



Universidad de Santiago de Compostela

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA:
CARACTERÍSTICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS.**

Tesis presentada por

UXIO CALVO ALVAREZ

***Para optar al grado de Doctor por la Universidad de Santiago de
Compostela***

Santiago de Compostela, 2015



FRANCISCO JAVIER GONZÁLEZ BARCALA, Doctor en Medicina, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Santiago de Compostela y Facultativo especialista de Área del Servicio de Neumología,

LUIS VALDÉS CUADRADO, Doctor en Medicina, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago,

COMO DIRECTORES, HACEN CONSTAR que la presente memoria titulada "ANÁLISE DOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA: CARACTERÍSTICAS E FACTORES PRONOSTICOS", ha sido realizada por Don UXIO CALVO ALVAREZ, Licenciado en Medicina y especialista en Neumología en el Hospital Arquitecto Marcide de El Ferrol.

Dicho trabajo se considera concluido y en condiciones de optar al Grado de Doctor, por lo que se solicita que sea admitido a trámite para su lectura y defensa pública.

Santiago de Compostela, 24 de Noviembre de 2015

Fdo. Francisco Javier González Barcala

Fdo. Luis Guillermo Valdés Cuadrado

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE MEDICINA E CIRUXÍA

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA:
CARACTERÍSTICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS.

TESIS PRESENTADA POR UXÍO CALVO ÁLVAREZ PARA OPTAR AL
GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA



DIRECTORES:

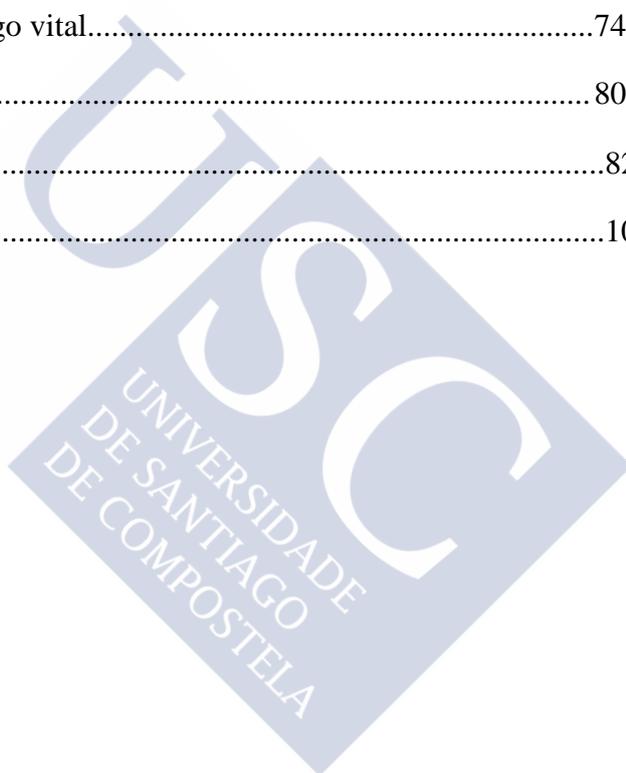
FRANCISCO JAVIER GONZALEZ BARCALA

LUIS GUILLERMO VALDÉS CUADRADO

ÍNDICE:

	Página
Introducción.....	8
Concepto y definición de asma.....	9
Prevalencia.....	9
Patogenia.....	11
Fisiopatología.....	12
Diagnóstico.....	14
Historia Clínica.....	14
Pruebas funcionales respiratorias.....	16
Diagnóstico de alergia.....	18
Diagnóstico diferencial.....	19
Clasificación del asma en el adulto.....	22
Fenotipos y endotipos.....	26
Tratamiento del asma.....	27
Fármacos utilizados en el tratamiento del asma.....	28
Objetivos en el tratamiento del asma.....	33
Control del asma.....	37
Educación en el asma.....	38
Prevención de la exacerbación.....	37
Tratamiento de la exacerbación asmática.....	41
Asma de control difícil.....	45
Ingresos hospitalarios por asma.....	46
Objetivos.....	48
Material y métodos.....	50
Diseño del estudio.....	51

Análisis estadístico.....	52
Resultados.....	54
Análisis descriptivo y estancia hospitalaria.....	55
Reingresos.....	58
Asma de riesgo vital.....	62
Discusión.....	67
Análisis descriptivo y estancia hospitalaria.....	68
Reingresos.....	71
Asma de riesgo vital.....	74
Conclusiones.....	80
Bibliografía.....	82
Agradecimientos.....	106



SIGLAS Y ABREVIATURAS:

ACQ: Asthma Control Questionnaire.

ACT: Asthma Control Test.

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

ARV: Asma de riesgo vital.

ATS: American Thoracic Society

B2A: Beta 2 agonista.

BTS: British Thoracic Society.

CI: Intervalo de confianza.

CI-BALD: Combinación corticoterapia inhalada y Beta agonista de larga duración.

CVF: Capacidad Vital Forzada.

DALYs: Años de vida ajustados para incapacidad.

DOT: Oxigenoterapia domiciliaria.

ECG: Electrocardiograma.

EPR: Expert panel report.

ERS: European Respiratory Society.

FEV1: Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo.

IFN: Interferón.

IL: Interleukinas.

IgA: Inmunoglobulina A.

IgE: Inmunoglobulina E.

IgG: Inmunoglobulina G.

FDA: Food and Drug Administration.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

FENO: Óxido nítrico exhalado.

GINA: Iniciativa Global para el Manejo del Asma

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma.

ICS: Corticoterapia inhalada.

LTRA: Antileucotrienos.

NS: No significativo.

OCS: Corticoterapia oral.

PEF: Pico de flujo espiratorio.

SD: Desviación standard.

Th1: Linfocitos helper tipo 1.

Th2: Linfocitos helper tipo 2.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.



1. INTRODUCCIÓN.



CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE ASMA

En las principales guías internacionales que se estudia el asma se admite que hasta el momento no existe una definición clara, en parte por desconocimiento de mucha de la patogenia y de los factores determinantes que provocan esta enfermedad (1-2).

A efectos prácticos se considera que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se caracteriza por la aparición de episodios recurrentes y variables en su intensidad de síntomas respiratorios (tos, sibilancias, opresión torácica, disnea...), limitación al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial, teniendo como sustrato patológico la presencia de inflamación a nivel bronquial. Estos episodios son reversibles espontáneamente o con medicación y de predominio nocturno o en las primeras horas del día.

En esta definición “funcional” se obvian importantes componentes de la enfermedad que actualmente están en estudio como pueden ser la presencia de fenómenos de atopia concomitante, el predominio de linfocitos Th2, mastocitos y eosinófilos en la inflamación bronquial o los factores genéticos y ambientales que pueden influir en la aparición o evolución de esta patología.

Por estas razones las investigaciones actuales intentan cuantificar aquellas características que forman parte de esta enfermedad como la atopia (manifestada como la presencia de pruebas cutáneas positivas o respuesta clínica a alérgenos ambientales), la hiperreactividad bronquial (tendencia al estrechamiento excesivo de las vías aéreas ante estímulos que normalmente no afectan a la población general) y otras mediciones de la sensibilización alérgica (1).

PREVALENCIA

Se considera el asma un problema de salud mundial que afecta a 300 millones de personas en todo el mundo con una importante variabilidad en la prevalencia según los países (entre un 1 un 18%). A pesar de estas diferencias, la tendencia actual es a la homogeneización en las cifras de la prevalencia de esta enfermedad debido a un incremento en zonas como África o América Latina y un descenso en Norteamérica y Europa (1,3).

La prevalencia del asma es mayor durante la infancia en el sexo masculino, como han demostrado diversos estudios (4-5). Publicaciones recientes apuntan a una tendencia a igualarse las prevalencias entre sexos en la edad infantil (6). Sin embargo, en la edad adulta la proporción entre sexos se invierte, y es mayor en mujeres, siendo éstas más susceptibles de sufrir exacerbaciones e incluso ingresos hospitalarios (7-9)

En la mayoría de los países se han observado variaciones estacionales en la aparición de exacerbaciones respiratorias que se han puesto en relación con la transmisión de

infecciones víricas respiratorias (sobre todo rinovirus), siendo las infecciones por rinovirus y exacerbaciones más frecuentes al inicio del Otoño (10).

En Estados Unidos se ha constatado que el factor étnico/ racial también juega un papel relevante en las agudizaciones asmáticas, siendo la raza caucásica menos susceptible a las exacerbaciones y a los fallecimientos extrahospitalarios por esta causa (7). Asimismo la obesidad está relacionada con un peor control de la enfermedad (7).

Se ha estimado la mortalidad del asma a nivel mundial de 250000 personas al año (1) y que los casos de fallecimiento anual por exacerbación asmática en los Estados Unidos aproximadamente 2/3 ocurren fuera del ámbito hospitalario (7). En nuestra comunidad se observa una evolución favorable de la mortalidad en los últimos años, con una lenta tendencia a la disminución, aunque en un estudio reciente aún se han identificado 1180 fallecimientos por asma en 15 años (11).

Esta tendencia al descenso de la mortalidad concuerda con la observada en la mayoría de los países occidentales, aunque no es homogénea en todas las poblaciones ni en los diferentes grupos de edad (12-20). Asimismo en un hallazgo constante en la literatura médica la mayor tasa de mortalidad en asmáticos de edad avanzada (15,17,21-22), aunque también es el grupo en el cual se encuentran más inexactitudes en el diagnóstico obtenido del certificado de defunción (23-24).

Por otra parte el asma es una patología con una importante carga socioeconómica ya que es una causa frecuente de absentismo laboral en muchos países, estimándose que 15 millones de años vida ajustados para incapacidad (DALYs) se pierden anualmente debido al asma, representando el 1% del total de la carga global por enfermedad. Además se ha constatado que el coste del asma (tanto por costes directos como indirectos) es mayor en aquellos pacientes no tratados adecuadamente y/ o con mal control de su enfermedad (1).

Otro factor económico a tener en cuenta es el asma ocupacional, el cual es una enfermedad caracterizada por obstrucción variable al flujo aéreo y/o hiperreactividad bronquial en relación con causas o condiciones atribuibles exclusivamente al ambiente laboral, estimándose que un 15% de los casos de asma conocidos pueden ser origen ocupacional (25). Así se ha estimado que el asma atribuido al trabajo en España, en personas de 20 años o más, habría costado entre 155.8 y 174.3 millones de euros, y entre 318.1 y 355.8 millones de euros, considerando el diagnóstico por hiperreactividad bronquial y solo sintomático, respectivamente (26). Un estudio reciente realizado en España muestra que el 25% de los asmáticos tienen algún período de baja laboral a lo largo del año por agudizaciones, siendo las visitas al médico de familia y las consultas en servicios de urgencias los factores relacionados con el mayor riesgo de absentismo (27).

En nuestro país se ha observado un incremento de la prevalencia del asma en niños de 6-7 años y que en adultos ésta es menor que en países anglosajones y centroeuropeos. Al

igual que sucede en estudios realizados en otros países la prevalencia del asma es variable según la región a estudio (2).

PATOGENIA

Al igual que otras patologías respiratorias (p.ej: la EPOC) el asma es una enfermedad que debe sus características clínicas a la inflamación a nivel de las vías aéreas y la obstrucción bronquial secundaria a dicho proceso. Sin embargo, estas enfermedades presentan importantes diferencias en lo que a etiología, mecanismos celulares y tipos inflamatorios se refiere, motivando así las diferencias en las manifestaciones clínicas y en la respuesta a los diversos tratamientos (1).

El proceso inflamatorio en el asma se inicia con la presentación por parte de la célula dentrítica del epitelio bronquial de un antígeno al linfocito T helper tipo 2, el cual se encargaría de la activación de diversos células inflamatorias como eosinófilos, mastocitos, basófilos y linfocitos B a través de mediadores bioquímicos como interleuquinas (IL).

Los linfocitos son células propias de la inmunidad adquirida que se encuentran presentes en la mucosa de la vía aérea de todos los asmáticos, incluidos los que tienen asma ocupacional, pero predominan los de tipo T helper tipo 2 respecto al tipo 1, que se encargan de estimular la producción de IgE por parte de los linfocitos B, así como a los mastocitos y eosinófilos. Se piensa que este predominio de linfocitos Th2 podría ser debido a una reducción de las necesidades Th1 debido entre otras factores a unas mejores condiciones socio-sanitarias, provocando una alteración en el equilibrio de la respuesta inmune.

Por otra parte, los mastocitos son células del sistema inmune que contienen en su interior gránulos con diversas sustancias como la histamina que producen entre otras acciones broncoconstricción, edema de mucosa, proliferación epitelial y quimiotaxis de eosinófilos. Estas células se activan mediante la unión de IgE producidas por los linfocitos B con sus receptores específicos, provocando la liberación de los gránulos que contienen en su citoplasma.

Al igual que los mastocitos, los eosinófilos son células estimuladas y maduras por las IL producidas por los linfocitos Th2, y se encargan de sintetizar citoquinas y mediadores que estimulan los mecanismos de inflamación a nivel bronquial, así como liberación de sustancias como la proteína básica principal del eosinófilo, peroxidas o la proteína catiónica que provocan la liberación de radicales oxidantes e importantes daños a nivel local.

También los macrófagos están aumentados en número en la vía aérea y pueden ser activados por IgE de baja afinidad así como diversas citoquinas que causan la liberación de mediadores inflamatorios que amplifican la respuesta inflamatoria (1).

FISIOPATOLOGÍA

Como ya se ha comentado, la característica principal de la exacerbación asmática es la aparición de estenosis de la vía aérea generalmente de carácter reversible que condiciona una reducción del flujo a dicho nivel. Este proceso es provocado por una contracción de la musculatura lisa bronquial, edema e hipersecreción mucosa. Esta variación en los síntomas del asma es lo que caracteriza a esta enfermedad y se define como variabilidad, la cual puede ser objetivada mediante la medición del flujo espiratorio máximo (PEF).

Tabla 1:

MECANISMOS DE OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA EN EL ASMA
Contracción del músculo liso bronquial: mecanismo fundamental en la estenosis de la vía aérea, revierte con broncodilatadores.
Edema de la vía aérea: secundario al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios.
Hipersecreción de moco: por aumento en el número de células caliciformes en epitelio respiratorio y aumento de tamaño de glándulas submucosas, además de exudados inflamatorios que pueden causar tapones de moco.
Cambios estructurales de la vía aérea: fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y aumento de la circulación en los vasos sanguíneos de la pared bronquial.

La exacerbación puede ser desencadenada por factores directos (p.ej: infección, tabaco, contaminación ambiental, etc...) o indirectos (ejercicio, fármacos, alérgenos, etc...), y la intensidad de la respuesta a estos estímulos está en relación con el grado de inflamación en las vías aéreas.

Dentro de los desencadenantes de asma bronquial la infección vírica es considerada la causa más frecuente, siendo las infecciones víricas de vías altas causantes del 80-85% de los casos de agudización en la edad escolar. En adultos aunque con variaciones en los distintos también se admite la infección respiratoria vírica (en ambos grupos de edad fundamentalmente por rinovirus) como causa principal de exacerbación. Si bien los pacientes asmáticos no parecen tener una mayor predisposición a la aparición de cuadros catarrales sintomáticos, sí son más susceptibles a desarrollar sintomatología de infecciones respiratorias bajas y que ésta sea más prolongada. Así se ha observado que los mecanismos de defensa celular que actúan en la respuesta a la infección por rinovirus están alterados en los asmáticos (alteración de la integridad epitelial, déficit en la liberación de mediadores inflamatorios como IFN-gamma o reclutamiento de neutrófilos) lo cual podrían explicar una mayor susceptibilidad a la infección vírica en pacientes asmáticos (28).

En lo que a contaminación ambiental se refiere se ha visto que deficiente calidad del aire ambiente (derivados carbón, componentes de gases volátiles, metales...) podrían provocar inflamación de las vías respiratorias y sintomatología respiratoria aguda. La exposición a niveles altos de ozono ambiental son un importante desencadenante de exacerbación asmática sobre todo en edad escolar, demostrándose asimismo caídas en el FEV1 y aumento de neutrofilia en esputo. También se ha observado peor control de la enfermedad en pacientes en ambientes ricos en partículas de diesel o dióxido de nitrógeno consecuencia del tráfico rodado y de la contaminación industrial. Por otra parte existe suficiente evidencia de la relación entre el humo del tabaco y las exacerbaciones del asma, siendo éste responsable de la inducción de un fenotipo de asma no eosinofílico y córticoresistente (28).

Desde el año 1952 se han descrito casos de individuos sensibilizados a un determinado alérgeno que tras la exposición a dicho elemento desarrollan una respuesta temprana caracterizada por una caída en la función respiratoria en relación con histamina así como inflamación de la vía aérea con eosinófilos y linfocitos. Se han documentado casos en la literatura de exacerbación con determinados alérgenos ambientales (p.ej: partículas de brotes de soja) (28).

Los alérgenos ambientales han sido identificados en los estudios epidemiológicos como una causa importante de asma (29). Más del 80% de los niños con asma están sensibilizados a alérgenos ambientales, particularmente a aquellos que se encuentran en su ambiente más cercano (30).

La prevalencia de sensibilización IgE frente a ácaros, varía en función del ambiente, así la población que reside en ambientes áridos se relaciona con un nivel bajo de sensibilización (5%) a ácaros, mientras que hasta un 60% de la población puede estar sensibilizada a ácaros en ambientes húmedos (31). La influencia de la exposición a alérgenos en el desarrollo de la enfermedad asmática se mantiene en debate.

Se ha descrito que las mascotas de mamíferos podrían ejercer un efecto protector en el desarrollo de atopia que podría deberse a un aumento de los niveles domésticos de endotoxina (la cual según la hipótesis de la higiene podría proteger frente a la atopia) o al desarrollo de tolerancia inmunológica (32). Según la hipótesis de la higiene, el aumento en la incidencia de enfermedades alérgicas en los países desarrollados, se debe a una menor exposición a microorganismos y parásitos en una edad temprana, debido a que el estilo de vida en los países desarrollados se asocia a un nivel elevado de higiene (33-35). Por otra parte otros autores han visto un aumento de síntomas atópicos en domicilios donde existen mascotas (36-38). Sin embargo existe un fuerte consenso de que en personas con sensibilización IgE a mascotas de mamíferos y con enfermedad clínica, es perjudicial aumentar la exposición a estos alérgenos (31).

Si bien son relativamente infrecuentes como causa de exacerbación de asma, las exposiciones laborales (bien sean por sensibilización, irritación de la vía aérea o por ambos mecanismos) pueden provocar empeoramiento de la sintomatología asmática e incluso exacerbaciones severas. Es importante el reconocimiento de estas exposiciones para intentar evitarlas (28).

Todos los posibles desencadenantes antes mencionados pueden tener un efecto sinérgico entre ellos en aquellos pacientes que están expuestos a más de un posible causante de exacerbación (28).

En relación con el concepto de exacerbación está la hiperreactividad bronquial, definida como una respuesta broncoconstrictora excesiva a una variedad de estímulos (físicos, químicos o biológicos). La gravedad de la hiperreactividad bronquial se correlaciona parcialmente con la clínica y con marcadores de inflamación aunque no de manera estrecha. El tratamiento antiinflamatorio influye en una menor hiperreactividad y mejor control de la enfermedad pero sin evitarla del todo.

Todos estos procesos de inflamación y de cambios en las estructuras de las vías aéreas pueden provocar alteraciones irreversibles que dan lugar a una obstrucción permanente (conocido este fenómeno como remodelado y que suele traducirse como clínicamente como una enfermedad evolucionada y de menor respuesta a la medicación habitual). Dentro del remodelado de la vía aérea se incluyen eventos como:

- Fibrosis de la pared bronquial: está provocada por el depósito de colágeno y proteoglicanos, inicialmente a nivel de membrana basal subepitelial (cuando el asma aun es una enfermedad con sintomatología reversible) y posteriormente en otras capas de la vía aérea.
- Hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa de la vía aérea.
- Aumento de la vascularización que contribuye a la inflamación y obstrucción bronquial.
- Hipersecreción de moco por el incremento de cantidad y actividad de células glandulares a nivel epitelial y subepitelial (1).

DIAGNÓSTICO

Debe realizarse un correcto diagnóstico del asma si se pretende administrar un correcto tratamiento para dicha enfermedad. Esta puede resultar una labor complicada debido a las propias características de esta patología: su carácter intermitente y lo inespecífico de su clínica que puede conducir frecuentemente a infradiagnósticos y a confusiones con otras enfermedades respiratorias (p.ej: EPOC).

HISTORIA CLÍNICA

La sospecha clínica es fundamental como primer paso en el diagnóstico del asma, siendo la sintomatología habitual disnea, respiración ruidosa, tos y opresión torácica de carácter episódico. También resultan de utilidad la aparición de síntomas en relación con

variación estacional de la clínica, contacto con alérgenos o historia familiar de asma o de atopia.

