo laboral.
5. La edad avanzada, un menor nivel educacional y mal control del asma son los factores asociados con una peor calidad de vida en todas las dimensiones analizadas.



5. BIBLIOGRAFIA

1. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthama: from bronchoconstricion to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-1745.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The Global Burden of Asthma: Executive summary of the GINA Dissemination CommitteeReport. *Allergy*. 2004;59:469-78.
3. Holgate ST, Davies DE, Murphy G, Powell RM, Holloway J. ADAM 33: Just another asthma gene or a breakthrough in understanding the origins of bronchial hyperresponsiveness? *Thorax*. 2003;58:466-9.
4. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland 20892. Publication no. 92-3091, March 1992.
5. Browman G, Gómez de la Cámara A, Haynes B, Jadad A, Gabriel R. Herramientas para la práctica de la medicina basada en la evidencia (y II). Desarrollo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia: de abajo-arriba. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116:267-70.
6. Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 1999;14:951-7
7. Wieringa MH, Vermeire PA, Brunekreef B, Weyler JJ. Increased occurrence of asthma and allergy: critical appraisal of studies using allergic sensitization, bronchial hyper-responsiveness and lung function measurements. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31:1553-1563
8. Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ*. 1997;314:1795-1799.
9. Braun- Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-877.
10. Von Hertzen, Haahtela T. Sings of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*. 2005;60:283-292.
11. Asthma Burden .En: Loddckenkemper R. Gibson GJ, Sibille Y, editors. *European lung White book*. Laussane: ERSJ ltd.; 2003.p.16-26.

12. 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.
13. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
14. ECRHHS. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J*. 2002;20: 1071-9.
15. Martínez FD. *Respir Care* 2008; 53:561-565.
16. Ross Anderson H, et al. *Thorax* 2007; 62:85-90.
17. European Community Respiratory Health Survey: Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS): *Eur Respir J* 1996;687-695.
18. Grupo Español del Estudio Europeo del asma. Estudio Europeo del asma, prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. *Med Clin (Barc)* 1996, 106: 761-767.
19. Chinn S, Jarvis D, Burney P, Luczynska C, Ackermann-Liebrinck U, Anto JM, et al: Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community Respiratory Health Survey: *Thorax*. 2004;59:646-651.
20. Martínez Moratalla J, Alma E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F et al. Grupo Español de Estudio Europeo del Asma: Identificación y tratamiento de individuos con criterio epidemiológico de asma en adultos jóvenes en cinco áreas españolas. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:223-8.
21. García Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Urena IC et al. Stabilization of Asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-7
22. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plena E, Muniozguren N, Martínez-Moratalla J, Payo F, Maldonado JA, Antó JM y el grupo Español del Estudio Europeo de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea. Cambios en la prevalencia del asma en la población Española del Estudio de Salud Respiratoria de la comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch. Bronconeumol*. 2007;43(8):425-430.74
23. Sobradillo V, Miravittles M, Jimenez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch. Bronconeumol*. 1999;35:159-66.

24. Guite HF, Burney PG. Accuracy of recording of deaths from asthma in the UK: the false negative rate. *Thorax*. 1996;51:924-8.
25. Masoli m, Fabian D,Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of de GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
26. Lanes SF, Birman B, Raiford D, Walker AM. International trends in sales of inhaled fenoterol, all inhaled B – agonists, and asthma mortality.1970-1992. *J Clin Epidemiol* 1997;50:321-328.
27. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticoidsteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:937-44.
28. Han P, Cole RP. Evolving differences in the presentation of severe asthma requiring care unit admission. *Respiration* 2004; 71:458-62.
29. Bellido Casado J, Plaza V, Bardagi Santiago et al. ¿Disminuye la incidencia de asma de riesgo vital en España? *Arch Bronconeumol*. 2006. 42 (10) 522-5.
30. Soler M, Chatenaud L, Nefri E, La Vechia C. Trends in asthma mortality in Italy and Spain. 1980-1996. *Eur j epidemiol* 2001; 17:545-9
31. Sanchez-Bahillo M, García-Marcos L, Pérez-Fernandez V, Martínez-torres AE et al. Evolución de la mortalidad por asma en España, 1960-2005. *Arch Bronconeumol* .2009; 43(3):123-128.
32. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of Asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in Wheezy infants: double-blind, randomized, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
33. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N. Engl J Med* 2002;346:1699-705.
34. Busse WW, Kelly EA. Is the eosinophil a “Humpty Dumpty” cell in asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:102-3.
35. Hocking DC. Fibronectin Matrix Deposition and Cell Contractility. Implications for Arway Remodeling in Asthma. *Chest* 2002;122:275S-8S.
36. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR Jr. Roles of cysteinyl leukotrienes in aiway inflammation, smoth muscle function, and remodelling. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S18-S34.
37. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanism. *Thorax* 2002;57:643-8.

38. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS: Eosinophil' role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:199-204.
39. Hammad H, Lambrecht BN. Recent progress in the biology of airway dendritic cell and implications for understanding the regulation of asthmatic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:331-6.
40. Schaub B, Lauener R, Von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:969-77.
41. Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation. *Chest*. 2006;129:1068-87.
42. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1720-45.
43. Slade DJ, Kraft M. Airway remodeling from bench to bedside: current perspectives. *Clin Chest Med* 2006;27:71-85.
44. Hunter CJ, Brittlng CE, Woltmann G, Wardlanw AJ, Pavarord ID. A Comparison of Validity of Different Diagnostic Test in Adults with Asthma. *CHEST* 2002;121:1015-1017.
45. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995;273:313-319.
46. Springer C, Godfrey S, Picard E, Uwyed K, Rostchild M, Hananya S et al: Efficacy and safety of methacoline bronchial challenge performed by auscultation in young asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:857-860.
47. Buke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Caristen C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med* 2003; 24(2):160-169.
48. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189-194.
49. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994. Update. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136.
50. 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; 26: 1875-82.
51. Pellegrino R, Viegi C, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-68

52. Valleta E, Piacentini G, Del Col G, Boner A. FEF 25-75 as a marker of airway obstruction in asthmatic children during reduced exposure at high altitude. *J Asthma* 1997; 34: 127-133.
53. Dekker FV, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax*, 1992; 47: 162-6.
54. Phillips K, Osborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE. Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. *Thorax*. 2004; 59: 26-30.
55. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1320-5.
56. Cross D, Nelson HS. The role of the peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 120-128.
57. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 24:19-26.
58. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CC, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:309-29
59. ATS/ERS2005. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171: 912-30.
60. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste, JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61: 817-27.
61. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*. 2003; 123: 751-6.
62. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 473-8.
63. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe - a survey from GA²LEN network. *Allergy*. 2005; 60: 1287-300.
64. Oppenheimer J, Nelson J. Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96 S6-12

65. Chan EY, Dundas I, Bridge PD, Healy MJ, McKenzie SA. Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2005;39:558-62.
66. Choi IS, Koh YI, Koh JS, Lee MG. Sensitivity of the skin prick test and the specificity of the serum-specific Ig E test for airway responsiveness to house dust mites in asthma. *J Asthma.* 2005; 42:197-202.
67. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, et al. Current Allergic Asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8239 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy.* 1998; 53:608-13.
68. Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest.* 2007; 131: 569-78.
69. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
70. Rau JL. Inhaled adrenergic bronchodilators: historical development and clinical application. *Respir Care* 2000;45:854-63.
71. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szefer SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(Suppl 3):S1-40.
72. Coughlan D, Powell C. Treatment of childhood asthma: how do the available options compare? *Paediatr Drugs* 2003;5:685-98.
73. Shah L, Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3): CD001281.
74. Halpern MT, Khan ZM, Stanford RH, Spayde KM, Golubiewski M. Asthma: resource use and costs for inhaled corticosteroid vs leukotriene modifier treatment – a metaanalysis. *J Fam Pract* 2003;52:382-9.
75. Lanier BQ. Newer aspects in the treatment of pediatric and adult asthma: monoclonal anti-IgE. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(Suppl 3):13-5.
76. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence detection and consequences in general practice. *Eur Respir J.* 2008;31:320-5.
77. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32:545-54.

78. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med.* 2006;100(7):1139-51.
79. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med.* 2006 Jun 13;6:13.
80. Fueyo A, Ruiz MA, Ancochea J, Guilera M, Badia X; ESCASE Group. Asthma control in Spain. Do season and treatment pattern matter? The ESCASE study. *Respir Med.* 2007;101(5):919-24.
81. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, Accordini S, Almar E, Bugiani M, Carolei A, Cerveri I, Duran-Tauleria E, Gislason D, Gulsvik A, Jøgi R, Marinoni A, Martínez-Moratalla J, Vermeire P, de Marco R; Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1360-7.
82. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51
83. Bousquet J, Cauwenberge P, Kaltaev N, in collaboration with the World Health Organization. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S 134-47.
84. Harding SM, Guzzo MR, Ritchter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:34-9.
85. Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G, Osman LM, Brice K, Massol J, et-al. Asthmatic patients' poor awareness of inadequate disease control: a pharmacy-based survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98:146-52.
86. Soriano JB, Rabe KF, Vermeire P. A. Predictors of poor asthma control in European adults. *J Asthma.* 2003; 40:803-13.
87. Cochrane GM. Compliance in asthma. *Eur Respir Rev.* 1998; 8:348-50.
88. Chambers CV, Markson L, Diamond JJ, Lasch L, Berger M. Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatics patients in primary care practices. *Respir Med* 1999;93:88-94.
89. Torén K, Gislason T, Omenaas E, Jøgi R, Forsberg B, Nyström L, Olin AC, Svanes C, Janson C; RHINE Group. A prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study. *Eur Respir J.* 2004;24(6):942-6.