Como ya se ha comentado la variabilidad es el patrón de caracteriza los síntomas de los paciente asmáticos: provocación por estímulos inespecíficos como irritantes ambientales (humo, perfumes, contaminación, alérgenos en pacientes sensibilizados, etc...) o ejercicio, empeoramiento por la noche y mejoría con tratamiento broncodilatador.

Debe tenerse en cuenta que el asma puede aparecer con una clínica predominante de tos (a veces siendo el único síntoma) siendo la variante de este asma más frecuente en niños y más marcado por la noche. En estos casos de tos como síntoma principal hay que realizar diagnóstico diferencial con múltiples patologías como la tos inducida por fármacos, reflujo gastroesofágico, bronquitis eosinofílica, etc...

Otra forma de clínica asmática a considerar es la provocada por ejercicio: la actividad física es un importante desencadenante de crisis asmática en la mayoría de los pacientes y en algunos casos puede ser el único. La broncoconstricción secundaria al ejercicio suele aparecer 5-10 minutos tras completar la actividad deportiva (raramente durante la realización de la misma) y se suele manifestar como tos persistente o síntomas compatibles con asma que generalmente se resuelven en 30-45 minutos. Esta sintomatología puede aparecer en cualquier ambiente, pero es más prevalente cuando el paciente respira aire frío y seco. En aquellos casos en los cuales el uso de beta agonistas inhalados producen un alivio rápido de la clínica o su uso profiláctico antes del ejercicio es eficaz son muy sugestivos de asma inducido por ejercicio (1).

-Exploración física: ya que la clínica de asma es variable, también lo puede ser la exploración, siendo muy frecuente que ésta sea normal. El hallazgo anormal más frecuente es la presencia de roncus o sibilancias a la auscultación (bien sea durante una respiración normal o forzada) que suele estar en relación con obstrucción de las vías respiratorias. Más infrecuentemente puede darse el caso de ausencia de ruidos respiratorios a la auscultación en aquellos pacientes que sufran una obstrucción severa que provoque una reducción del flujo aéreo e hipoventilación. Generalmente en estos pacientes con mayor gravedad la clínica se suele acompañar de cianosis, utilización de musculatura accesoria al respirar, taquicardia, dificultad para hablar o reducción del nivel de conciencia.

Aunque se ha evidenciado que la combinación de presencia de sibilancias acompañadas de dos síntomas nocturnos (p.ej: disnea, tos u opresión torácica) presenta una sensibilidad del 80% para el diagnóstico de asma (39), ninguno de estos signos o síntomas son específicos del asma, por lo tanto para la realización del diagnóstico es necesaria la inclusión de pruebas complementarias (generalmente pruebas funcionales respiratorias) (1).

PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

Aunque inicialmente la clínica es la que sugiere la posibilidad de asma, la realización de las pruebas funcionales respiratorias confirma el diagnóstico, informa del grado de obstrucción de las vías aéreas y de la reversibilidad y variabilidad de esta enfermedad. Aunque los valores en las pruebas funcionales respiratorias no siempre se corresponde con la sintomatología del paciente, se utilizan habitualmente para el seguimiento de la enfermedad.

Las pruebas funcionales respiratorias más utilizadas son la espirometría (especialmente importantes son los valores de capacidad pulmonar forzada (FVC) y el volumen espirado forzado en un segundo (FEV1)) y la medición del pico flujo espiratorio (PEF).

A través de estudios poblacionales se han conseguido valores de referencia de los parámetros antes mencionados teniendo en cuenta edad, sexo, peso y altura, los cuales se usan para evaluar si los valores obtenidos mediante espirometría son normales o no.

A la hora de evaluar las pruebas funcionales que llevan al diagnóstico del asma deben tenerse muy en cuenta los conceptos de reversibilidad y variabilidad, los cuales están en relación con los cambios en la vía aérea que pueden ocurrir espontáneamente o por tratamiento. La reversibilidad hace mención a la mejoría en los valores del FEV1 o del PEF tras la utilización de medicación broncodilatadora, bien sea rápidamente (minutos) por el uso de beta-dos de acción rápida o lentamente (en días o semanas) por la acción de corticoterapia. Por su parte la variabilidad se refiere a la mejoría o bien deterioro de la función pulmonar a lo largo de un determinado período de tiempo. La demostración de la variabilidad en un paciente es imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad y por otra parte es una pieza importante para el control de la enfermedad (1).

-Espirometría: como ya se ha indicado la espirometría es la prueba diagnóstica de primera elección y los valores a tener en cuenta son la FVC y la FEV1. Se acepta que un grado de reversibilidad indicativa de asma se objetiva cuando la FEV1 presenta un incremento de 200 cc y del 12% tras la administración de medicación broncodilatadora. De todas maneras se debe tener en cuenta que la reversibilidad no aparece en todos los pacientes asmáticos en todas las determinaciones (especialmente si están a tratamiento), por eso se aconseja seguimiento con varias espirometrías.

Por otra parte se debe tener en cuenta que aunque la espirometría es una prueba reproducible, también es dependiente del esfuerzo y se precisa la realización de varias maniobras para considerar la prueba válida, así como la comparación con valores estadísticos. Asimismo considerar que hay enfermedades que pueden dar lugar a valores de FEV1 bajos (p.ej: enfermedades respiratorias mixtas o restrictivas), por lo que siempre se debe valorar inicialmente el cociente FEV1/ FVC: (si éste es menor de 0.90, es sugestivo de enfermedad obstructiva) (1).

-Pico flujo espiratorio: las principales utilidades de la medición del pico flujo espiratorio son apoyar el diagnóstico de la enfermedad y ayudar en su control.

En el diagnóstico del asma se considera que unas mediciones de pico flujo son altamente sugestivas si se observa un aumento de 60 L/min de este parámetro tras uso de broncodilatador (o una mejoría del 20% respecto al valor previo). También se admite como sugerente de enfermedad una variación diurna del PEF de más del 20%. De todas maneras es preferible el uso de la espirometría para el diagnóstico de la patología asmática, ya que la medición del pico flujo tiene una serie de inconvenientes que contraindican su uso como primera opción diagnóstica:

-Puede infraestimar el grado de obstrucción de la vía aérea (no es comparable al valor FEV1 de la espirometría).

-Los pico flujos registrados con diferentes medidores presentan un rango de variación importante.

-Al igual que sucede con la espirometría es una prueba esfuerzo dependiente, pero es más complicado valorar si el paciente hizo correctamente las maniobras.

Por otra parte, el PEF tiene una gran utilidad para control de la enfermedad, ya sea para objetivar obstrucción de la vía aérea en pacientes con escasa percepción de síntomas respiratorios o en casos en los cuales determinados ambientes/ sustancias provocan aparición de crisis asmáticas (p.ej: asma ocupacional).

-Pruebas de provocación bronquial: a pesar de que un paciente tenga una clínica muy sugestiva de asma, puede suceder que en la realización de las pruebas funcionales antes descritas no se objetiven reversibilidad o variabilidad en las vías aéreas. Es en estos casos en los cuales se plantea la medición de la hiperreactividad bronquial mediante el uso de estímulos broncoconstrictores como los que provocan la Metacolina, la Histamina, el ejercicio físico, etc... se intenta mostrar que las vías aéreas tienen una sensibilidad aumentada y que pueden provocar sintomatología asmática.

Estas pruebas de provocación se consideran positivas si a una determinada concentración de medicación provocan una caída significativa del FEV1 (generalmente igual o mayor del 20%). La positividad a esta prueba tiene una importante sensibilidad pero una escasa especificidad para el diagnóstico de asma, lo cual es debido a que hay enfermedades que también pueden presentar hiperreactividad bronquial como puede suceder en la rinitis alérgica, la EPOC, la fibrosis quística o las bronquiectasias. Por estas razón, la negatividad ayuda a descartar la posibilidad de asma persistente en pacientes que no estén usando corticoterapia inhalada pero su positividad no asegura el diagnóstico de asma por la escasa especificidad que presenta esta prueba.

-Medición no invasiva de los marcadores de la inflamación de la vía aérea: la evaluación de la inflamación de la vía aérea puede ser realizada mediante análisis del esputo o mediante la medición de óxido nítrico en el aire exhalado (FeNO).

Al igual que sucede con las pruebas de provocación bronquial, los niveles de FeNO están elevados en aquellas personas que padecen asma (siempre que no estén con corticoterapia inhalada) comparado con aquellas que no padecen la enfermedad, pero no son un hallazgo específico.

Si bien en la última revisión de la GINA ni la medición del FeNO ni la determinación de eosinofilia en esputo no se consideran aún pruebas concluyentes como ayuda en el diagnóstico del asma sí se están estudiando como posibles marcadores optimizar tratamiento del asma (1).

Por otra parte en la GEMA sí se considera la determinación de la FeNO como un criterio diagnóstico de asma, estimando que valores iguales o mayores de 30 ppb son indicativos de esta patología. Si bien valores elevados de FeNO en personas no fumadoras sin tratamiento corticoideo presentan una buena sensibilidad y especificidad (especialmente si se asocian con espirometría con FEV1 bajo), la normalidad no excluye el diagnóstico de asma (2).

-Nuevos marcadores para estudio del asma: dentro del prometedor campo de la genética se ha observado en estudios preliminares que la expresión de diversas proteínas presentes en las células del epitelio bronquial como la periostina (reguladora del canal de cloro) podría ser predictiva del grado de respuesta a tratamiento como la corticoterapia inhalada (40).

DIAGNÓSTICO DE ALERGIA

El interés del estudio de posible alergia en pacientes asmáticos se debe a la fuerte asociación que existe entre el asma y diversas patologías alérgicas (muy especialmente la rinitis alérgica), siendo de utilidad para apoyar el diagnóstico de asma en personas con patología respiratoria.

Además la detección de alergias (generalmente objetivadas mediante determinación de IgE específica, así como realización de pruebas cutáneas) también permite identificar posibles factores desencadenantes de crisis asmáticas. Estas maniobras tiene especial relevancia en el caso del asma ocupacional (se puede plantear incluso la inducción de broncoconstricción mediante inhalación del supuesto alérgeno/ elemento sensibilizante, pero de forma muy excepcional y por profesionales expertos debido al riesgo de broncoespasmo grave).

La prueba principal para el estudio de alergias es la realización de pruebas cutáneas: son sencillas de realizar, baratas y con una importante sensibilidad. De todas maneras una

mala realización puede implicar aparición de falsos positivos y negativos. Otras mediciones usadas habitualmente en el estudio de las alergias son la determinación de la IgE total y específica. La IgE total no tiene valor como prueba diagnóstica en el estudio de la alergia. Por su parte los niveles de IgE específica son una prueba más costosa que la realización de pruebas cutáneas, y además no se ha demostrado mayor fiabilidad que éstas últimas. De todas maneras la positividad en las pruebas antes comentadas no significa necesariamente que la alergia sea la causante de crisis asmáticas o que la enfermedad tenga un origen atópico (es posible la detección de IgE específicas en pacientes asintomáticos y sin evidencia de enfermedad), como siempre es fundamental una historia clínica que relacione los síntomas con la exposición a los alérgenos (1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A la hora de realizar diagnóstico diferencial entre asma y otras patologías respiratorias existe una importante variabilidad según el segmento de edad al que pertenezca el paciente:

-Niños menores de 5 años: ya que las pruebas indicadas para el estudio de la función pulmonar en bebés y niños pequeños son de importante complejidad y no se realizan de forma rutinaria, el diagnóstico del asma se basa en la clínica. Además hay que tener en cuenta que los episodios de tos y sibilancias pueden ser muy frecuentes en niños normales y sobre todo en los más pequeños. Por todas estas razones el diagnóstico de asma puede ser difícil en bebés y niños pequeños.

En lo que a sintomatología se refiere se considera que tienen más probabilidades desarrollar asma aquellos niños que presenten frecuentes episodios de ruidos respiratorios (más de 1 al mes), tos o dificultad respiratoria inducida por ejercicio, tos nocturna en aquellos momentos que no haya cuadro catarral/ viral claro, ausencia de variación estacional de la dificultad respiratoria y sintomatología respiratoria persistente tras los 3 años de edad. Por otra parte la aparición neonatal de sintomatología respiratoria acompañada de dificultades para el desarrollo, síntomas asociados a vómitos o signos de patología cardiopulmonar deben invitar a estudios exhaustivos para descartar malformaciones. Además antes de catalogar a un paciente de asma infantil se debe considerar la posibilidad o excluir otros diagnósticos como: reflujo gastroesofágico, rinosinusitis, fibrosis quística, etc...

Tabla 2:

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ASMA EN NIÑOS Y BEBES
-Rinosinusitis crónica.
-Reflujo gastro-esofágico.
-Infecciones víricas recurrentes.
-Fibrosis quística.
-Displasia broncopulmonar.
-Tuberculosis.
-Malformación congénita de las vías respiratorias.
-Aspiración de cuerpo extraño.
-Síndrome de discinesia ciliar primaria.
-Inmunodeficiencia.
-Cardiopatía congénita.

Una maniobra aceptada para el diagnóstico en este grupo de edad es la prueba terapéutica con broncodilatadores y corticoterapia inhalada, siendo la mejoría sostenida al administrar la medicación y el empeoramiento al retirarla muy sugestivo de asma.

-Niños, adolescentes y adultos: en la mayoría de los casos se confirma el diagnóstico a través de la realización de una cuidadosa historia clínica y la confirmación de obstrucción bronquial variable o la demostración de reversibilidad a través de pruebas objetivas (preferiblemente espirometría).

Debe tenerse en cuenta que el asma es una patología frecuente y que puede estar solapada con otras enfermedades respiratorias, y que además este solapamiento puede dar lugar a una mayor dificultad para el control de la sintomatología sobre todo en los casos de coexistencia con ansiedad, síndrome de hiperventilación, disfunción de las cuerdas vocales o EPOC.

Tabla 3:

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ASMA EN JÓVENES Y ADULTOS
-Síndrome de hiperventilación y ansioso-depresivo.
-Obstrucción de vías aéreas respiratorias altas y aspiración cuerpos extraños.
-Disfunción cuerdas vocales.
-Otras enfermedades pulmonares obstructivas (generalmente EPOC).
-Enfermedades pulmonares no obstructivas (p.ej: enfermedad intersticial pulmonar).
-Causas no respiratorias de síntomas (p.ej: insuficiencia cardíaca).

-Asma en ancianos: es una causa frecuente y tratable de disnea en este grupo de la población, pero muchas veces resulta complicado su diagnóstico por presentar con gran frecuencia comorbilidad. Esto es debido a que mucha sintomatología sugestiva de asma puede presentar puntos en común con enfermedades tan prevalentes como la insuficiencia cardíaca y la EPOC así como el uso de medicamentos que pueden desencadenar broncoconstricción como los beta-bloqueantes. El uso de pruebas complementarias como analítica, ECG o la radiografía de tórax pueden ayudar en el diagnóstico, pero a veces puede ser precisa una prueba terapéutica con broncodilatadores y/o corticoterapia para confirmación (41-45).

Tanto en el diagnóstico como en el seguimiento del asma en los pacientes ancianos también tiene una gran importancia la auto-percepción de la enfermedad (muchas veces existe una escasa sensibilidad a los síntomas respiratorios, la aceptación de la fatiga como limitación propia de la edad y las escasas expectativas en lo que a calidad de vida y movilidad se refiere por esta misma razón) (1, 46-49).

-Fenotipo mixto asma-EPOC: Recientemente se ha descrito un fenotipo de la EPOC denominado fenotipo mixto EPOC-asma que se define por la presencia de una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción. Dentro de este espectro de pacientes se encuentran individuos asmáticos fumadores que desarrollan obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo y fumadores sin antecedentes conocidos de asma cuyo patrón inflamatorio bronquial tiene un predominio de eosinófilos y se manifiesta clínicamente por aumento de la reversibilidad al flujo aéreo (50-55).

Actualmente se considera que para el diagnóstico del fenotipo mixto asma-EPOC se deben 2 criterios mayores y 2 menores de los siguientes:

Tabla 4: Criterios diagnósticos fenotipo mixto asma-EPOC (adaptado (50))

Criterios mayores
Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV1 >15% y >400cc)
Eosinofilia en esputo
Antecedentes personales de asma
Criterios menores
Cifras elevadas de IgE total
Antecedentes personales de atopia
Prueba broncodilatadora positiva en al menos dos ocasiones (incremento del FEV1 >12% y >200 cc)

CLASIFICACIÓN DEL ASMA EN EL ADULTO

En el momento actual la clasificación del asma en el adulto se realiza fundamentalmente en función de la percepción de la gravedad de la enfermedad y de su grado de control por parte del paciente.

Hasta fechas recientes se consideraba que la gravedad de la patología asmática venía dada por el grado de variabilidad de la función respiratoria y el grado de sintomatología y de la obstrucción bronquial. Sin embargo, utilizando solamente estos criterios se observó que no se conseguía dilucidar que tratamiento era el más adecuado para conseguir un control satisfactorio de la enfermedad, además de que no se tenía en cuenta el carácter de variabilidad en el tiempo que caracteriza al asma.

Por esta razón en el momento actual se ha consensuado que la gravedad del asma debe clasificarse en función de la medicación que resulta necesaria para obtener un buen control de la enfermedad. De esta manera la clasificación de la gravedad se realiza de manera retrospectiva tras valorar la medicación necesaria para conseguir control de la sintomatología y evitar las exacerbaciones. Así se ha observado que la gravedad del asma no es una

condición estática y que puede variar a lo largo de meses o años, pudiéndose modificar la medicación en función de si existe un control adecuado de la enfermedad a lo largo de varios meses (1-2, 56-59).

-Asma leve: se considera así a la variedad que puede ser controlada con los escalones 1 y 2 de tratamiento (ver más adelante), es decir, utilizando medicación de rescate a demanda, bajas dosis de corticoterapia inhalada o utilizando como única medicación antileucotrienos o cromonas.

-Asma moderada: en este caso el asma estaría bien controlado con el escalón 3 de tratamiento que como se indicará más adelante consiste en el uso de dosis bajas de combinación de un beta agonista de larga duración y corticoide inhalado.

-Asma grave: es la modalidad de asma en la cual sería necesario utilizar los escalones 4 y 5 del tratamiento (se verá más adelante), consistiendo éstos, por ejemplo, en el uso de la combinación de un beta agonista de larga duración y corticoide inhalado en dosis altas. Esta terapéutica se realizaría con vistas a intentar evitar la aparición de un asma no controlado a pesar de la medicación. A pesar de que muchos enfermos con un asma no controlado pueden ser difíciles de tratar debido a una terapéutica inadecuada/ insuficiente, una pobre adherencia al tratamiento o comorbilidades asociadas (rinosinusitis, obesidad, etc...), los grupos de trabajos de asma grave de las sociedades europea y americana (ATS, ERS) recomiendan que la definición de asma grave se reserve para aquellos enfermos con un asma refractario o en los que la respuesta al tratamiento de las comorbilidades fuese incompleta.

Resumiendo: la clasificación del asma según el grado de control se basa en la ausencia/ reducción de sintomatología (teniendo en cuenta que el asma no es una enfermedad prevenible y/o curable) y en la ausencia/ aparición de efectos secundarios/ adversos debidos a la medicación. De esta manera el manejo del asma no sólo debería incluir el manejo de la clínica (disnea, despertares nocturnos, pérdida de función respiratoria, limitaciones en la vida diaria, uso de medicación de rescate), sino también el control del riesgo de exacerbaciones, pérdida de función respiratoria o efectos adversos de los medicamentos. En líneas generales se asume que un buen control del asma pasa por la reducción de la aparición de exacerbaciones de esta enfermedad, lo cual puede ser más complicado en pacientes en contacto con irritantes ambientales como sucede en el caso del tabaquismo (1).

Existen diversas escalas y tests que pueden ayudar a dilucidar el grado de control como el Asthma Control Questionnaire (ACQ) o el Asthma Control Test (ACT) como hace constar la GEMA en su clasificación del control del asma en adultos (2). Estas escalas tienen el potencial de ayudar en el control del asma no sólo en la consulta especializada, sino en consultas de primaria o en el auto-manejo de la enfermedad por parte del paciente ya que no se precisan la realización de pruebas complementarias como la espirometría.

En la clasificación de la gravedad del asma se debe tener en cuenta que es un proceso dinámico y que el grado de control de la enfermedad puede variar en cada visita. Se

consideran situaciones de empeoramiento de control: la percepción subjetiva de mal control, frecuentes episodios de exacerbación en el último año, ingreso en UCI por exacerbación, FEV1 con valor bajo en espirometría, exposición al humo del tabaco o altas dosis de medicamentos.

Tabla 5: Clasificación del asma por grado de control (adaptado (60))

	BIEN CONTROLADA (todos los siguientes)	PARCIALMENTE CONTROLADA (cualquier medida en cualquier semana)	MAL CONTROLADA
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 a la semana	> 2 a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de alivio/ rescate	Ninguna o ≤ 2 a la semana	> 2 a la semana	
Función pulmonar: -FEV1 -PEF	 - $> 80\%$ del teórico. - $> 80\%$ del mejor valor personal	 - $< 80\%$ del teórico. - $< 80\%$ del mejor valor personal	
Cuestionarios validados de síntomas: -ACT -ACQ	 - ≥ 20 - ≤ 0.75	 -16-19 - ≥ 1.5	 - ≤ 15 -No aplicable
Exacerbaciones:	Ninguna	≥ 1 año	≥ 1 en cualquier semana

La aplicación de la clasificación de la gravedad y del control de asma a la hora de plantear la actitud a seguir se realiza en la primera visita médica antes del inicio del tratamiento y en cada una de las sucesivas revisiones. De esta manera en el paciente que no está siendo tratado se debe valorar la gravedad según la tabla previa y usarla como guía a la hora de plantear la medicación. Tras el inicio del tratamiento la gravedad se determina en función de las necesidades del tratamiento para mantener la enfermedad controlada.

Como ya se ha reflejado en la tabla anterior las herramientas fundamentales en el seguimiento del control del asma son la clínica, la realización de cuestionarios como el ACQ o el ACT y la medición del FEV en espirometría forzada.

El cuestionario ACT (Asthma Control Test), fue desarrollado en el año 2004 por Nathan et al (61). Consiste en 5 preguntas en relación a la frecuencia de los síntomas asmáticos y uso de medicación de rescate que el paciente ha necesitado en las 4 semanas previas, con puntuaciones que pueden oscilar desde 5 (peor control) a 25 (control total). Este cuestionario ha sido validado de forma reciente al castellano (62-63). Se ha estudiado la relación de este cuestionario con los grados de control según GINA u otros criterios fijados en cada estudio, para establecer los puntos de corte del mismo. Así, se han indicado valores de $ACT \geq 20$ para el asma controlada (63-64), mientras que para el asma no controlada se han sugerido valores de ACT que oscilan desde ≤ 15 (60, 65), ≤ 17 (64), ≤ 19 (61-62) (66-67) o ≤ 20 (68).

El Cuestionario de Control del Asma (Asthma Control Questionnaire (ACQ)) (69) se creó y validó a partir de una metodología estandarizada, y puede utilizarse tanto en la práctica clínica habitual como en investigación clínica. El cuestionario ACQ se ha adaptado culturalmente en España mediante la metodología de traducción-retrotraducción (70), y los resultados de evaluación de sus propiedades de medición ya se han publicado (71). Inicialmente fue desarrollado principalmente para monitorizar el control del asma en adultos implicados en ensayos clínicos (69, 72-73). El cuestionario ACQ completo (también conocido como ACQ 7) consiste en siete apartados con puntuaciones (entre 0 y 6) en las cuales el paciente valora seis síntomas en relación con su enfermedad en la semana previa: despertares nocturnos debido al asma, sintomatología al despertarse, limitaciones para su actividad cotidiana, grado de disnea, percepción de ruidos respiratorios y promedio de uso de inhalaciones con su inhalador de rescate. El último apartado se refiere al grado de afectación del función respiratoria medida mediante el FEV1. La puntuación total varía desde 0 (asma completamente controlado) a 6 (asma muy pobremente controlado). Existen versiones abreviadas del ACQ: el ACQ 5 en el cual sólo se evalúa la sintomatología y se omiten el uso de broncodilatador y el FEV1, y el ACQ6 que no incluye la valoración de función respiratoria (74-75).

Otras pruebas complementarias y parámetros que se han sugerido para clasificación del asma (marcadores de inflamación en esputo, FeNO, fenotipo alérgicos) aun no han sido

convenientemente sistematizados y por el momento se limita su utilidad a la investigación (1).

Por otra parte debemos distinguir el asma grave del asma de control difícil. En el primer caso estamos ante pacientes con un diagnóstico confirmado de asma que requieren un tratamiento intensivo para ser controlados. Sin embargo, en el asma de control difícil, como indicaremos más adelante, es necesario evaluar la corrección del diagnóstico, la presencia de comorbilidades o el incumplimiento terapéutico (56, 76).

FENOTIPOS Y ENDOTIPOS

Se define fenotipo como la manifestación variable del genotipo de un organismo en un determinación ambiente (77). En los últimos años se han realizado diversos intentos de clasificar el asma en fenotipos, definiendo grupos de pacientes con características demográficas, clínicas o fisiopatológicas comunes (78). Con los datos disponibles, los fenotipos del asma se pueden clasificar en 3 grandes grupos, no excluyentes entre sí (2).

Tabla 6:

<u>Fenotipos Asmáticos (adaptado (2))</u>	
Clínicos fisiológicos	o Asma grave. Asma con exacerbaciones graves. Asma refractaria al tratamiento (<i>más en pacientes no alérgicos y sin corticodependencia</i>). Asma de inicio precoz (<i>menores 12 años, alérgica</i>). Asma de inicio tardío (<i>más en mujeres, edad adulta, no alergia</i>). Asma con limitación crónica al flujo aéreo (<i>remodelación bronquial y solapamiento Asma-EPOC</i>). Asma y obesidad (<i>síntomas más graves</i>).
Relacionados con desencadenantes	Asma alérgica (<i>por alergenios ambientales/ ocupacionales</i>). Asma inducida por AINES. Asma inducida por menstruación. Asma inducida por ejercicio.
Inflamatorios	Asma eosinofílica (<i>generalmente alérgica y buena respuesta a corticoterapia inhalada</i>). Asma neutrofílica (<i>enfermedad más grave y peor respuesta a corticoterapia inhalada</i>). Asma paucigranulocítica.

Aunque pueden ser útiles en el manejo de la enfermedad, en el momento actual no existen pruebas sólidas para recomendar una clasificación del asma en fenotipos (2). De todas formas diversos autores continúan investigando en esta línea, orientados a la mejor definición de fenotipos del asma (79-85).

El término endotipo fue presentado por Anderson para definir las diferentes subclases de asma (86). Un endotipo se define como una subclase de una condición que es definida por una función o mecanismo fisiopatológico distinto a otras. De esta manera los endotipos son una forma distinta de clasificar los fenotipos y describir las distintas entidades patológicas en función de su etiología y/o de su mecanismo fisiopatológicos (87).

En la propuesta inicial de Lotvall et al, basados en características clínicas, biomarcadores, fisiología pulmonar, genética, histopatología, epidemiología y respuesta al tratamiento, se proponían 6 diferentes endotipos: asma sensible a aspirina, micosis broncopulmonar alérgica, asma alérgica del adulto, índice predictivo de asma positivo en preescolares con sibilancias, asma grave hipereosinofílica de inicio tardío y asma en esquiadores (87). A partir de la publicación de Lotvall, diversos grupos de investigación muestran un interés creciente por este abordaje del asma (88-91).

TRATAMIENTO DEL ASMA

Al realizar el tratamiento del asma se distingue el tratamiento de las exacerbaciones y el de la enfermedad de base.

Como toda enfermedad crónica, el asma precisa de una terapéutica que deberá ir ajustándose en función de la sintomatología del paciente y el grado de control percibido. Por esta razón en un primer momento al enfermo se le debe informar y asesorar sobre las características de su enfermedad de tal manera que puedan tener cierta para regular el uso de su medicación en función de los cambios de su patología. Esto es debido a que en diversos estudios se ha comprobado que la educación de los pacientes en el manejo de su enfermedad puede mejorar su calidad de vida y reducir la necesidad de acudir a Urgencias o de ser hospitalizado (92-93).

Estos intentos de controlar la enfermedad se pueden conseguir con guías escritas de automanejo, manteniendo una buena relación médico-paciente e intentando conseguir una buena adherencia del paciente al tratamiento (sobre todo teniendo en cuenta que como

muchas enfermedades crónicas, la adherencia al tratamiento del asma puede ser menor del 50%) (94).

El siguiente paso a seguir sería intentar identificar aquellas situaciones que provocan en el paciente la aparición de crisis asmáticas. En esta fase se debería considerar la realización de prevención primaria y secundaria de la enfermedad (teniendo en cuenta que muchos aspectos de la patogenia de esta patología aun están en discusión).

En lo que a la prevención no farmacológica de la exacerbación asmática por el momento no se han podido realizar grandes avances debido fundamentalmente a que la gran mayoría de las reagudizaciones se han puesto en relación con infecciones víricas (fundamentalmente rinovirus). Otros posibles factores causales pueden ser infecciones por bacterias atípicas (p.ej: *C. Pneumoniae*), la exposición a alérgenos a los cuales el paciente presente sensibilización (e incluso una combinación de estos tres factores comentados o el contacto con ambientes con humo e irritantes. Si bien por el momento se aconsejan medidas de evitación de alérgenos cuando se ha objetivado sensibilización o de irritantes (fundamentalmente humo del tabaco), aun no existe clara evidencia de que las medidas no-farmacológicas tengan un impacto en la aparición de las exacerbaciones asmáticas (1).

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

El control completo del asma se puede conseguir fundamentalmente con el uso de fármacos que se pueden administrar por vía parenteral (vía subcutánea, intramuscular o intravenosa), oral o inhalada. En el tratamiento del asma se suele preferir la vía inhalada por ser aquella en la cual la medicación se administra directamente a las vías respiratorias y tiene menos efectos secundarios a nivel sistémico. Los medicamentos habitualmente utilizados se dividen entre fármacos de mantenimiento y los de rescate:

-Fármacos preventivos o controladores:

-Corticoides inhalados: Los corticoides actúan como potentes anti-inflamatorios mediante la modificación de la secreción de sustancias pro-inflamatorias tras su interacción con un receptor específico a nivel del citoplasma celular y posterior penetración en el núcleo, donde provoca aumento de la transcripción de genes antiinflamatorios (p.ej: I κ B-alfa o SLPI) y reducción de transcripción génica de mediadores inflamatorios (p.ej: NK-kB, AP-1 o proteínas STAT). Son actualmente la medicación anti-inflamatoria más efectiva para el tratamiento del asma persistente, ya que reducen sintomatología, hiperreactividad bronquial, número y gravedad de exacerbaciones, mortalidad y mejoran la función pulmonar. Sus principales efectos secundarios a nivel sistémico son fragilidad cutánea, supresión adrenal, cataratas y osteoporosis pero esto cuando se usan en dosis altas (a pesar de la variabilidad interindividual, se consideran dosis seguras las menores de 800 microgramos al día de Budesonida o equivalentes) o por vía sistémica, siendo raras estas complicaciones al

administrar estos fármacos por vía inhalatoria. Más frecuentes son los efectos locales adversos como la candidiasis orofaríngea, la disfonía o la tos irritativa que suelen prevenirse con higiene y enjuagues bucales habituales. Por todas estas razones los corticoides inhalados se consideran una medicación de gran importancia en el tratamiento del asma con escasos efectos secundarios y recomendable tanto en niños como en adultos (95-96).

-Antileucotrienos: Estas sustancias actúan a nivel de la cadena de síntesis de los leucotrienos inhibiendo su síntesis o bien a nivel de sus receptores específicos (CysLT) impidiendo su acción. Estos receptores aparecen en células endoteliales y de la serie blanca, expresándose mayoritariamente en el músculo liso y en células progenitoras de la vía aérea y mediante su bloqueo se consigue una disminución de eosinófilos en la sangre periférica y de la liberación de citoquinas. Son fármacos de administración por vía oral que reducen síntomas, la inflamación bronquial y el número de exacerbaciones, presentando efectos secundarios anecdóticos (se ha descrito algún caso de síndrome de Churg Strauss sin estar claramente demostrada su causalidad). Sin embargo cuando son usados como terapia única tienen una eficacia menor que los corticoides inhalados. Esta medicación puede tener utilidad fundamentalmente como alternativa en el asma persistente leve y para reducir las dosis de corticoterapia en formas moderadas-severas.

-Beta agonistas de larga duración: Esta familia de fármacos actúan estimulando los receptores adrenérgicos beta 2 (que predominan a nivel pulmonar) provocando un incremento del AMP cíclico intracelular que produce la relajación de la celular muscular lisa. En el caso concreto de los beta adrenérgicos de larga duración su efecto se prolonga durante doce horas aproximadamente y sus efectos secundarios más frecuentes son temblores, arritmias, hipotensión y cefalea. A pesar de que se ha podido comprobar que los beta agonistas de larga duración son una medicación que usada en solitario reducen las exacerbaciones en pacientes adultos, mejoran los síntomas y la necesidad de medicación de rescate (comparado con placebo, uso exclusivo de beta agonistas de corta duración o teofilina) (97), la última actualización de la GINA sólo le concede el papel de medicación adyuvante de los corticoides inhalados, intentado conseguir un mejor y más rápido control de la enfermedad con una menor necesidad de corticoterapia (1). Por otra parte en niños no se recomienda su uso antes de los 4 años y siempre debe emplearse en asociación con corticoides inhalados (2).

-Teofilina: La teofilina pertenece al grupo de xantinas y posee una estructura química similar a la cafeína y a otros alcaloides presentes en la dieta. Aunque su mecanismo de acción no está bien definido completamente se pone en relación con su acción sobre la enzima fosfodiesterasa que interviene en el metabolismo del calcio intracelular. Su efecto es esencialmente broncodilatador, pero a dosis bajas tiene cierta actividad anti-inflamatoria (en cualquier caso, menor de la obtenida con corticoides). No se considera una medicación de primera línea por sus potenciales efectos secundarios (temblor, taquicardia, arritmia, temblor, gastritis o convulsiones, particularmente en dosis altas) y porque su principal utilidad es en como tratamiento acompañante en aquellos pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento habitual, particularmente en el asma persistente moderado-grave (2).

-Corticoides por vía sistémica: Su uso está indicado en las variantes graves e incontroladas de asma con la medicación habitual y está limitado por los importantes efectos secundarios que presentan estos medicamentos (hipertensión arterial, diabetes, miopatía esteroidea, osteoporosis, etc...). En los períodos prolongados (>2 semanas) se prefiere la administración por vía oral frente a la parenteral por su menor efecto mineralcorticoide, menor afectación de la musculatura estriada y la mayor facilidad para su dosificación/administración.

-Cromonas: Las cromonas son medicamentos generalmente administrados por vía inhalada (también existe forma oral) que inicialmente se consideraron que su única acción era estabilizar los mastocitos, impidiendo su degranulación y así mejorar la sintomatología de pacientes afectados de asma y/o alergia. Actualmente se sabe que también tiene cierta acción antiinflamatoria reduciendo el reclutamiento de eosinófilos o inhibiendo la liberación de mediadores proinflamatorios como el TNF o la IL-8. A pesar de estas ventajas, se considera que su eficacia es menor que la alcanzada con otros medicamentos (98) y aunque algunas guías (p.ej: BTS, EPR) mencionan su uso en formas intermitentes, asociadas a ejercicio o previamente a un previsible estímulo alérgico, la GINA y la GEMA no aconsejan su uso (1-2, 98-99).

-Inmunoterapia específica: Esta terapia consiste en la administración repetida a dosis crecientes de un alérgeno al cual se ha demostrado que el paciente presenta reacción de atopia a lo largo de semanas o incluso meses. Con estas maniobras se busca el incremento de la producción de anticuerpos IgA, IgG4 bloqueantes y reducción en la síntesis de IgE específicos a nivel de mucosas y aminorar así las reacciones de alergia. Se puede administrar mediante inyecciones subcutáneas o bien mediante comprimidos sublinguales (actualmente se considera esta vía como más segura por tener menor probabilidad de reacción anafiláctica grave). Está indicado para el tratamiento de rinitis alérgica, hipersensibilidad a medicamentos y formas leves de asma (aunque por el momento no se ha demostrado claro beneficio respecto a la medicación clásica como la corticoterapia). En la última actualización de la GEMA se constata que los beneficios de este tratamiento pueden persistir años tras la interrupción del mismo y que puede evitar la progresión de rinitis alérgica a formas de asma o la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles (2, 100-101).

-Inmunomoduladores: A medida que se van conociendo mejor la patogenia y los mecanismos inmunológicos que dan lugar a la aparición de fenómenos de alergia y asma, se van produciendo nuevos fármacos que buscan mejorar estas enfermedades actuando a diferentes niveles de la cascada inmunológica. Aunque existen múltiples ejemplos de estos medicamentos (p.ej: bloqueantes de citoquinas, oligonucleótidos inmunoestimuladores, etc.), aun están en fase de estudio y por el momento sólo se utilizan los anticuerpos anti-IgE (Omalizumab) en la clínica. Este medicamento se fija a la porción Fc del anticuerpo IgE, produciendo así un inmunocomplejo soluble que posteriormente es eliminado por el sistema retículo-endotelial. De esta manera se reducen los niveles circulantes de IgE, la respuesta alérgica a pruebas cutáneas, los marcadores inflamatorios en epitelio bronquial y el número

de células blancas (fundamentalmente eosinófilos) a nivel de la vía aérea. Su administración es por vía parenteral subcutánea y su efecto secundario más grave es la posible aparición de anafilaxia (102). Por estas razones se recomienda su uso en el tratamiento en aquellas formas de asma graves mediadas por mecanismos de atopía y con escasa respuesta al tratamiento habitual con altas dosis de corticoides (1-2). En este terreno parece abrirse un campo prometedor ya que los estudios con el omalizumab están aportando resultados favorables, incluso en pacientes a los cuales no parecía inicialmente destinado como el asma no alérgico (103-109).

Además, se espera en los próximos años la presentación de nuevos tratamientos como Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab entre otros con resultados prometedores en los estudios preclínicos (110-116).

-Tratamiento de la rinitis: La rinitis alérgica no se limita a ser una inflamación a nivel de la mucosa nasal, sino que es una entidad asociada con respuesta inmunológica a nivel sistémico y que frecuentemente se acompaña de otras enfermedades con una patogenia similar como puede ser la sinusitis o el asma. En diversos estudios se ha objetivado que un mal control o tratamiento de una rinitis (incluso la forma no-alérgica) puede ser el precedente que provoque la aparición de un asma inicialmente “silente” y por otra parte la mayoría de los pacientes asmáticos presentan clínica de rinitis. El tratamiento de la rinitis con el tratamiento habitual (antihistamínicos, corticoides tópicos nasales y descongestionantes) puede mejorar no sólo la sintomatología asmática sino incluso la función pulmonar (117-118).

-Antibioterapia: Ni la GINA ni la GEMA recomiendan el uso habitual de la antibioterapia en el tratamiento del asma, si bien la GINA recomienda su uso en aquellos pacientes (fundamentalmente niños) que tengan complicación de su asma en relación con sinusitis (1-2). Si bien se ha planteado la posibilidad de que el tratamiento antibiótico con macrólidos (por su actividad antiinflamatoria y por su acción frente a bacterias presentes en procesos inflamatorios como la Clamidia o el Mycoplasma) pudiese influir en el asma, no existen por el momento estudios que avalen esta teoría (40).

-Otros medicamentos: Dentro de las formas más graves del asma de características cortico-resistentes se ha intentado añadir varios medicamentos como el metotrexate, el oro o la ciclosporina con el fin de intentar conseguir un mejor control de la enfermedad con la menor cantidad de corticoides posibles. La gran limitación de estos fármacos son sus frecuentes e importantes efectos secundarios, por lo que no se recomienda su uso (119).

-Vacunación antigripal y neumocócica: Si bien se recomienda la vacunación antigripal anual en las formas moderadas-severas del asma, no han mostrado claramente su eficacia en la prevención de crisis asmáticas (2, 120).

-Medicina alternativa: Ni la acupuntura, ni la homeopatía ni las aguas ionizadas han demostrado ninguna clase de beneficio para el tratamiento del asma. Sólo el yoga (para

ayudar en el control de la sintomatología asmática) y la terapia familiar (en casos de asma infantil de difícil control) podrían dar algún beneficio (99).

-Fármacos de rescate:

-Beta agonistas de corta duración: Al igual que los beta agonistas de larga duración actúan a nivel de los receptores beta dos de la musculatura lisa bronquial. La principal diferencia respecto a los previos es que su inicio de acción es rápido, en tan solo unos minutos y que la duración es de 4-6 horas. También se podría considerar el formoterol (beta dos de larga duración) como un fármaco de rescate debido a su rápido inicio de acción (debido a que es menos lipofílico que el salmeterol). Al igual que los beta de acción larga presenta como principales efectos secundarios temblores, arritmias, hipopotasemia y cefaleas, siendo más frecuentes si el medicamento se administra por vía oral o parenteral (en caso de imposibilidad para realizar inhalaciones) que por vía inhalada. Cuando se administran de forma pausada y prolongada aparece un fenómeno de tolerancia por el que disminuye su eficacia. Es por esta razón por lo que estos medicamentos sólo se pueden utilizar “a demanda” según la aparición de síntomas asmáticos, y si se requiriese su uso de forma constante lo más indicado sería iniciar o incrementar el tratamiento antiinflamatorio.