90. Leira EC, Hess DC, Torner JC, Adams H. P. Rural-urban differences in acute stroke management practices: a modifiable disparity. *Arch Neurol.* 2008; 65:887-91.
91. Eberhardt MS, Pamuk E. R. The importance of place of residence: examining health in rural and nonrural areas. *Am J Public Health.* 2004; 94:1682-6.
92. Takkouche B, González-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy.* 2008; 63:857-64.
93. A López-Viña^a, R Agüero-Balbín^b, JL Aller-Álvarez^c, T Bazús-González^d, FB García-Cosío^e, A de Diego-Damiá^f, E Martínez-Moragón^g, A Pereira-Vega^h, V Plaza-Moralⁱ, G Rodríguez-Trigo^j, JR Villa-Asensi^k Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(9):513-23
94. Leplègue a, Hunt S. The problem of quality of life in medicine. *JAMA* 1997;278:47-50
95. Grupo de la OMs sobre calidad de vida. ¿Qué calidad de vida?. Foro mundial de la Salud 1996,17:385-387.
96. C Sanjuás Benito^a. Medición de la calidad de vida: ¿cuestionarios genéricos o específicos? *Arch Bronconeumol.* 2005;41:107-9.
97. Ware JE Jr, Kemp JP, Buchner DA, Singer AE, Nolop KB, Goss TF. *Qual Life Res.* 1998 Apr;7(3):235-44.
98. Van der Molen T, Postma DS, Schreurs AJ, Bosveld HE, Sears MR, Meyboom de Jong B. *Qual Life Res.* 1997 May;6(4):353-61.
99. Van der Molen T, Sears MR, de Graaff CS, Postma DS, Meyboom-de Jong B. *Eur Respir J.* 1998 Jul; 12(1):30-4.
100. Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, Foggs MB, Halterman JS, Olson L, Vollmer WM, Wright RJ, Taggart V. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3 Suppl):S88-123.
101. Apfelbacher CJ, Hankins M, Stenner P, Frew AJ, Smith HE. *Allergy.* 2011 Apr;66(4):439-57.)
102. Weiss KB, Gergen PJ, Hodjson TA, . An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326:862-6.
103. Kiivert RA, Kaur I, Lang A, Aaviksoo A, Nirk L. Cost of asthma treatment in Estonia. *Eur J Public Health* 2001;11:89-92.
104. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130:4S-12S.

105. Perpiñá M. Los análisis de coste-utilidad y su aplicación en el asma. *Pulmon* 2001;1:27-32.
106. Serra-Batles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Bruges J. Cost of Asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998; 12(6):1322-6.
107. Martínez-Moragón E, Sera-Batles J, de Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C. Coste económico del paciente asmático en España. Estudio Asma-Cost. *Arch Bronconeumol* 2009;45:481-486.
108. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, de Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, et al. Asthma severity and medical resource utilization. *Eur Respir J*. 2004;23: 723-9.
109. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The cost of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:636-42.
110. Van Ganse E, Laforest L, Pietri G, Boissel J P, Gormand F, Ben-Joseph R, Ernst P. Persistent asthma: disease control, resource utilisation and direct cost. *Eur Respir J* 2002;20(2):260-7.
111. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Frazier EA, Berger M, Buist AS. Association of asthma control with health care utilization: a prospective evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):195-9.
112. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2007.).
113. González-barcala FJ. Formación y salud laboral;2011: 54-56.
114. González-Barcala FJ, Cadarso-Suárez C, Valdés-Cuadrado L, Lado-Lema ME, Bugarín-González R, Vilariño-Pombo C, Hervada-Vidal X. Factors determining the duration of temporary disability and return to work in a health district of Galicia. *Aten Primaria* 2006; 37:431-436.
115. Kim JL, Blanc PD, Villani S, Olivieri M, Urrutia I, van Sprundel M, Storaas T, Le Moual N, Zock JP, Torén K. *Am J Ind Med*. 2013 Feb 28.
116. Torén K, Zock JP, Kogevinas M, Plana E, Sunyer J, Radon K, Jarvis D, Kromhout H, d'Errico A, Payo F, Antó JM, Blanc PD. *Thorax*. 2009 Apr;64(4):339-44.