-Anticolinérgico/ Bromuro de ipatropio: Actúa bloqueando las vías vagales postganglionares a nivel de los receptores muscarínicos. Tiene un efecto broncodilatador menos intenso y más lento respecto a los beta agonistas, por lo que resultan menos útiles que éstos para el tratamiento de la exacerbación de asma (lo cual no es óbice para que se use en casos de crisis asmáticas que requieran ingreso en Urgencias). Se administra por vía inhalada y sus principales efectos secundarios son la sequedad de boca, retención de orina o glaucoma. Se podría utilizar como alternativa en aquellos pacientes que no toleran los efectos secundarios de los beta agonistas.

-Otros medicamentos: No son fármacos de rescate por sí mismos pero sí son medicaciones utilizadas como coadyuvantes en caso de exacerbación que precise atención en urgencias.

-Sulfato de magnesio: El magnesio es un cofactor enzimático relacionado con la homeostasis celular que interfiere en la contracción muscular dependiente del calcio y reduce la liberación de acetilcolina. Se estima que puede tener utilidad como tratamiento acompañante de los broncodilatadores habituales en los pacientes con agudizaciones más graves (121).

-Helio: con la administración de Helio junto al oxígeno suplementario se busca mejorar la mecánica pulmonar al transformar el flujo turbulento de aire típico de un cuadro de broncoespasmo en un flujo laminar y así reducir el trabajo respiratorio. Sin embargo, la administración de Heliox (Helio más Oxígeno) impide el uso de altas concentraciones de O₂, por lo que no está indicado en aquellos casos de crisis con hipoxia.

Por el momento no existe suficiente evidencia que apoye su utilización habitual en las crisis asmáticas (122).

-Termoplastia: En el caso de pacientes adultos con mal control de su asma a pesar de la medicación adecuada se plantea el uso de esta técnica en casos seleccionados. La termoplastia es un procedimiento broncoscópico en el cual las vías aéreas son estimuladas en tres ocasiones mediante estímulos localizados de radiofrecuencia. Si bien inicialmente sólo se habían observado reducción en el número de las exacerbaciones sin cambios significativos en la sintomatología o en la función respiratoria, estudios más recientes informan de mejoría de la calidad de vida de los pacientes y reducción del número de exacerbaciones mantenida en el tiempo (1, 123-125).

OBJETIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

El objetivo principal en el tratamiento del asma es conseguir y mantener un buen control clínico de la enfermedad con una intervención farmacológica que implique la interacción entre paciente y profesional de forma habitual.

De esta manera el tratamiento habitual del asma se plantea como un tratamiento escalonado en función de la percepción de control de la enfermedad por parte del paciente. Así, si el asma no está controlado con un tratamiento determinado se plantea subir un escalón en el tratamiento para intentar conseguir el control. Por otra parte, se el asma está siendo controlado satisfactoriamente con medicación durante más de tres meses se puede pensar en bajar un escalón en el tratamiento.

-Primer escalón: En esta etapa se suele usar medicación de alivio sintomático y de corta duración. Generalmente se suele pautar a aquellos pacientes que presentan episodios muy ocasionales de clínica asmática (tos, disnea, respiración ruidosa), como mucho 2 o menos eventos semanales y de duración escasa (menos de una hora) estando el resto del tiempo asintomáticos sin despertares nocturnos y con función pulmonar normal.

En la mayoría de los casos el medicamento utilizado es un inhalador beta agonista de acción rápida utilizado como rescate en caso de aparición de clínica. Otras posibles alternativas son anticolinérgico inhalador de acción rápida, beta agonista por vía oral o teofilina de acción rápida, pero se consideran que pueden provocar con mayor facilidad efectos secundarios y tienen menor eficacia.

Una actitud similar es la que se suele adoptar en aquellos pacientes con asma inducida por ejercicio, en los cuales también se recomienda el uso de beta agonista de acción rápida inhalado previamente a la realización de actividad deportiva. Una alternativa recomendada es el uso de anti-leucotrienos de forma preventiva.

-Segundo escalón: A partir del segundo escalón de tratamiento se usan uno o más medicamentos de mantenimiento además del tratamiento de alivio usado habitualmente en el primer escalón. Este suele ser el tratamiento que se plantea como inicial en la primera visita a la consulta.

En esta fase se recomienda el uso de corticoterapia inhalada en bajas dosis como medicación de base (p.ej: 200-400 nanogramos de Budesonida al día o dosis equivalentes de otros corticoide).

Una posible alternativa al uso del tratamiento previo puede ser la toma de anti-leucotrienos, siendo especialmente indicados en pacientes con dificultad o negativa para el uso de corticoterapia inhalada, sobre todos en las formas asociadas a rinitis atópica.

Menos eficaces se han mostrado otras alternativas como la teofilina o las cromonas, de tal manera que no se recomiendan de forma rutinaria como primera opción en el segundo escalón de tratamiento.

-Tercer escalón: En esta fase se recomienda el uso conjunto de corticoterapia en bajas dosis y beta agonista de larga duración, ya sea en forma de dispositivo de administración combinada o por separado.

Ya que los dos fármacos comentados tienen acción sinérgica entre sí y suele corresponderse el efecto con una respuesta clínica adecuada, se recomienda iniciar la terapéutica con bajas dosis de corticoides inhalados. Sólo en caso de no mejoría pasados unos 3-4 meses se plantearía subir la corticoterapia inhalada.

En el caso concreto de las combinaciones de Formoterol y Budesonida se puede plantear su uso como medicación de rescate en la crisis asmática debido a la rápida acción del primero. De todas maneras recalcar que sólo se admite este uso en forma de combinación y se desaconseja la utilización del Formoterol como medicamento único para el rescate de crisis.

Otra opción en este escalón terapéutico es el uso de corticoterapia inhalada en dosis medias-altas en vez de la combinación (recomendándose el uso de dispositivos como cámaras de inhalación para mejorar el depósito de medicación a nivel de vías aéreas, reducir la posibilidad de afectación de cavidad oral y la absorción por vía sistémica).

También se consideran alternativas el uso de corticoterapia inhalada a bajas dosis en combinación con antileucotrieno o el uso de teofilina de acción retardada.

-Cuarto escalón: En este caso se usan dos o más medicamentos de base acompañados del fármaco de rescate, y se suele pautar en función de la terapéutica que se administró al paciente en los escalones previos.

La opción preferida es el uso conjunto de beta agonista de larga duración con corticoterapia inhalada a dosis medias-bajas teniendo en cuenta que en muchos casos el

incremento de los corticoides a dosis altas no han conseguido demostrar en todos los casos un claro beneficio (se puede realizar un ensayo terapéutico durante 3-6 meses).

Se puede plantear el añadido de antileucotrieno y teofilina en aquellos casos en los cuales no se consigue mejoría a pesar de la combinación antes comentada.

-Quinto escalón: En aquellos pacientes en los cuales el tratamiento pautado en el escalón anterior previo no le consiguió proporcionar un adecuado control del asma (sobre todo si se comenta frecuentes exacerbaciones y limitación diaria para las actividades habituales de la vida diaria) se puede plantear el uso de corticoterapia por vía oral, siempre teniendo en cuenta que es una medicación con múltiples efectos secundarios. Por esta razón siempre que sea posible antes de llegar a este extremo se deben plantear otras opciones terapéuticas.

Por otra parte los antagonistas de la IgE han demostrado mejoría en el control de pacientes con asma con componente alérgico que presentaban frecuentes exacerbaciones y sintomatología diaria a pesar de la medicación plena (incluyendo combinaciones con corticoterapia inhalada a dosis elevadas o por vía oral).

En las siguientes tablas queda resumido lo antes expuesto:



Tabla 7: Manejo del asma basado en control (adaptado (1))

1° Escalón	2° Escalón	3° Escalón	4° Escalón	5° Escalón
Educación en el asma y control ambiental (si se considera subir un escalón terapéutico por mal control valorar técnica inhalación, adherencia al tratamiento y confirmar diagnóstico de asma)				
Beta agonista inhalado a demanda	Beta agonista inhalado a demanda			
Otras opciones para el control de síntomas	Seleccionar 1	Seleccionar 1	Seleccionar 1 o más	Seleccionar lo pautado 4° escalón + cualquiera
	Corticoterapia inhalada a dosis bajas	Corticoterapia inhalada a dosis bajas + Beta agonista de larga duración	Corticoterapia inhalada a dosis medias-altas + Beta agonista de larga duración	Corticoterapia por vía oral a la menor dosis posible
	Antileucotrienos	-Corticoterapia inhalada a dosis medias-altas -Corticoterapia inhalada a dosis bajas + Antileucotrienos	Antileucotrienos -Teofilina	Antagonistas IgE
		-Corticoterapia inhalada a dosis bajas + Teofilina		

Tabla 8: Manejo del asma basado en el control (adaptado (1))

<u>Nivel de control</u>	<u>Tratamiento médico</u>
<u>Asma controlado</u>	<u>Intentar encontrar la medicación mínima para mantener control de la enfermedad</u>
<u>Asma parcialmente controlado</u>	<u>Considerar incrementar la medicación para conseguir control de la enfermedad</u>
<u>Asma no controlado</u>	<u>Subir escalón en la medicación hasta conseguir control</u>
<u>Crisis asmática</u>	<u>Tratar como exacerbación</u>

CONTROL DEL ASMA

En el control del asma se debe tener en cuenta que es una enfermedad variable en su curso y sintomatología, y por lo tanto el paciente debe ser revisado de forma regular, intentando conseguir la estabilidad con la menor cantidad de medicación posible.

De forma habitual los pacientes deberían ser revisados entre uno y tres meses tras la primera visita y a continuación cada 3 meses. En caso de precisar asistencia por exacerbación se recomienda la próxima evaluación médica en un plazo entre las dos semanas y el mes. En líneas generales los pacientes notan una mejoría a los pocos días de haber modificado el tratamiento, de todas maneras dicha mejoría suele ser más marcada a los 3-4 meses y en casos de enfermedad grave sin tratamiento crónico previo puede tardar aun más en aparecer. También se debe considerar que una menor necesidad de medicación para el control de la enfermedad puede coincidir con una mejoría espontánea de la misma en relación con la variabilidad ya comentada.

En el caso de que un paciente esté con corticoterapia inhalada a dosis medias o altas con buen control se aconseja al cabo de tres meses probar a reducir dosis a la mitad. Por otra parte si la corticoterapia inhalada a dosis bajas se podría plantear la posibilidad de usar una dosis única de inhalador. En pacientes que hayan precisado una combinación de beta agonista de larga duración más corticoide inhalado para control de la enfermedad, se puede plantear reducir progresivamente la dosis de corticoterapia manteniendo el beta agonista o bien retirar directamente el beta agonista e ir bajando sólo la corticoterapia inhalada. Todos estos pasos de reducción de la corticoterapia inhalada se aplican también en casos de combinación con

otros medicamentos (p.ej: antileucotrienos). En el caso de los inhaladores de rescate se puede plantear su retirada en caso de buen control de la enfermedad con medicación de base a dosis mínimas y no precisando medicación de rescate durante al menos un año.

Por otra parte también puede ser necesario modificar la medicación en caso de empeoramiento del control de la enfermedad o ante la aparición de exacerbación. En todos los casos el uso de beta agonistas de acción rápida son generalmente necesarios para el alivio sintomático de las exacerbaciones. La necesidad del uso repetido de esta medicación exige una revisión para valorar modificación de la pauta de tratamiento previa.

En los pacientes con caídas en el pico flujo o empeoramiento clínico agudo por su asma se ha observado que el incremento en las dosis de corticoterapia inhalada pueden ayudar a prevenir una exacerbación grave o la necesidad de corticoterapia vía oral.

La combinación de beta agonista de inicio rápido y acción larga/ corticoterapia inhalada también se recomienda tanto en el uso de tratamiento de base como para el tratamiento sintomático de la disnea, demostrando que su uso ha reducido la aparición de exacerbaciones.

EDUCACIÓN EN EL ASMA

La educación en el asma es una parte esencial de la relación del médico con el paciente de cualquier edad que sufra esta patología. Dentro de este proceso de educación se necesita una buena comunicación (relación empática, disposición a discutir objetivos y métodos, capacidad para ofrecer información personalizada) lo cual generalmente repercute en una mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente.

En las primera consultas se recomienda informar al paciente del diagnóstico y de las posibilidades terapéuticas de forma sencilla, así como la racionalidad del uso de la medicación y medidas para evitar posibles desencadenantes. Es aconsejable enseñar como se usan los diferentes tipos de inhaladores disponibles y consensuar el sistema que mejor se adapte al paciente (teniendo en cuenta nivel cultural, morbilidad acompañante, expectativas del enfermo y del médico). Es importante que los consejos terapéuticos y los tratamientos consten por escrito y si el paciente tiene dudas intentar aclararlas (en cualquier caso disponibilidad para despejar las posibles incertidumbres en consultas posteriores).

Las revisiones deben realizarse de forma reglada y periódica. Durante las visitas deben responderse a las preguntas que le pueden haber surgido al paciente y comentar los eventos clínicos que ha presentado. Por otra parte hay que supervisar como realiza el paciente la técnica de inhalación para corregirlo en caso de que no la realizase adecuadamente. En las revisiones también se debe comprobar el grado de adherencia del paciente al tratamiento así como insistir en la evitación de aquellos elementos que pudiesen provocar exacerbación del

asma. En función de la evolución del paciente se debe revisar y/o insistir en aquellos aspectos de la educación en el tratamiento del asma que se consideren relevantes.

A lo largo del seguimiento de un paciente diagnosticado de asma bronquial se debe tener en cuenta que un importante porcentaje de los pacientes que precisan medicación continua por enfermedad crónica en algún momento no lo usan (50% en algunas series). Para evitar esto dentro del proceso de educación en el asma se recomienda intentar conocer cuáles son los motivos para la mala adherencia al tratamiento (p.ej: dificultad para realización de los inhaladores, rechazo a tratamiento con corticoterapia prolongada, costes de la medicación, etc...) y consensuar otros objetivos o variar la medicación para aspirar a conseguir un mejor control de la enfermedad (126-128).

PREVENCIÓN DE LA EXACERBACIÓN

Las exacerbaciones por asma pueden estar provocadas por desencadenantes ambientales como alérgenos, infecciones víricas, irritantes ambientales o fármacos. Su evitación (si bien en algunos casos puede ser complicado o incluso imposible por la ubicuidad de algunos de estos elementos) puede ayudar a la prevención de la aparición de exacerbaciones y mejorar el control de la enfermedad.

-Alergenos domésticos: Existe varias maniobras destinadas a intentar reducir la exposición a los alérgenos dentro del ámbito doméstico (p.ej: lavar o expulsar mascotas, lavar la ropa y alfombras a altas temperaturas, utilizar cubiertas impermeables con la ropa de cama, etc...). En el momento actual ninguna de estas maniobras por separado han demostrado que produzcan una reducción significativa de la exposición alérgica como para dar lugar a una mejoría clínica importante y por lo tanto no se consideran coste-efectivas, aunque sí ha aparecido algún estudio que mostró mejoría con medidas combinadas (2, 129-130).

-Ácaros: Constituyen un problema universal debido a su amplia presencia en casi todos los países del mundo. Debido a que están presentes en todos los rincones de los domicilios constituyen un grupo de alérgenos muy difíciles de reducir su número y prácticamente imposibles de erradicar. Se ha sugerido la posibilidad de realizar maniobras como aspiración de polvo, métodos de barrera en las ropas de la cama, lavados de ropas con agua caliente, evitar objetos que acumulen polvo pero sólo en casos muy concretos han demostrado su eficacia para mejorar el asma, por lo que no se recomienda de forma rutinaria (2, 131-132).

-Mascotas: La evitación total de los alérgenos presentes en el pelo de mascotas resulta imposible por la ubicuidad de estos animales fuera del ámbito doméstico. Aunque si se demuestra sensibilización a estos alérgenos se recomienda la retirada del animal fuera del ámbito doméstico, pueden pasar meses hasta que se dé una reducción de la carga alérgica dentro del domicilio. Por otra parte aun no se ha conseguido una evidencia firme de la

mejoría clínica realizando esta maniobra y hay datos contradictorios respecto a la importancia de las mascotas en el desarrollo del asma (2, 133-134).

-Cucarachas: Las medidas de evitación incluyen impedir un ambiente propicio para estos insectos (buena higiene en el hogar, evitar la humedad, grietas o lugares donde se puedan multiplicar, restringir el acceso a la vivienda con barreras mecánicas) y venenos específicos. De forma similar a lo que pasa a los alérgenos anteriormente comentados estas medidas sólo produce una reducción parcial de la carga de alérgenos (2, 135-136).

-Hongos: La exposición a esporas de hongos también se ha relacionado con exacerbaciones asmáticas. En estos casos se recomienda la limpieza de las paredes si acumulan humedad y el uso de deshumidificadores para evitar las condiciones ambientales que favorecen la proliferación de hongos (137-138).

-Contaminantes ambientales domésticos: Dentro de este grupo el irritante ambiental más frecuente e importante es el humo del tabaco, tanto de forma activa como pasiva. En todo paciente se debe insistir en la necesidad de abandono de dicho hábito ya que está demostrado que a pesar de que el paciente esté con medicación inhalada (p.ej: corticoterapia inhalada) su acción será menos eficaz si interfiere el humo de tabaco (139).

Por otra parte se debe tener en cuenta que el uso de sistemas de calefacción que desprendan productos de combustión (p.ej: monóxido de carbono, dióxido de carbono, formaldehído, etc...) pueden incrementar las posibilidades de un peor control del asma comparado con aquellos sistemas que no desprendan irritantes ambientales (140).

-Condiciones ambientales: Se han observado la aparición de exacerbaciones con carácter epidémico en la población asmática en relación con el incremento de irritantes ambientales como ozono, óxidos de nitrógeno, aerosoles de ácidos o partículas de pequeño tamaño. En ocasiones las condiciones climáticas favorecen la aparición de crisis asmáticas mediante el cambios en la humedad y variaciones en la concentración de polvo y alérgenos.

Generalmente en los pacientes con buen control de su asma no suelen presentar grandes variaciones en la clínica con los cambios ambientales, pero en los casos de personas con mal control de la enfermedad se deben tomar una serie de medidas preventivas. Éstas incluyen la evitación de ejercicio extenuante cuando hay una temperatura fría con baja humedad o ambientes con contaminación, permaneciendo en domicilio si es preciso (141-142).

-Exposición laboral: El asma ocupacional ocupa una proporción importante del asma diagnosticado en adultos. La labor básica en el manejo de esta enfermedad es la detección de aquellos productos que induzcan la aparición de clínica asmática e intentar evitarlos en el futuro. También hay que tener en cuenta que una vez que una paciente se haya sensibilizado a un determinado alérgeno laboral, la exposición al mismo puede provocar crisis asmáticas cada vez más graves aunque dicha exposición sea de baja duración/ intensidad (25).

Actualmente en determinados casos (p.ej: alergia al látex) se ha conseguido reducir la incidencia de asma ocupacional mediante el uso de materiales hipoalergénicos (143).

-Comida y aditivos alimentarios: Las alergias alimentarias como desencadenantes de crisis asmáticas suelen ser más frecuentes en niños y mucho más raras en los adultos. Por esta razón la evitación de determinados alimentos sólo debe realizarse si previamente se ha completado estudio de alergia. Por otra parte algunos conservantes alimentarios como por ejemplo los sulfitos (presentes en alimentos como los frutos secos o bebidas alcohólicas como la cerveza y el vino) pueden provocar crisis asmáticas graves pero su aparición es multifactorial (concentración en alimento, grado de sensibilidad al mismo, la propia naturaleza del alimento) (144-145).

-Medicamentos: Existen múltiples fármacos que pueden provocar crisis asmáticas. Entre ellos están la aspirina y los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y son medicamentos que deben ser evitados en caso de haber padecido crisis previas en relación con su consumo. Otros medicamentos que pueden inducir broncoespasmo frecuentemente son los beta-bloqueantes (ampliamente utilizados en pacientes con cardiopatía isquémica), aunque la tendencia actual es a la fabricación de estos medicamentos con un carácter más cardioselectivo para intentar evitar este efecto secundario (146-147).

-Obesidad: En la población general valores elevados en el índice de masa corporal frecuentemente se acompañan de un aumento en la prevalencia del asma. Por otra parte los pacientes asmáticos que consiguen perder peso presentan mejorías en los valores de su espirometría así como en la sintomatología y en la morbilidad (2, 148-149).

-Otros posibles desencadenantes: Entre ellos se encuentran insuficiente tratamiento de las vías aéreas superiores como sucede en casos de rinitis, sinusitis o poliposis. También en casos de reflujo gastro-esofágico marcado sin tratamiento se puede facilitar la aparición de exacerbaciones. En el caso particular de las mujeres los cambios provocados por la menstruación o el embarazo pueden influir negativamente en el control del asma. Asimismo las emociones extremas pueden desencadenar episodios de crisis asmáticas (1-2).

TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN ASMÁTICA

Las exacerbaciones o crisis asmáticas son episodios consistentes en aumento de la sintomatología típica del asma (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) acompañados de reducción del flujo espiratorio (demostrado por descenso del FEV1 o del PEF) (150-155).

Si bien la mayoría de los pacientes perciben un empeoramiento en la sintomatología y éste el marcador más sensible para detectar una crisis asmática (suele preceder a la aparición de obstrucción bronquial/ deterioro del pico flujo) existe una minoría de pacientes que no perciben mayor dificultad respiratoria cuando están sufriendo una exacerbación, lo cual suele

corresponderse con pacientes que tienen más probabilidades de sufrir una crisis de asma de riesgo vital.

Estos eventos pueden ser de instauración lenta (en días/ semanas, habitualmente debidas a infección respiratoria o a un incorrecto seguimiento del tratamiento) o de instauración rápida (ocurren en menos de tres horas y están en relación con ingesta de determinados medicamentos (AINES o beta-bloqueantes), alimentos (aditivos o conservantes), inhalación de neumoalergenos o incluso estrés emocional).

Previamente a la administración de la medicación debe valorarse la gravedad de la crisis, con el fin de realizar un tratamiento diferenciado. Además de los datos recogidos en la anamnesis y en la exploración física, se deben intentar obtener parámetros objetivos (fundamentalmente el FEM mediante peak-flow, saturación de oxígeno por pulsioximetría o incluso valores de gasometría si el enfermo impresionase de gravedad). Otras pruebas complementarias que se realizan habitualmente en urgencias como son analítica de sangre o radiografía de tórax no están indicadas inicialmente, a menos que las características del paciente inviten a pensar en un diagnóstico alternativo o añadido a la sospecha de crisis asmática (p.ej: mala respuesta al tratamiento pautado, dolor torácico, fiebre o alteración del estado general).

En un primer momento lo más importante es descartar la presencia de una crisis asmática de riesgo vital (156-164). Para ello se debe evaluar si aparecen signos/ síntomas como alteraciones del nivel de conciencia, inestabilidad hemodinámica (hipotensión o bradicardia), insuficiencia respiratoria grave refractaria, claudicación de la musculatura respiratoria o acidosis respiratoria, ya que en este caso se debe valorar traslado a unidad de críticos e incluso intubación y conexión a ventilación mecánica para estabilización. Dentro de las características clínicas de estos pacientes, suelen presentar:

- Antecedentes de crisis asmáticas previas que precisaron intubación y ventilación mecánica.
- Hospitalización o visitas frecuentes a Urgencias en el último año por crisis asmáticas.
- Sin corticoterapia inhalada.
- Importante dependencia de la medicación broncodilatadora de rescate.
- Antecedentes de patología psiquiátrica, problemática social o consumo de drogas/ fármacos con componente sedativo.
- Abuso del uso de beta agonistas de corta duración
- Instauración súbita.
- Comorbilidad cardiovascular.
- Historial de mala adherencia para el tratamiento y/o seguimiento del asma.

Con todos los elementos arriba comentados se realizará la clasificación de la gravedad de la crisis asmática como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 9: Gravedad de crisis asmática en adultos (adaptado (1))

	LEVE	MODERADA	GRAVE	ASMA DE RIESGO VITAL
FATIGA	CAMINANDO	HABLANDO	EN REPOSO	
HABLA	PÁRRAFOS	FRASES	PALABRAS	
CONCIENCIA	PUEDE ESTAR NERVIOSO	GENERALMENTE NERVIOSO	GENERALMENTE NERVIOSO	REDUCCIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA
FRECUENCIA RESPIRATORIA	ALTA	ALTA	GENERALMENTE MAYOR DE 30 POR MINUTO	
USO DE MUSCULATURA RESPIRATORIA ACCESORIA	GENERALMENTE AUSENTE	GENERALMENTE PRESENTE	GENERALMENTE PRESENTE	MOVIMIENTO PARADÓJICO TÓRACO-ABDOMINAL
SIBILANCIAS	PRESENTES (GENERALMENTE TELESPIRATORIAS)	PRESENTES	PRESENTES	AUSENCIA
FRECUENCIA CARDÍACA	<100 LPM	100-120 LPM	>120	BRADICARDIA
PULSO PARADÓJICO	AUSENTE (<10 mmHG)	PUEDE ESTAR PRESENTE (10-25 mm HG)	GENERALMENTE PRESENTE (>25 mm HG)	AUSENTE
PEF TRAS BRONCODILATACIÓN (% DEL MEJOR VALOR PERSONAL O DEL PREDICHO)	>80%	60-80%	<60%	
pO ₂	NORMAL	>60	<60	
pCO ₂	<45	<45	>45	
Sat O ₂ (Ambiente)	>95%	91-95%	<90	

En función del grado de gravedad y de obstrucción (FEM o FEV1) se estratificará el tratamiento a administrar:

-Tratamiento de la crisis leve: (FEM o FEV1 >70%) El tratamiento indicado de primera elección en una agudización asmática es la administración de beta agonistas de acción corta (Salbutamol o Terbutalina) bien sea a través de inhalaciones cada 20 minutos o bien a través de nebulización de dicho medicamento durante la primera hora. Al cabo de 1-3 horas se debe revalorar al paciente y si la evolución clínica es buena (y FEM mantenido o mejorado en este tiempo) y no existen alteraciones clínicas que lo contraindiquen se dará el alta hospitalaria. Se recomienda pautar corticoides inhalados a altas dosis, beta 2 agonistas de larga duración y de rescate, así como corticoterapia oral en pauta descendente (inicio con 40-60 mg de prednisona o equivalente).

Siempre que se da el alta hospitalaria a un paciente tras un episodio de agudización asmática que requiere atención en urgencias se debería:

- Dar el tratamiento por escrito.
- Dejar corticoterapia oral en pauta descendente un mínimo de una semana.
- Mantener o iniciar corticoterapia inhalada.
- Si se consiguió descubrir un posible factor desencadenante, intentar evitarlo.
- Revisar el uso de la medicación, especialmente la realización de los inhaladores.
- Remitir a un médico especialista o de atención primaria para seguimiento en 24-48 horas.
- Revisar el automanejo del paciente de su enfermedad (grado de conocimiento de señales de empeoramiento, comprobar técnicas de inhalación y empleo del medidor de FEM).
- Tratamiento de la crisis moderada/ grave: En un primer momento se administrarán beta agonistas de rescate combinados con anticolinérgico generalmente nebulizados (inicialmente 5 mg de Salbutamol más 0.5 mg de Bromuro de ipatropio nebulizados cada 30 minutos hasta 3 veces), así como corticoterapia (Hidrocortisona: 200 mg i.v o equivalentes) y oxigenoterapia en caso de objetivarse una saturación de oxígeno menor del 92%.

Si tras la administración de esta medicación no se objetiva mejoría (alivio de la sintomatología, mejora de los valores de la gasometría/ saturación de oxígeno o del FEM), se puede plantear a mayores la administración de sulfato de magnesio e incluso aminofilina iv, siempre teniendo en cuenta la posible necesidad de derivar a unidad de críticos por mala evolución.

Si con el tratamiento previo (tras supervisión clínica durante cada hora que el enfermo esté en urgencias) se obtiene una estabilidad clínica y funcional (FEM o FEV1 >70%) se

puede plantear el alta hospitalaria en las condiciones antes mencionadas si no hay factores de riesgo fatal.

Por el contrario, se planteará el ingreso hospitalario en caso de persistencia de obstrucción ventilatoria severa (FEM <50%), respuesta clínica inadecuada, imposibilidad para control ambulatorio en 24-48 horas o factores de riesgo de asma fatal (1-2).

ASMA DE CONTROL DIFÍCIL

Un grupo aparte para valorar el grado de gravedad del asma sería el asma de control difícil. Este tipo de asma se define como aquel que está insuficientemente o mal controlado a pesar de seguir una estrategia terapéutica adecuada y adaptada al nivel de gravedad clínico. Para diagnosticar el asma de control difícil previamente se debe retomar el diagnóstico diferencial para descartar que se esté tratando como asma una patología que realmente no lo es (asma de control difícil falso). Posteriormente se realizará el diagnóstico en función de si están presentes dos criterios mayores (empleo de esteroides orales de forma continua o durante más de 6 meses al año o bien de dosis altas de corticoides inhalados constantemente) o uno mayor con otro menor (necesidad de un beta agonista de rescate diariamente, FEV1<80% o variabilidad del FEM>20%, una o más visitas a urgencias el año previo, episodios previos de asma de riesgo vital, tres o más ciclos de esteroides en el último año o deterioro de la función pulmonar) (76, 165-168).

Tabla 10: Criterios de asma de control difícil (Adaptado (76))

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> -Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año. -Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas, budesonida (o equivalente) >1200 microgramos/ día, o fluticasona >880 microgramos / día, junto a otro fármaco antiasmático (generalmente un b-2 de acción larga). 	<ul style="list-style-type: none"> -Necesidad diaria de un b-2 de acción corta de rescate. -FEV1<80% del teorico o variabilidad del FEM>20%. ->=1 visitas a Urgencias el año previo. ->=3 ciclos de esteroides orales el año previo. -Episodio de asma de riesgo vital previo. -Rápido deterioro de la función pulmonar.
<p>Tras descartar un diagnóstico alternativo, se diagnostica el asma de difícil control tras constatar dos criterios mayores o uno mayor y dos menores.</p>	

En lo que al tratamiento se refiere, lo fundamental en esta forma de asma es realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial que descarte la posibilidad de una patología respiratoria distinta a la inicialmente sospechada con el fin de diagnosticar una falso asma de control difícil. A continuación se deben investigar aquellos posibles factores y comorbilidades que estén influyendo en el asma (p.ej: rinosinusitis o reflujo gastroesofágico) y tratarlos. Asimismo hay que administrar tratamiento intensivo inicial (el recomendado para asma grave con una pauta corta de corticoides orales) y en función de la respuesta valorar actitud. Si se detecta una respuesta inadecuada a los esteroides deberá buscarse la causa (absorción incompleta, fallo de conversión a la forma activa, eliminación rápida o resistencia). Se recomienda un seguimiento estrecho de estos paciente y sólo en casos muy excepcionales se utilizarán medicamentos “ahorradores” de corticoides como metotrexate, oro o ciclosporina (76).

INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA

A pesar de que en nuestro medio se ha observado en los últimos años una reducción en el número de exacerbaciones que precisan ingreso hospitalario y una mejoría en el tratamiento/ seguimiento de los pacientes, se considera que el manejo de los pacientes con asma es subóptimo (169).

Dentro de las características de estos ingresos destacan que la mayoría proceden de los servicios de urgencias hospitalarios y que el diagnóstico principal está en relación con proceso infeccioso respiratorio (frecuentemente neumonía), siendo el diagnóstico de asma secundario. (170).

En el grupo de los pacientes que precisan ingreso hospitalario suele ser habitual que hayan precisado en ocasiones previas asistencias en urgencias. En diversos estudios se han objetivado varias características comunes en los asmáticos que precisan múltiples visitas a los servicios de urgencias: hábito tabáquico, mala realización de tratamiento médico (destacando la ausencia de corticoterapia inhalada), mal control de la enfermedad y asistencias previas en el último año (171-172).

Como ya se ha comentado, los pacientes con mayor gravedad de su asma no sólo son más frecuentadores de los servicios de urgencias que otros asmáticos, además tienen mayores limitaciones funcionales y mayores posibilidades de precisar ingreso en unidad de hospitalización para estabilización (173).

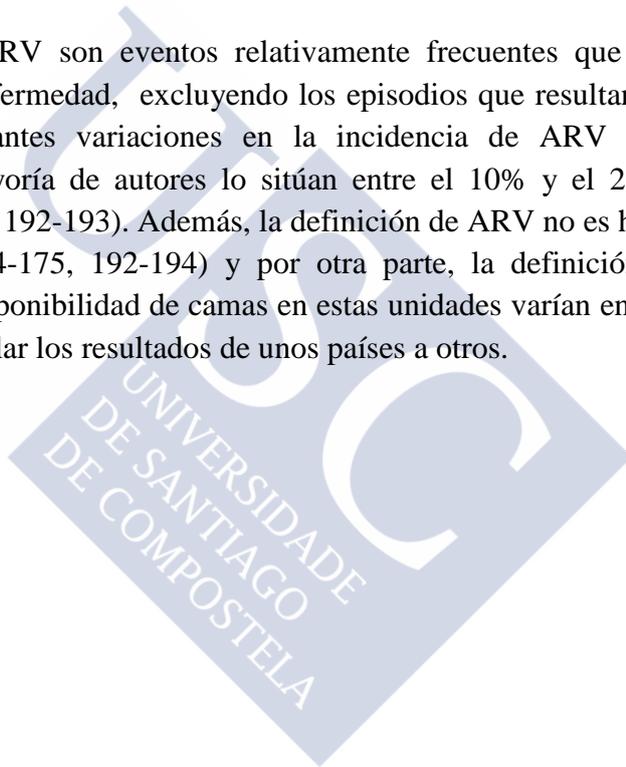
En este sentido serán de especial interés los pacientes que presenta episodios más graves, los denominados de riesgo vital (ARV) (174-176) los que presentan ingresos hospitalarios más frecuentes, que en muchos casos podrían ser evitables optimizando el control de la enfermedad (172, 177-178), y los que requieren estancias hospitalarias más prolongadas. Asimismo, los reingresos hospitalarios pueden ser buenos indicadores de la

calidad de la asistencia sanitaria, además de potenciales dianas para la reducción del gasto sanitario (179-180).

La estancia hospitalaria es uno de los principales determinantes del coste del asma, por lo cual todos los sistemas de salud intentan reducir su incidencia y su duración. En la mayoría de países occidentales se está observando una progresiva disminución de las hospitalizaciones por asma (181), aunque no se produce en todos los países, como en el caso de Holanda (182) ni en todos los grupos de edad, como se produce en el País Vasco en mayores de 64 años (183).

En cuanto a los reingresos se ha observado una importante variabilidad en su incidencia, así como en los factores relacionados con este hecho (184-191). Esto será de especial importancia en el asma, dado que es una de las enfermedades con mayor riesgo de reingreso hospitalario por la misma causa en el mes posterior al alta (180).

Los episodios de ARV son eventos relativamente frecuentes que representan las formas más graves de la enfermedad, excluyendo los episodios que resultan mortales (174-176). Se observan importantes variaciones en la incidencia de ARV entre diferentes poblaciones, aunque la mayoría de autores lo sitúan entre el 10% y el 21% del total de ingresos por asma (174-175, 192-193). Además, la definición de ARV no es homogénea entre los diferentes estudios (174-175, 192-194) y por otra parte, la definición de unidad de cuidados intensivos, y la disponibilidad de camas en estas unidades varían entre países (195), con lo cual es difícil extrapolar los resultados de unos países a otros.



2.OBJETIVOS



Los objetivos de nuestro estudio son:

1. Determinar la incidencia de ingresos hospitalarios por asma en nuestra área sanitaria.
2. Analizar las características de los pacientes ingresados en el hospital por agudización asmática.
3. Evaluar los resultados de los ingresos hospitalarios por asma en cuanto a estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad.
4. Determinar los factores relacionados con mayor probabilidad de reingreso hospitalario por agudización asmática.
5. Analizar los episodios de asma de riesgo vital en nuestra área sanitaria.
6. Evaluar los factores relacionados con los episodios de asma de riesgo vital.



3. MATERIAL Y MÉTODOS



DISEÑO DEL ESTUDIO

Hemos revisado retrospectivamente todos los ingresos por agudización de asma producidos en nuestro hospital entre el 1 de enero del año 2000 y el 31 de diciembre del año 2010, en mayores de 18 años, de acuerdo con los registros del Servicio de Documentación Clínica de nuestro hospital. Los datos se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas, por parte de dos miembros del equipo investigador. En los casos de discrepancias en la valoración de algún dato, se consensuó la decisión con los demás miembros del grupo. Se excluyeron los casos donde el motivo de ingreso fue otra causa específica como embolia pulmonar o neumonía.

De cada caso se recogieron como **características personales** la edad (categorizada en 4 grupos, de 18 a 35 años, de 36 a 55 años, de 56 a 75 años y mayor de 75 años), el sexo; el índice de masa corporal (IMC) clasificando a los pacientes en normopeso cuando presentaban un IMC menor de 25 **kg/m²**, sobrepeso cuando el IMC era mayor o igual de 25 **kg/m²** y menor de 30 **kg/m²**, y obesidad cuando el IMC era igual o superior a 30 **kg/m²** (196); comorbilidad evaluada según el índice de Charlson (197); y tabaquismo clasificado como fumadores activos, ex fumadores o nunca fumadores.

De la **historia personal de asma** se analizó el tratamiento de base, la función pulmonar en base al FEV1 en porcentaje del valor de referencia, la gravedad basal del asma de acuerdo a los criterios GINA 2006 (198), haber presentado algún episodio de asma de riesgo vital (ARV) (194), consultas urgentes hospitalarias o ingresos por asma en el año previo. Se consideró tratamiento corticoideo sistémico crónico cuando el paciente tomaba más de 5 mg diarios de prednisona o equivalente, durante más de 3 meses al año (199).

De las **exacerbaciones** se analizaron la estación del año (considerando los meses de enero a marzo como invierno, abril a junio como primavera, julio a septiembre como verano y octubre a diciembre como otoño), día de la semana del ingreso hospitalario (dicotomizado como fin de semana si se producía entre viernes y domingo, o como semana si se producía entre lunes y jueves), la duración de la estancia hospitalaria, el destino final del paciente (alta o éxitus) y el tratamiento tras el alta hospitalaria. Los datos gasométricos se tomaron de la primera gasometría disponible tras la llegada del paciente al servicio de urgencias hospitalario.

La etiología de las exacerbaciones fue establecida en base a criterios clínicos junto con los resultados de las exploraciones físicas y las pruebas complementarias, por consenso del equipo investigador. Los casos se consideraron infección respiratoria cuando presentaban tos, disnea y fiebre mayor de 38°C o una temperatura que es anormal para el individuo, pudiendo tener otra sintomatología acompañante como mialgias, artralgias, postración, rinorrea, odinofagia o cefalea, en ausencia de otro foco de infección (200). Si además presentaban aumento de la cantidad o purulencia del esputo se consideró como probable etiología bacteriana, y de etiología viral en ausencia de estos dos síntomas (201).

Los ingresos en el año previo se estratificaron en 3 grupos, comparando los que no presentaron ningún ingreso en el año previo con los que presentaron un ingreso y los que presentaron dos o más ingresos.

La asistencia en urgencias el año previo se estratificó en 3 grupos, siendo un grupo los que no tenían ninguna consulta en el servicio de urgencias en el año previo, otro los que tenía de una a tres, y un último grupo con los que tenía cuatro o más consultas en este servicio en el año anterior.

La estancia hospitalaria incluye desde la llegada del paciente al servicio de urgencias hospitalaria hasta el alta.

Se definió reingreso precoz (RP) al que se produce en los 15 días siguientes al alta hospitalaria, y tardío (RT) al que se produce desde los 16 días tras el alta (179).

En el análisis de la estancia media hospitalaria y los factores relacionados con esta se excluyeron dos casos con estancias hospitalarias superiores a un año por motivos sociosanitarios no relacionados con la agudización asmática.

Para el estudio de los reingresos por asma se incluyó el primer ingreso hospitalario de cada paciente.

Los factores relacionados con RP se analizaron comparando los pacientes con algún RP versus los que no tenía ningún RP.

Para el análisis de RT se consideraron los pacientes sin ningún RT como referencia, comparado con los que presentaron algún RT.

Para el estudio de los episodios de riesgo se definió ARV a aquel episodio que presentara una de las siguientes características; necesidad de ventilación mecánica, ingreso en cuidados intensivos, parada respiratoria, hipercapnia con PaCO₂ mayor de 50 mmHg o acidosis con pH menor de 7.30, de acuerdo con los criterios utilizados por Plaza et al (194).

Para analizar las características de los pacientes con episodios de ARV, se consideraron las que presentaba en el momento del primer episodio de cada paciente con este nivel de gravedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- La normalidad de las distribuciones se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov.
- Las variables categóricas son expresadas como frecuencias y valores absolutos.
- Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar si la distribución es gaussiana, y como mediana y rango intercuartil si no se cumple la gaussianidad.

-Se utilizó el test de *t de Student* para la comparación de variables continuas de dos categorías con distribución normal, y la *U de Mann Whitney* cuando no se cumplía la normalidad de la distribución.

-Para la comparación de variables categóricas se utilizó del test de Chi cuadrado.

-La tendencia temporal de los ingresos hospitalarios se analizó mediante el uso de modelos aditivos generalizados de Poisson.

-Mediante regresión logística binaria calculamos los Odds Ratios de mayor incidencia de RP y de RT, incluyendo como variables independientes a todas las que fueron significativas en el análisis univariante.

-Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois,USA).

-El estudio fue aprobado por el comité ético de Galicia.



4. RESULTADOS



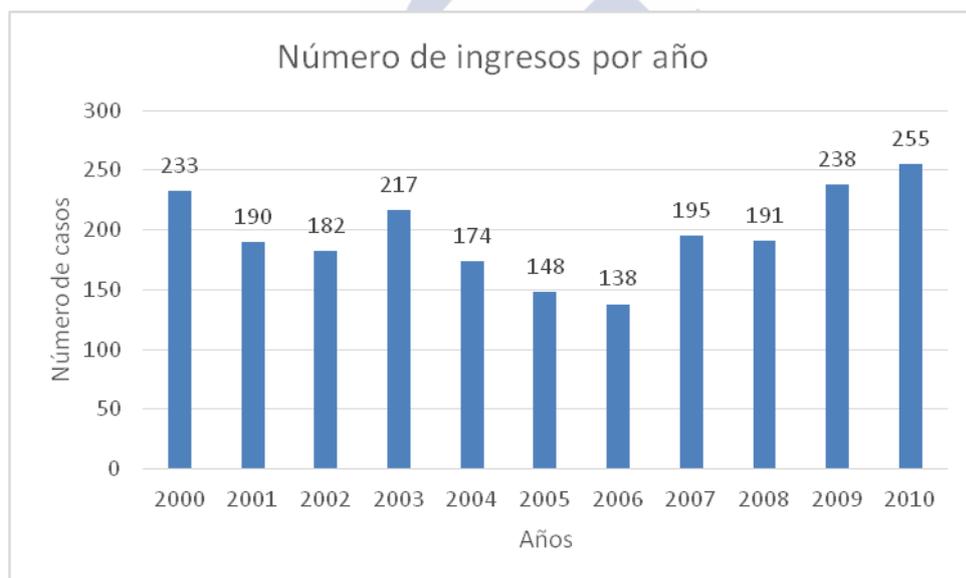
RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y ESTANCIA HOSPITALARIA

Durante el período de estudio se han producido 2163 ingresos hospitalarios en 1316 pacientes, con una edad media de 62.6 años (desviación estándar: 18.7), con una estancia media de 11.6 días (desviación estándar: 8.6). Para este estudio hemos excluido dos casos cuya estancia hospitalaria se prolongó más de un año por criterios sociales, reduciéndose el análisis a los 2161 ingresos restantes.

En el año 2010 se alcanzó el mayor número de ingresos, con 255 episodios, y el menor en 2006 con 138 episodios (fig 1). Considerando que la población asignada a nuestro hospital mayor de 18 años era a mitad del período de estudio de 327965 pacientes, supone que la tasa de ingresos por 100.000 habitantes oscila entre un mínimo de 42,1 en el año 2006 y un máximo de 77.7 en el año 2010.

Figura 1: Número de ingresos por año.



Las características de los pacientes ingresados se presentan en la tabla 1. Destacar que se produjeron principalmente en invierno (33.4% del total), en el grupo de edad de 56 a 75 años (41.6% del total), y en pacientes con asma grave (34.3% del total).

Reseñar que en la mitad de los pacientes no pudo obtenerse ninguna espirometría en la historia clínica, y que en el 27% de las historias clínicas no se recogían datos sobre el tabaquismo (tabla 1)

Del tratamiento de los pacientes destacar que antes del ingreso más del 39% de los pacientes estaban sin ningún tratamiento controlador de base; y al alta aún seguían sin ningún tratamiento de este grupo más del 14% de los pacientes (tabla 2).

Tabla 1: Características de los pacientes.

Variable	n (%)
Edad	62.6 (18.7)
Sexo	
Varones	550 (25.5)
Edad	
18-35 años	274 (12.7)
36-55 años	366 (16.9)
56-75 años	898 (41.6)
Más de 75 años	623 (28.8)
Estación	
Invierno	721 (33.4)
Primavera	528 (24.4)
Verano	321 (14.9)
Otoño	591 (27.3)
Gravedad basal	
Intermitente	287 (13.3)
Persistente leve	286 (13.2)
Persistente moderado	346 (16.0)
Persistente grave	741 (34.3)
No clasificable	501 (23.2)
Tabaquismo	
Nunca fumador	1037 (48.0)
Fumador activo	292 (13.5)
Ex fumador	248 (11.5)
No consta	584 (27.0)
Índice de Charlson	
0	580 (26.8)
1	763 (35.3)
2	426 (19.7)
3 o más	3691 (18.1)
FEV1 (en % del valor de referencia)	
≥80%	397 (18.4)
60-80%	286 (13.2)
<60%	396 (18.3)
No disponible	1082 (50.1)
IMC	
Normopeso	324 (14.9)
Sobrepeso	364 (16.8)
Obesidad	394 (18.2)
No disponible	1082 (50.1)
Ingresos hospitalarios año previo	
Ninguno	1361 (62.9)
Uno	484 (22.4)
Dos o más	316 (14.6)
Urgencias año previo	
0	1196 (55.3)
1-3	853 (39.4)
4 o más	112 (5.2)

Tabla 2: Características de la exacerbación asmática y tratamiento.

VARIABLES	n (%)
Fiebre	
<37.9	1764 (81.6)
≥37.9	397 (18.4)
UCI	106 (4.9%)
Exitus	57 (2.6)
Tratamiento de base	
Beta-2 agonistas	1099 (50.9)
Corticoides inhalados	358
Combinación CI-BALD	927 (42.9)
Antileucotrienos	267 (12.4)
Algún tratamiento controlador	1318 (60.8)
Teofilina	147 (6.8)
Anticolinérgicos	792 (36.6)
Corticoides orales	303 (14)
Oxígeno domiciliario	248 (11.5)
Tratamiento al alta	
Beta-2 agonistas	1130 (52.3)
Corticoides inhalados	380
Combinación CI-BALD	1459 (67.5)
Antileucotrienos	324 (15)
Algún tratamiento controlador	1855 (85.6)
Teofilina	129 (6)
Anticolinérgicos	1046 (48.4)
Corticoides orales	1458 (67.5)
Oxígeno domiciliario	300 (13.9)

En cuanto a la evolución del ingreso hospitalario subrayar que el 4.9% ingresó en la UCI, y el 2.6% falleció durante el ingreso (tabla 2).

Se han relacionado, de forma independiente, con una estancia hospitalaria superior a la media el sexo femenino, una mayor comorbilidad, un mayor número urgencias por asma en el año previo y el tratamiento de base con teofilina (tabla 3).

Tabla 3: Factores relacionados con estancia media prolongada, análisis multivariante.

	OR (IC 95%)
Sexo	
Varón	1
Mujer	1.59 (1.15-2.19)
Gravedad	
Intermitente	1
Leve	0.87 (0.51-1.48)
Moderada	0.91 (0.51-1.60)
Grave	1.60 (0.93-2.77)
Indice de Charlson	
0	1
1	1.54 (1.00-2.36)
2	2.04 (1.25-3.33)
3 o más	1.92 (1.11-3.29)
Urgencias en el año previo	
0	1
1-3	1.48 (1.08-2.03)
4 o más	2.24 (1.05-4.79)
Tratamiento de base con teofilina	
No	1
Sí	1.98 (1.18-3.31)

REINGRESOS

Este estudio incluyó 2166 ingresos hospitalarios en 1316 pacientes, teniendo éstos una edad media de 62.6 años (desviación standard: 18.7) y siendo el 74.5% de sexo femenino (Tablas 4 y 5). La estancia media de la hospitalización fue de 11 días (desviación standard: 7.9)

De los 1316 pacientes analizados, 36 (2.7%) tenían algún reingreso precoz y 313 (23.8%) un reingreso tardío.

En el análisis multivariante, una mayor probabilidad de reingreso precoz estaba asociada con una mayor gravedad basal del asma, tratamiento de base con anti-colinérgicos o teofilina, tratamiento al alta sin combinación de corticoterapia inhalada/ beta agonista de larga duración, tratamiento con teofilina al alta, mayor comorbilidad concomitante, ingresos en año previo, mala función pulmonar y edad avanzada del paciente.

Las variables que se asociaron con una mayor incidencia de reingreso tardío en el análisis multivariante fueron: ingreso en invierno, mayor gravedad del asma, tratamiento de

base con anticolinérgicos, corticoterapia inhalada o antileucotrienos, combinación de corticoide inhalado/ beta agonista de larga duración, corticoterapia oral, teofilina, oxigenoterapia domiciliaria, algún episodio previo de asma de riesgo vital, visitas a urgencias o ingresos hospitalarios por exacerbación el año previo, pobre función pulmonar o edad avanzada del paciente.

Tabla 4: Características clínicas y demográficas de los pacientes.

		n (%)
Sexo	Masculino	395 (29.9)
	Femenino	921 (69.9)
Intervalos de edad (años)	18 a 35	229 (17.4)
	36-55	242 (18.4)
	56-75	495 (37.6)
	>75	350 (26.6)
IMC	Adecuado	230 (17.5)
	Sobrepeso	267 (20.3)
	Obesidad	262 (19.9)
Hábito tabáquico	Nunca	553 (42.0)
	Fumador activo	226 (17.2)
	Exfumador	126 (9.6)
Índice de Charlson (puntuación)	0	491 (37.3)
	1	440 (33.4)
	2	210 (16.0)
	≥3	174 (13.2)
FEV1(% del valor de referencia)	≥80%	312 (23.7)
	60% to 80%	227 (17.2)
	<60%	269 (20.4)
Estación al ingreso	Invierno	447 (34.0)
	Primavera	317 (24.1)
	Verano	199 (15.1)
	Otoño	353 (26.8)
Día de la semana al ingreso	Lunes a Jueves	811 (61.6)
	Viernes a Domingo	505 (38.4)
Gravedad del asma	Intermitente	257 (19.5)
	Leve	219 (16.6)
	Moderado	206 (15.7)
	Grave	263 (20.0)
Episodios de asma de riesgo vital	Sí	285 (21.6)
	No	1031 (78.4)
Asistencias en Urgencias en año previo	0	1039 (79)
	1 to 3	244 (18.5)
	≥4	31 (2.4)
Ingresos hospitalarios en año previo	0	1160 (88.1)
	1	107 (8.1)
	≥2	45 (3.4)

Tabla 5: Tratamiento del asma

	n (%)
Antes del ingreso	
β-2 agonistas	681 (51.7)
Anticolinérgicos	332 (25.2)
ICS	630 (47.9)
Antileucotrienos	124 (9.4)
ICS-LABA en combinación	407 (30.9)
Corticoides orales	127 (9.7)
Teofilina	84 (6.04)
Oxigenoterapia domiciliaria	53 (4)
Al alta hospitalaria	
β-2 agonistas	694 (52.7)
Anticolinérgicos	529 (40.2)
ICS	1102 (83.7)
Antileucotrienos	159 (12.1)
ICS-LABA en combinación	845 (64.2)
Corticoides orales	843 (64.1)
Teofilina	70 (5.3)
Oxigenoterapia domiciliaria	94 (7.1)

En el análisis multivariante el único factor asociado con una mayor probabilidad de una ER fue la mala función pulmonar (Tabla 6).

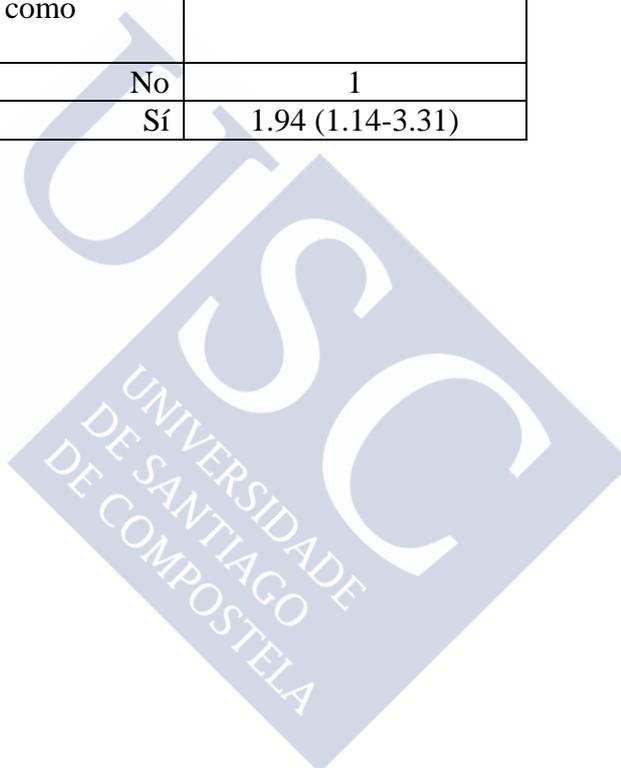
Tabla 6: Factores de riesgo para reingreso precoz, análisis multivariante (Ajustado por las variables incluídas en la tabla 1 y 2)

FEV1(% del valor de referencia)	OR (CI 95%)
≥80%	1
60% to 80%	0
<60%	6.05 (1.29-28.33)

Una mayor probabilidad de reingreso tardío se puso en relación con la mayor gravedad del asma (OR: 17.8 para asma grave frente a la forma intermitente), haber tenido ingreso previo por exacerbación en el último año (OR: 3.5) y el uso de la combinación de corticoterapia inhalada/ beta agonista de larga duración como tratamiento de mantenimiento (OR: 1.9) (Tabla 7).

Tabla 7: Factores de riesgo para el reingreso tardío, análisis multivariante (Ajustado por las variables incluidas en tabla 1 y 2).

	OR (CI 95%)
Gravedad del asma	
Intermitente	1
Persistente leve	4.35 (1.57-12.05)
Moderada	5.09 (1.80-14.40)
Grave	17.79 (6.52-48.55)
Ingresos hospitalarios en el último año	
Ninguno	1
Uno o más	3.50 (1.58-7.72)
Tratamiento con ICS-LABA como terapia de mantenimiento	
No	1
Sí	1.94 (1.14-3.31)



ASMA DE RIESGO VITAL (ARV)

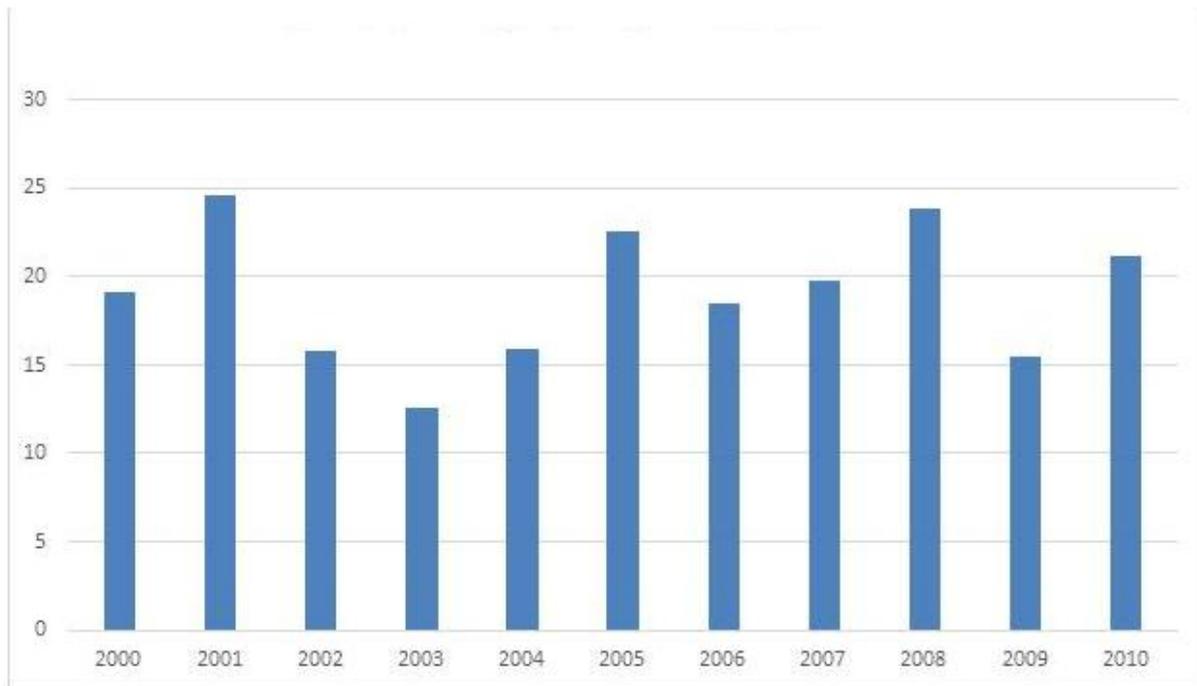
El estudio incluyó 400 episodios de ARV en 285 pacientes (74% mujeres con edad media de 66 años). De estos pacientes 228 (80%) tuvieron un episodio único de ARV y 57 tuvieron más de un episodio durante el período de estudio (Tabla 8).

Tabla 8: Características de los pacientes.

	Pacientes total	Ingreso único	Reingreso	P
Total, n (%)	285	228 (80%)	57 (20%)	
Edad, media (SD)	66.4 (17.3)	66.2 (17.9)	67.5 (14.7)	NS
Sexo, n (%)				NS
Masculino	75 (26.3)	64 (28.1)	11 (19.3)	
Femenino	210 (73.7)	164 (71.9)	46 (80.7)	
FEV1%, media (SD)	61.2 (24.0)	64.2 (23.8)	48.0 (20.5)	0.003
Obesidad				NS
Peso adecuado	28 (24.3)	24 (25.0)	4 (21.1)	
Sobrepeso	37 (32.2)	31 (32.3)	6 (31.6)	
Obesidad	50 (43.5)	41 (42.7)	9 (47.4)	
Hábito tabáquico				NS
Nunca	213 (74.7)	169 (74.1)	44 (77.2)	
Fumador	26 (9.1)	20 (8.8)	6 (10.5)	
Exfumador	46 (16.1)	39 (17.1)	7 (12.3)	
Índice de Charlson, n (%)				0.001
0	60 (21.1)	58 (25.4)	2 (3.5)	
1	105 (36.8)	75 (32.9)	30 (52.6)	
2	62 (21.8)	50 (21.9)	12 (21.1)	
≥ 3	58 (20.4)	45 (19.7)	13 (22.8)	
Gravedad del asma, n (%)				0.000
Intermitente	26 (9.1)	25 (11)	1 (1.7)	
Leve	25 (8.8)	23 (10.1)	2 (3.5)	
Moderada	46 (16.1)	41 (18.0)	5 (8.8)	
Grave	133 (46.7)	90 (39.5)	43 (75.4)	
No clasificada	55 (19.3)	49 (21.5)	6 (10.5)	
Asistencias en urgencias en año previo, n (%)				NS
0	170 (59.6)	140 (61.4)	30 (52.6)	
1 – 3	103 (36.3)	81 (35.5)	22 (38.6)	
≥4	12 (4.2)	7 (3.1)	5 (8.8)	
Ingresos hospitalarios en año previo, n (%)				0.002
0	190 (66.7)	160 (70.2)	30 (52.6)	
1	62 (21.8)	49 (21.5)	13 (22.8)	
≥2	33 (11.6)	19 (8.3)	14 (24.6)	

La proporción anual de episodios de ARV respecto al total de ingresos por asma presentó una gran variabilidad, desde un máximo del 24.6% en el 2001 al 12.6% en el 2003. No observamos una clara tendencia positiva o negativa durante el período de estudio en este aspecto (Figura 2).

Figura 2: % de ARV respecto al total de ingresos por asma por año.



De estos pacientes el 43% eran obesos y el 25% fumadores o ex-fumadores (Tabla 8). Los pacientes readmitidos presentaban mayor comorbilidad, peor función respiratoria, formas más graves de asma y mayor número de ingresos en el año previo al ingreso índice (Tabla 8). En más del 70% de los casos la exacerbación se atribuyó a infección viral (Tabla 9). Pacientes con episodios repetidos de ARV tenían menos posibilidades de ingresar en la UCI o presentar acidosis (Tabla 9).

Tabla 9: Características de las exacerbaciones.

	Ingreso único	Reingreso	P
Ingresos totales	285	115	
Estancia hospitalaria, media (SD)	15.9 (13.5)	14.5 (9.6)	NS
Estación, n (%)			NS
Primavera	77 (27.0)	27 (23.5)	
Verano	40 (14.0)	22 (19.1)	
Otoño	86 (30.2)	27 (23.5)	
Invierno	82 (28.8)	39 (33.9)	
Día del ingreso, n (%)			NS
Lunes-Jueves	172 (60.4)	67 (58.3)	
Viernes-Domingo	113 (39.6)	48 (41.7)	
UCI, n (%)			0.005
No	199 (69.8)	95 (82.6)	
Sí	86 (30.2)	20 (17.4)	
Exitus, n (%)			NS
No	278 (97.5)	113 (98.3)	
Sí	7 (2.5)	2 (1.7)	
Etiología exacerbación			NS
Desconocida, n (%)	34 (11.9)	10 (8.7)	
Virus, n (%)	197 (69.1)	89 (77.4)	
Bacteriana, n (%)	44 (15.4)	14 (12.2)	
Otras, n (%)	10 (3.5)	2 (1.7)	
Gasometría arterial			
pH al ingreso, media (SD)	7.33 (0.13)	7.35 (0.09)	0.037
pH al ingreso, por categorías			0.032
Normal (7.35-7.45), n (%)	126 (44.7)	67 (59.3)	
Acidosis, menor de 7.35, n (%)	128 (45.4)	38 (33.6)	
Alcalosis, mayor de 7.45, n (%)	28 (9.9)	8 (7.1)	
PaCO ₂ al ingreso, media (SD)	58.7 (17.6)	61.8 (15.1)	NS

Alrededor de un 20% de los pacientes no recibieron tratamiento de control y un 40% no fueron tratados con corticoterapia inhalada (Tabla 10). Al alta, el 15% de los pacientes no se le pautó corticoterapia inhalada ni en dispositivo único ni en combinación (Tabla 11). La estancia media hospitalaria fue prolongada y no hubo diferencia entre el primer ingreso y otros reingresos, con un promedio de 15.5 días y una mediana de 12 días (Tabla 9). La tasa de mortalidad fue del 3.1 % (Tabla 9).

Tabla 9: Tratamiento de base antes del ingreso.

	Ingreso único	Reingreso	P
Tratamiento de mantenimiento			NS
Con tratamiento	177 (77.6)	47 (82.5)	
Sin tratamiento	51 (22.4)	10 (17.5)	
Agonistas beta-2			NS
Sí	38 (16.7)	14 (24.6)	
No	190 (83.3)	43 (75.4)	
ICS			NS
Sí	20 (8.8)	10 (17.5)	
No	208 (91.2)	47 (82.5)	
Combinación ICS+B2A			NS
Sí	115 (50.4)	23 (40.4)	
No	113 (49.6)	34 (59.6)	
LTRA			0.019
Sí	19 (8.3)	11 (19.3)	
No	209 (91.7)	46 (80.7)	
OCS			NS
Sí	31 (13.6)	4 (7.0)	
No	197 (86.4)	53 (93.0)	
Teofilina			NS
Sí	19 (8.3)	6 (10.5)	
No	209 (91.7)	51 (89.5)	
DOT			NS
Sí	30 (13.2)	3 (5.3)	
No	198 (86.8)	54 (94.7)	

Tabla 10: Tratamiento al alta hospitalaria.

	Ingreso único	Reingreso	P
Tratamiento de mantenimiento			0.10
Con tratamiento	208 (91.2)	57 (100)	
Sin tratamiento	20 (8.8)	0	
Agonistas beta-2			NS
Sí	25 (11.0)	3 (5.3)	
No	203 (89.0)	54 (94.7)	
ICS			NS
Sí	21 (9.2)	8 (14.0)	
No	207 (90.8)	49 (86.0)	
Combinación ICS+B2A			NS
Sí	158 (69.3)	46 (80.7)	
No	70 (30.7)	11 (19.3)	
LTRA			0.013
Sí	15 (6.6)	10 (17.5)	
No	213 (93.4)	47 (82.5)	
OCS			NS
Sí	154 (67.5)	35 (61.4)	
No	74 (32.5)	22 (38.6)	
Teofilina			NS
Sí	16 (7.0)	4 (7.0)	
No	212 (93.0)	53 (93.0)	
DOT			NS
Sí	33 (14.5)	6 (10.5)	
No	195 (85.5)	51 (89.5)	

Los 9 pacientes que fallecieron (6 mujeres y 3 hombres) eran mayores que aquellos que sobrevivieron (edad media 76 versus 67 respectivamente).

5. DISCUSIÓN



ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y ESTANCIA HOSPITALARIA

Los ingresos hospitalarios por asma son un indicador objetivo de la morbilidad de la enfermedad en un área determinada. En nuestra área sanitaria parece observarse una tendencia al incremento del número de ingresos hospitalarios en los últimos años, al contrario de lo observado en la mayoría de países occidentales desarrollados (181). Holanda supone otra excepción en nuestro entorno, donde se mantiene el incremento en los ingresos hospitalarios por asma, a pesar del alto índice de utilización de corticoides inhalados (182). En una publicación reciente del País Vasco, se observa un incremento en los ingresos hospitalarios por asma en mayores de 64 años, y una disminución en menores de 15 años (183).

Diversos factores podrían relacionarse con este incremento en los ingresos hospitalarios por asma. Por una parte, el manejo de la enfermedad no parece óptimo en nuestra población, como indica el hecho de que más de la mitad de los pacientes con un ingreso hospitalario por asma no tengan en la historia clínica ninguna espirometría. Esta infrautilización de la espirometría también ha sido referida en otras poblaciones a pesar de que la evaluación objetiva periódica de la función pulmonar es una recomendación de las guías (1). En un estudio realizado en USA, la utilización de la espirometría alcanza al 76% de los patients en las consultas de especialistas en asma, aunque se reduce al 38% en medicina de familia (202). La situación parece un poco mejor en Francia, donde en un estudio con médicos de familia, carecía de espirometría el 19% de los asmáticos (203) En Canadá el uso de la espirometría en el diagnóstica alcanza al 52% de pacientes de atención primaria (204); y en Qatar la situación es peor, con solo 37.2% de los asmáticos con una espirometría realizada en los 5 años previos al estudio (205).

También resulta llamativo que en el 27% de las historias clínicas de pacientes asmáticos no se recoja ningún dato sobre el tabaquismo. Estas cifras son similares a las referidas en un estudio realizado en el hospital Clinic de Barcelona, donde en el 27.1% de los informes de alta no se recogía ninguna referencia explícita al hábito tabáquico de los pacientes ingresados en este hospital (206). En el estudio de Nieva et al se preguntó además a los pacientes, en el momento del alta, si recordaban haber sido interrogados por su hábito tabáquico durante el ingreso, y solo lo refieren un 30.8% de ellos. Esta discrepancia entre el recuerdo reciente y lo referido en la historia clínica sugiere que puede haber alguna inexactitud en el informe de alta, de forma que la investigación del tabaquismo por parte de los profesionales sanitarios puede ser incluso menor de lo reflejado en los informes de alta (206).

Asimismo, un 40% de los pacientes no recibían ningún tratamiento de control de la enfermedad, e incluso tras el ingreso hospitalario seguían sin ninguno de estos tratamientos más del 14% de los pacientes. Esta infrautilización de la medicación de control de la enfermedad también se ha observado en otros países, estando en algunos casos como Japón por debajo del 10% de los asmáticos tratados con estos fármacos (174, 176, 192-193, 207-211). A este respecto, los mejores datos parece los de California, donde más del 78% de los pacientes reciben tratamiento controlador del asma (174). Estos hechos concuerdan con el bajo nivel de control del asma observado en la población española, donde solo el 36% de los asmáticos están bien controlados (178).

Otra posible causa podría ser el incremento de la prevalencia de asma en la población del área estudiada. Esto parece probable dado el incremento en la prevalencia de asma en la población española en los últimos años, tanto en población infantil como en adultos (212-213).

Los ingresos predominan claramente en el sexo femenino. Este hallazgo parece razonable dada la mayor prevalencia de asma en las mujeres en la edad adulta (214, 1). También se han referido en la literatura otros factores posiblemente relacionados con la mayor probabilidad de ingresos hospitalarios en las mujeres como una mayor expresividad de la sintomatología de la enfermedad en mujeres (215); mayor exposición a productos de limpieza y otros irritantes tanto laboralmente como en el hogar (216-217) una expectativa de vida más alta, haciendo más probable el ingreso por su patología (218), diferente percepción de la enfermedad condicionando mayor probabilidad de ingreso hospitalario en las mujeres, aún con menor gravedad de la agudización (219), más comorbilidad psiquiátrica que aumenta la utilización de recursos sanitarios (220-221).

El mayor número de ingresos en el período de invierno concuerda con lo referido en la literatura, asociado principalmente con las infecciones víricas, que son la principal causa de agudización del asma (183, 222-223).

La mortalidad hospitalaria parece un poco alta, comparada con otras poblaciones donde presentan tasas de mortalidad inferiores al 1% (224-227).

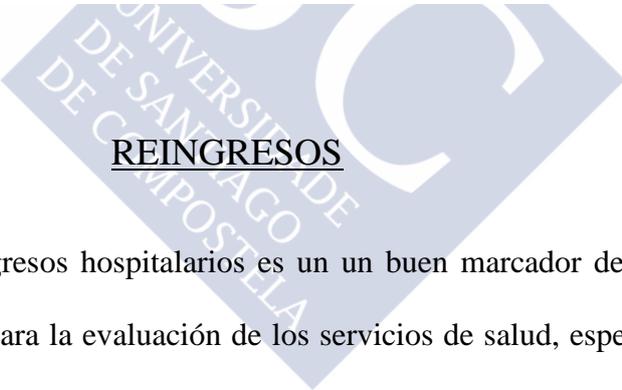
La estancia hospitalaria parece prolongada en nuestros pacientes, en comparación con lo referido en la literatura (218, 227- 232). Los factores relacionados de forma independiente con mayor estancia hospitalaria fueron el sexo femenino, la mayor comorbilidad, presentar más consultas a urgencias en el año previo al ingreso actual y el tratamiento de base con teofilina.

En una publicación con población del país vasco también refieren mayor incidencia de ingresos en la población mayor de 64 años (183). Diversos factores pueden complicar la evolución del asma en edades avanzadas. Por una parte las comorbilidades generan en sí

mismas peor pronóstico, y al mismo tiempo pueden condicionar infratratamientos para evitar los efectos secundarios sobre ellas; el deterioro funcional reduce la capacidad movilidad del aparato respiratorio, la respuesta al tratamiento broncodilatador se reduce con la edad, la capacidad inmune está deteriorada, o la percepción de síntomas reducida que puede llevar a retraso en la demanda de asistencia sanitaria con el consiguiente agravamiento de la enfermedad (232-242).

Una mayor comorbilidad supone un incremento de la estancia hospitalaria de las agudizaciones asmáticas, concordante con lo observado en otras enfermedades tanto respiratorias como no respiratorias (243-244).

El peor pronóstico en pacientes con consultas urgentes en el año previo es una constante en la literatura, (184, 245-249). Este hecho está claramente relacionado con un peor control del asma, lo cual conlleva peor pronóstico de estos pacientes (250-251).



REINGRESOS

El análisis de los ingresos hospitalarios es un un buen marcador de calidad que ha sido ampliamente utilizado para la evaluación de los servicios de salud, especialmente en lo que a las condiciones de una enfermedad como el asma se refiere (252).

En nuestra población, un 24% de los paciente ha precisado ingresos hospitalarios repetidos a lo largo de los 11 años del estudio. Este dato es similar a los publicados en la literatura, aunque con metodologías ligeramente distintas, así como las características de la población o el período de seguimiento. Salamzadeh et al, describieron un porcentaje del 25.5% de ingresos repetidos a los largo de 5 años de seguimiento en una población mayor de

los 6 años (186). Chen observó un 16% de reingresos en una población canadiense a lo largo de un año y por su parte Ash objetivaron un 19% en una población de Massachusetts seguida a lo largo de 2 años (187-188).

La tasa de reingreso precoz, menor del 3%, no impresion de elevada. En un estudio realizado en una población australiana (incluyendo niños) había una tasa de readmisión del 5.2% a lo largo de 28 días (190); en otro estudio efectuado en una población francesa con edades entre los 2 y 44 años la tasa de de hospitalización reincidente fue del 1.1%, sólo contando aquellos ingresos posteriores a una semana tras el alta (189). En los estudios realizados por Rowe, que incluían pacientes tratados en los servicios de urgencias, las tasas de reingreso alcanzaron el 14%, aunque se incluían no sólo la nueva visita al servicio de urgencias sino a cualquier médico en relación con recaída de la enfermedad (185, 247). Un estudio reciente que incluía pacientes con exacerbación de su asma que presentaba una FEV1<50% tras el tratamiento realizado en urgencias mostró una tasa de reingreso del 6.3% en una semana (191).

Teniendo en cuenta que los reingresos precoces se considera que estan relacionados con el manejo terapeutico en el ingreso previo (179) resuelta interesante constatar que el único factor asociado con una mayor probabilidad de de reingreso precoz fue la función pulmonar, una característica personal del paciente que no puede ser cambiada con el tratamiento durante la exacerbación. Otros autores que han analizado recaídas precoces tras exacerbación no han incluido la función respiratoria entre las variables analizadas (189, 253) o no han comentado relación alguna entre la función pulmonar basal y esta complicación (185, 247, 254).

Los factores asociados con reingreso tardío fueron: mayor gravedad basal del asma, antecedente de cualquier ingreso hospitalario por exacerbación en el año previo y el uso de combinación de corticoterapia inhalada/ beta agonista de larga evolución como tratamiento habitual.

La gravedad de base del asma está claramente asociada con la aparición de exacerbaciones. Por un lado los pacientes con las presentaciones más graves de la enfermedad tienen una mayor incidencia de exacerbaciones, tal y como sucede en nuestro estudio (248, 255), así como un peor control de la enfermedad (178, 256). Por otra parte, recaídas recurrentes conducen a un empeoramiento progresivo de la función pulmonar (257) y un aumento de remodelado de las vías aéreas (259).

La combinación de ingresos hospitalarios previos y nuevos episodios futuros de hospitalización han sido observada en repetidas ocasiones en la literatura (246, 248, 255, 259) . De todas maneras los factores que determinan este fenotipo exacerbador aun no están bien establecidos (7, 260).

El tratamiento con combinación de corticoterapia inhalada/ beta agonista de larga duración es una opción terapéutica consolidada en el manejo del asma (1) y diferentes estudios apoyan su eficacia en el control de la enfermedad y reducción de las exacerbaciones (261-262). A pesar de ello, aún existen algunas dudas en relación con la seguridad de su uso en la práctica clínica habitual, lo cual ha llevado recientemente a la FDA (Food and Drug Administration) a desarrollar ensayos clínicos post-comercialización para evaluar nuevamente esta combinación, esperando tener resultados en el año 2017 (263). En nuestro estudio el tratamiento de mantenimiento con combinación se ha asociado con una mayor probabilidad de ingreso hospitalario. Este hecho podría ser indicativo de una mayor gravedad

del asma, la cual sería el verdadero factor que determinaría más ingresos. Esta posible explicación ya fue propuesta por Rowe et al en su estudio sobre recaídas en pacientes dados de alta desde urgencias por crisis asmática tratados con combinación, en los cuales se observó más reincidencias (185). De todas maneras, y teniendo en cuenta que el análisis se ha ajustado a la gravedad del asma basal, creemos que este hallazgo puede que no sea un factor relevante y tal vez esté más en relación con otros aspectos no evaluados en nuestro estudio. Una de las posibles razones que explicarían una mayor frecuencia de exacerbaciones en pacientes tratados con combinaciones podría ser que las dosis prescritas fueran insuficientes para la gravedad del asma. Este hecho podría conducir a un peor control de la enfermedad, lo cual es un factor de riesgo conocido para futuras exacerbaciones que no fue evaluado en nuestro estudio (264). Otra opción es la pobre adherencia al tratamiento, lo cual es un factor bien conocido como causante de mayor incidencia de exacerbaciones (265). Otra posibilidad a tener en cuenta es que en pacientes con mayor tasa de exacerbaciones suelen ser tratados más frecuentemente con combinaciones como escalón terapéutico debido al mal control (1).

ASMA DE RIESGO VITAL (ARV)

Los episodios de ARV fueron relativamente comunes en nuestra población de estudio: durante 11 años identificamos 400 episodios, representando el 19% de todos los ingresos por asma en nuestro hospital. Aunque la comparación con otras poblaciones resulta complicado porque los criterios utilizados para definir el ARV son inconsistentes, la tasa de episodios graves fue más alta en nuestro estudio respecto a la mayoría de trabajos recientes (159, 174-175, 193). Sólo hemos encontrado un estudio en población japonesa en la cual la tasa de episodios graves definidos como necesidad de ventilación mecánica fue mayor que en nuestra

población (192). El gran número de episodios graves es llamativo teniendo en cuenta que son situaciones de alto riesgo vital. Además, a lo largo del período del estudio no se observó reducción en la frecuencia de estos eventos, lo cual contrasta con otras poblaciones. Por ejemplo: en un estudio multicéntrico inglés analizando los ingresos en UCI entre los años 2002 y 2011 se observó una significativa tendencia a la alta en los ingresos por exacerbaciones por asma (195). En cambio hay estudios de hospitales de los Estados Unidos que muestran tendencia a la baja en este sentido, con un descenso en el número de exacerbaciones graves de asma (176, 209). Una mejora en el tratamiento de control podría ser uno de los factores que determinaría una mejor evolución de estos paciente, tal y como refleja Kao et al en su estudio tras aumentar el uso de corticoterapia inhalada (176). De todas maneras hay que tener en cuenta que las diferencias en la práctica clínica de cada comunidad, el manejo de los diferentes sistemas de salud y la disponibilidad de camas en unidad de críticos pueden ser factores que influyen estos resultados (176, 195, 209).

El tabaquismo no parece ser un factor de riesgo particularmente importante entre los pacientes con episodios de ARV en nuestra población, siendo el 25% de ellos fumadores o exfumadores. Esta tasa es menor que la observada por la mayoría de los autores en episodios de exacerbaciones graves de asma (174, 194, 210, 266-267), e incluso menor que en la población española con asma, donde fumadores y exfumadores constituyen el 37% de todos los asmáticos (178).

En lo que al tratamiento de control se refiere, debemos destacar la baja proporción de pacientes tratados con corticoterapia inhalada previamente al ingreso, sólo un 59%. De todas maneras este dato es comparable con las tasas observadas por otros autores en estudios similares: 43% en una población de Nueva York (EEUU) observado por Dhuper et al, así como Kao et al en una población de Houston y un 78% por Eisner et al en California (174,

176, 192-193, 209-211). La corticoterapia inhalada parece aconsejable teniendo en cuenta que el 79% de los pacientes que estudiamos tenían asma de grado moderado o grave (1). Esta podría ser una de las causas de la alta frecuencia de episodios de ARV en nuestra comunidad a pesar de que los efectos beneficiosos de la corticoterapia inhalada en el asma son bien conocidos (268).

La estancia hospitalaria de nuestros pacientes fue más prolongada que la de pacientes de similares características en otros estudios (175-176, 192, 195, 210, 269). Este hallazgo está en concordancia con los resultados de un estudio reciente en el cual también se refleja una mayor estancia media respecto a otras poblaciones (270) Una edad más avanzada o una mayor comorbilidad de nuestros paciente podría explicar en parte la mayor estancia hospitalaria ya que estos dos factores son conocidos por favorecer las complicaciones en los casos de exacerbaciones por asma (232, 271-272).

Durante el estudio 9 pacientes fallecieron, respresentando el 3.1% de los pacientes ingresados por episodio de ARV (2.25% de los episodios si incluimos readmisiones). Estos valores son similares a los publicados en la literatura (176, 193, 210, 273). Han et al no recogieron ningún fallecimiento entre los años 2000 y 2001 en un hospital estadounidense, pero este estudio sólo incluyó 19 pacientes (209). En otro estudio realizado en un hospital japonés no se informó ninguna muerte, pero al contrario que nuestro estudio los pacientes con inestabilidad hemodinámica, coma, que precisasen ventilación mecánica por parada cardiorrespiratoria fueron excluidos (192).

Los ingresos en UCI fueron mucho más frecuentes en el grupo de ingreso único frente al grupo de reingresos. Pensamos que existen 3 factores principales que podrían explicar parcialmente este hallazgo. Primero, menos pacientes readmitidos presentaban acidosis

(33.6% Vs 45% con admisión única) y la presencia de acidosis podría ser un criterio para ingreso en unidad de críticos. Segundo, el grupo de pacientes readmitidos presentaba una peor función respiratoria (FEV1: 48% Vs 64% en el grupo con ingreso único). El tercer factor podría ser que la mayor comorbilidad (Índice de Charlson de 0 en sólo el 3% de los readmitidos frente al 25% con ingreso único) justificaría que no fuesen candidatos a UCI por peor pronóstico (274).

Ingresos recurrentes ocurrieron en pacientes con mayor gravedad de su asma, más comorbilidades, peor función respiratoria y más ingresos en el año previo. Estos hallazgos son coincidentes con los observados por otros investigadores (174, 211, 272, 274-276). Los resultados de este estudio sugieren que el cuidado del asma en nuestra región podría mejorarse y la incidencia de ARV reducirse. Algunas propuestas para esta mejoría incluirían la identificación de factores relacionados con el pobre control de la enfermedad, implantar programas de educación para pacientes y establecer seguimiento regular en consultas para el manejo de pacientes con asma de difícil control (178, 277-278).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Por un lado, es un estudio retrospectivo y no pudimos acceder a información que podría ser relevante como el nivel socio-económico o la adherencia al tratamiento. Por otra parte la muestra fue obtenida de un único complejo hospitalario, lo cual podría limitar la validez externa de nuestro estudio.

Las comparaciones con otras poblaciones también son difíciles debido a que el acceso a los servicios de salud varía según los países. De esta manera estudios publicados tienen diferencias en relación con el criterio de inclusión de la población como edad, definición de la tasa de ingreso o el período de seguimiento.

Una fortaleza de nuestro estudio es la fiabilidad del diagnóstico de asma basado en el informe de alta parece elevada. Un estudio canadiense reciente ha analizado este aspecto, observando que las hospitalizaciones con el diagnóstico al alta como de asma tenía un valor predictivo positivo del 90% (279). Por otra parte, por el hecho de considerar los ingresos hospitalarios en el mismo centro se asume que los criterios de gravedad serían similares en todos los casos.

En conclusión, el manejo del asma en nuestra población parece francamente mejorable, tanto de forma ambulatoria como durante el ingreso hospitalario. En el manejo de los pacientes en situación basal parece especialmente relevante la necesidad de optimizar el diagnóstico de la enfermedad de forma que todos los pacientes tengan exploraciones de función pulmonar, identificar factores de riesgo tan relevantes como el tabaquismo, adecuar el tratamiento de control de la enfermedad a lo recomendado en las guías. En cuanto a las agudizaciones debe reducirse significativamente la estancia hospitalaria durante los ingresos y la mortalidad.

El 25% de los pacientes en nuestra area ingresados por exacerbación asmática tuvieron episodios repetidos de hospitalización por esta causa. La prevención de las exacerbaciones que precisan ingreso hospitalario parece ser un punto clave en el manejo del asma, dada su alto valor predictivo de nuevas hospitalizaciones. Se requieren más estudios para identificar el tratamiento óptimo tras una exacerbación de asma dado que la prescripción de combinación con corticoterapia inhalada/ beta agonista de larga duración se relaciona con una mayor probabilidad de reingresos hospitalarios.

La tasa de episodios de ARV fue mayor que en la mayoría de los estudios recientes. Estos resultados sugieren que los cuidados del asma podrían ser mejorado y la incidencia del ARV reducido.

Los ingresos repetidos por ARV ocurrieron en pacientes con mayor gravedad de su asma basal, más comorbilidades, peor función respiratoria y más ingresos en el año previo.



6. CONCLUSIONES



1. Los pacientes ingresados son principalmente mujeres de edad avanzada, con importante comorbilidad y formas moderado-graves del asma.
2. Los ingresos se producen principalmente en otoño e invierno.
3. En nuestra área sanitaria parece observarse una tendencia al incremento del número de ingresos hospitalarios en los últimos años.
4. El manejo ambulatorio de los pacientes asmáticos en nuestra área parece mejorable. Es especialmente llamativa la escasa utilización de la espirometría, el tratamiento insuficiente con tratamientos de control de base, y la escasa relevancia concedida al tabaquismo que no suele constar en las historias clínicas.
5. El manejo durante el ingreso hospitalario también parece mejorable, con estancias hospitalarias prolongadas.
6. La incidencia de reingresos hospitalarios tras agudización asmática en nuestra población es similar a la referida para otras poblaciones.
7. La incidencia de episodios de asma de riesgo vital en nuestra población parece elevado.
8. Se han relacionado, de forma independiente, con una estancia hospitalaria superior a la media el sexo femenino, una mayor comorbilidad, un mayor número urgencias por asma en el año previo y el tratamiento de base con teofilina
9. El único factor asociado con una mayor probabilidad de una reingreso precoz fue la mala función pulmonar.
10. Una mayor probabilidad de reingreso tardío se produce en pacientes con mayor gravedad del asma, ingresos previos por exacerbación en el año previo y el uso de la combinación de corticoterapia inhalada/ beta agonista de larga duración como tratamiento de mantenimiento.

7. BIBLIOGRAFÍA



- 1- The Global Initiative for Asthma (GINA). <http://www.ginasthma.org>.
- 2- Plaza V et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA 4.0).
- 3- Masoli M, Fabian D, Holt S et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78.
- 4- Bröms K, Norbäck D, Eriksson M et al. Effect of degree of urbanisation on age and sex-specific asthma prevalence in Swedish preschool children. *BMC Public Health*. 2009 Aug 20;9:303.
- 5- Patil VK, Kurukulaaratchy RJ, Venter C et al. Changing prevalence of wheeze, rhinitis and allergic sensitisation in late childhood: findings from 2 Isle of Wight birth cohorts 12 years apart. *Clin Exp Allergy*. 2015 Sep;45(9):1430-8.
- 6- Duggan EM1, Sturley J, Fitzgerald AP et al. The 2002-2007 trends of prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in Irish schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Aug;23(5):464-71.
- 7- Dougherty RH, Fahy J V. Acute Exacerbations of Asthma: Epidemiology, Biology and the Exacerbation-Prone Phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(2): 193-202.
- 8- Rennie DC, Karunanayake CP, Chen Y et al. Early farm residency and prevalence of asthma and hay fever in adults. *J Asthma*. 2015 Sep 17:1-9.
- 9- Hansen S, Probst-Hensch N, Keidel D et al. Gender differences in adult-onset asthma: results from the Swiss SAPALDIA cohort study. *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):1011-20.
- 10- Johnston NW, Sears MR et al. Asthma Exacerbations: Epidemiology. *Thorax*. 2006; 61: 722-728.
- 11- Gonzalez-Barcala FJ, Aboal J, Carreira JM et al. Trends of asthma mortality in Galicia from 1993 to 2007. *J Asthma*. 2012 Dec;49(10):1016-20
- 12- Chatkin G, Chatkin JM, Fritscher CC, Cavalet-Blanco D, Bittencourt HR, Sears MR. Asthma mortality in southern Brazil: is there a changing trend? *J Asthma* 2007; 44:133–136.
- 13- Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, Beasley R. International trends in asthma mortality rates in the 5–34-year age group: a call for closer surveillance. *Chest* 2009; 135:1045–1049.
- 14- Wilson DH, Tucker G, Frith P, Appleton S, Ruffin RE, Adams RJ. Trends in hospital admissions and mortality from asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Australia, 1993–2003. *Med J Aust* 2007; 186:408–411.

- 15- Bartolomei-Díaz JA, Amill-Rosario A, Claudio L, Hernández W. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980–2007. *J Asthma* 2011; 48: 202–209.
- 16- Neffen H, Baena-Cagnani C, Passalacqua G, Canonica GW, Rocco D. Asthma mortality, inhaled steroids, and changing asthma therapy in Argentina (1990–1999). *Respir Med* 2006; 100:1431–1435.
- 17- Chatenoud L, Malvezzi M, Pitrelli A, La Vecchia C, Bamfi F. Asthma mortality and long-acting beta2-agonists in five major European countries, 1994–2004. *J Asthma*. 2009; 46:546–551.
- 18- Getahun D, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in asthma hospitalization and mortality in the United States. *J Asthma* 2005; 42:373–378.
- 19- Gupta RS, Carrión-Carire V, Weiss KB. The widening black/white gap in asthma hospitalizations and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:351–358.
- 20- Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007; 62:85–90.
- 21- Krishnan V, Diette GB, Rand CS, Bilderback AL, Merriman B, Hansel NN, Krishnan JA. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:633–638.
- 22- Lane WG, Newman D, Edwards M, Blaisdell C. Disparities in the circumstances of asthma deaths in Maryland. *J Asthma* 2006; 43: 777–782.
- 23- Sears MR, Rea HH, de Boer G, Beaglehole R, Gillies AJ, Holst PE, OsDonnell TV, Rothwell RP. Accuracy of certification of deaths due to asthma. A National study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:1004–1011.
- 24- Ng TP, Tan WC. Temporal trends and ethnic variations in asthma mortality in Singapore, 1976–1995. *Thorax* 1999; 54:990–994.
- 25- Orriols R, Abu K et al. Normativa del asma ocupacional. *Archivos de bronconeumología*. 2006; 42 (9): 457-74.
- 26- García M, Urbanos R et al. Costes sanitarios directos del asma de origen laboral en España: una estimación para el año 2008. *Archivos de bronconeumología*. 2012; 48 (10):355-361.

- 27- Gonzalez Barcala FJ, La Fuente-Cid RD, Alvarez-Gil R et al. Factors associated with a higher prevalence of work disability among asthmatic patients. *J Asthma*. 2011 Mar;48(2):194-9
- 28- Wark PAB, Gibson PG et al. Asthma Exacerbations: Pathogenesis. *Thorax*. 2006; 61: 909-915.
- 29- Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma childhood. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
- 30- Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risk of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19:419-24.
- 31- Peden D, Reed CE. Environmental and occupational allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:150-160.
- 32- Ownby DR, Jonson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288:963-72.
- 33- Rennie DC, Karunanayake CP, Chen YJ et al. Early farm residency and prevalence of asthma and hay fever in adults. *J Asthma*. 2015 Sep 17:1-9.
- 34- H, Huttunen K, Karvonen et al. Exposure to a farm environment is associated with T helper 1 and regulatory cytokines at age 4.5 years. *Clin Exp Allergy* 2015 in press.
- 35- Martikainen MV, Kääriö H, Karvonen A et al. Farm exposures are associated with lower percentage of circulating myeloid dendritic cell subtype 2 at age 6. *Allergy*. 2015 Oct;70(10):1278-87.
- 36- Brusse JE, Smith HA, van Serien RT, Corver K, Kerkhof M, Wijga AH, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:946-52.
- 37- Wang J, Li B, Yu W et al. Rhinitis symptoms and asthma among parents of preschool children in relation to the home environment in Chongqing, China. *PLoS One*. 2014 Apr 14;9(4):e94731.
- 38- Solis-Soto MT, Patiño A, Nowak D, Radon K. Association between environmental factors and current asthma, rhinoconjunctivitis and eczema symptoms in school-aged children from Oropeza Province--Bolivia: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2013 Nov 5;12:95.

- 39- D. Sistek, Tschopp, Schindler, C et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. *European Respiratory Journal* 2001; 17: 214-219.
- 40- Busse WW. Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 128:740-750.
- 41- Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall SH. Advances in the diagnosis and management of asthma in older adults. *Am J Med*. 2014 May;127(5):370-8.
- 42- Hanania NA, King MJ, Braman SS et al. Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs--a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3 Suppl):S4-24.
- 43- Reed C. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):681-7.
- 44- Stupka E, deShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. *Am J Med*. 2009 Jan;122(1):6-11.
- 45- Abramson MJ, Perret JL, Dharmage SC et al. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Sep 9;9:945-62.
- 46- Bellia V, Pedone C, Catalano F et al. Asthma in the elderly: mortality rate and associated risk factors for mortality. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1175-82.
- 47- Park HW, Song WJ, Kim SH et al. Classification and implementation of asthma phenotypes in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Jan;114(1):18-22.
- 48- Milanese M, Di Marco F, Corsico AG et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med*. 2014 Aug;108(8):1091-9.
- 49- Pedone C, Scarlata S, Zito A et al. Alternative ways of expressing forced expiratory volume in the first second and long-term mortality in elderly patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Nov;111(5):382-6.
- 50- Grupo de trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)- Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Archivos de Bronconeumología*. 2012; 48 (Supl 1): 2-58.

- 51- Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology*. 2015 in press.
- 52- Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern DM et al. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. *Value Health*. 2015 Sep;18(6):759-66.
- 53- Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1241-9.
- 54- Barrecheguren M, Román-Rodríguez M, Miravittles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Sep 1;10:1745-52.
- 55- Gelb AF, Nadel JA. Understanding the pathophysiology of the asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep;136(3):553-5.
- 56- Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C et al. Normativa sobre asma grave no controlada. *Arch Bronconeumol*. 2015 May;51(5):235-46.
- 57- Gibeon D, Heaney LG, Brightling CE et al. Dedicated Severe Asthma Services Improve Health-care Use and Quality of Life. *Chest*. 2015 Oct 1;148(4):870-6.
- 58- Bourdin A, Molinari N, Vachier I et al. Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1043-50.
- 59- Westerhof GA, Vollema EM, Weersink EJ et al. Predictors for the development of progressive severity in new-onset adult asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1051-6.
- 60- V. Plaza et al. Guía del manejo del asma. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 7):2-35.
- 61- Natham RA, Sorkness Ch A, Kosinski M, Schatz M, Li J, Marcus PH, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65.
- 62- Vega JM, Badia X, Badiola C, Lo´pez-Vin˜a A, Olaguı´bel JM, Picado C, et al. Validation of the spanish version of the asthma control test (ACT). *J Asthma*. 2007;44:867-72.

- 63- Rodrigo GJ, Arcos JP, Nannini LJ, Neffen H, Gonzá'lez Broin M, Contrera M, et al. Reability and factor analysis of the spanish version of the asthma control test. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:17–22.
- 64- Zhou X, Ding F, Lin J, Yin K. Validity of asthma control test for asthma control assesment in chinese primary care settings. *Chest*. 2009;135:904–10.
- 65- Guidelines for the diagnosis and management of asthma. US Departament of health and human services. National institutes of health. 2007. NIH publication number 08-5846.
- 66- Schatz M, Sorkness CH, Li J, Marcus PH, Murray JJ, Natham RA, et al. Asthma control test: reability, validity and responsiveness in patients not previously followed by astma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:549–56.
- 67- Thomas M, Kay S, Williams A, Carranza Rosenzweig JR, Hillyer EV, Price D. The asthma control test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Res J*. 2009;18:41–9.
- 68- Ko FW, Leung T, Hui D, Chu H, Wong GWK, Wong E, et al. Asthma control test correlates well with the treatment decisions made by asthma specialists. *Respirology*. 2009;14:559–66.
- 69- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14:902-7.
- 70- Badia X. Sobre la adaptación transcultural de medidas de la calidad de vida relacionada con la salud para su uso en España. *Med Clin (Barc)*. 1995; 105:56-8.
- 71- Olaguibel J, Vega J, Sastre J, Picado C, López A, Badia X, et al. Validation of the Spanish version of the “Asthma Control Questionnaire” (ACQ). *Allergy*. 2006;61 Suppl 2:124 (P415).
- 72- Juniper EF. Asthma control questionnaire: background, administration and analysis. Bosham: QOL Technologies, 2004.
- 73- Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010;36:1410–1416.
- 74- Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99:553–558.
- 75- - Wyrwich KW, Khan SA, Navaratnam P, Nolte H, Gates DF Jr. Validation and agreement across four versions of the asthma control questionnaire in patients with persistent asthma. *Respir Med* 2011;105:698–712.

- 76- López-Viña A, Agüero-Balbín R, Aller-Alvarez JL et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol*. 2005 Sep;41(9):513-23.
- 77- Diccionario de de la Real Academia de la Lengua. <http://dle.rae.es/?w=Fenotipo&o=h>
- 78- Wenzel. Asthma: definition of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006, 368(9537):804-13.
- 79- Sutherland ER, Goleva E, King TS et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One*. 2012;7(5):e36631.
- 80- Marozkina NV, Wang XQ, Stsiapura V et al. Phenotype of asthmatics with increased airway S-nitrosoglutathione reductase activity. *Eur Respir J*. 2015 Jan;45(1):87-97.
- 81- Wu W, Bleecker E, Moore W et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1280-8.
- 82- Moore WC, Hastie AT, Li X et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1557-63.e5.
- 83- Gupta S, Siddiqui S, Haldar P et al. Quantitative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. *Thorax*. 2010 Sep;65(9):775-81.
- 84- Ray A, Oriss TB, Wenzel SE et al. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Jan 15;308(2):L130-40.
- 85- Fajt ML, Wenzel SE. Mast cells, their subtypes, and relation to asthma phenotypes. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Dec;10 Suppl:S158-64.
- 86- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
- 87- J Lotvall, Akdis CA, Bacharier LB et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):355-60.
- 88- Perlikos F, Hillas G, Loukides S. Phenotyping and endotyping asthma based on biomarkers. *Curr Top Med Chem*. 2015 Sep 30.

- 89- Agache I, Sugita K, Morita H et al. The Complex Type 2 Endotype in Allergy and Asthma: From Laboratory to Bedside. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Jun;15(6):29.
- 90- Comhair SA, McDunn J, Bennett C et al. Metabolomic Endotype of Asthma. *J Immunol.* 2015 Jul 15;195(2):643-50.
- 91- Kontakioti E, Domvri K, Papakosta D et al. HLA and asthma phenotypes/endotypes: a review. *Hum Immunol.* 2014 Aug;75(8):930-9.
- 92- Janet M. Coffman, Michael D. Cabana, Helen A. Halpin et al. Effects of asthma education on children's use of acute care services: A Meta-Analysis. *Pediatrics* 2008; 121: 575-586.
- 93-Gibson PG, Powell H, Wilson A et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.
- 94-Gillisen A. Patient's adherence in asthma. *Journal of physiology and pharmacology* 2007; 58 (5):205-222.
- 95- Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: Assessing impairment and risk. *Pediatrics* 2009; 123: 353-366.
- 96- Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ et al. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma. *Chest* 2003; 124: 2329-2340.
- 97- Walters JAE, Wood-Baker R, Walters EH et al. Long acting beta-agonist in asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respiratory Medicine* 2005; 99: 384-395.
- 98- Childhood Asthma Management Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1054-1063.
- 99- Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007.
- 100- Holgate ST, Polosa R et al. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nature* 2008; 8: 218-230.

- 101- Frew AJ. Sublingual immunotherapy. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2259-2264
- 102- Casale TB, Stockes JRet al. Immunomodulators for allergic respiratory disorders. *Journal of allergy and clinical immunology* 2008; 121 (2): 288-296.
- 103- Hanania NA, Wenzel S, Rosén K et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 15;187(8):804-11.
- 104- Gevaert P, Calus L, Van Zele T et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):110-6.
- 105- Brodlie M, McKean MC, Moss S et al. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child*. 2012 Jul;97(7):604-9.
- 106- Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 May 3;154(9):573-82.
- 107- Domingo C, Pomares X, Angril N et al. Effectiveness of omalizumab in non-allergic severe asthma. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013 Jan-Mar;27(1):45-53.
- 108- Menzella F, Piro R, Facciolongo N et al. Long-term benefits of omalizumab in a patient with severe non-allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011 May 24;7(1):9.
- 109- Vennera M del C, Pérez De Llano L, Bardagí S et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry--some new approaches. *J Asthma*. 2012 May;49(4):416-22.
- 110- Santiago Quirce, Irina Bobolea, Javier Domínguez-Ortega et al. Futuras terapias biológicas en el asma. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8):355–361.
- 111- Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: A meta-analysis of randomized lacebocontrolled trials. *PLos One*. 2013;8:e59872..
- 112- Castro M, Mathur s, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al., Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1125–32..

- 113- Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1086–96.
- 114- Gauvreau GM, Pageau R, Séguin R, Carballo D, Gauthier J, D’anjou H, et al. Dose-response effect of TPI ASM8 in asthmatics after allergen. *Allergy*. 2011;66:1242–8.
- 115- NIAID. Phase II efficacy study of aerosolized recombinant human IL- 4 receptor in asthma; 1999. [consultado Dic 2011]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001909>.
- 116- Corren J, Lemanske Jr RF, Hanania NA, Korenblast PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365:1088–98.
- 117- Rafea S, Mahmoud Z, Soussan D et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population based-study. *Lancet* 2008; 372: 1049-1057.
- 118- Castillo Vizuite J.A, Mullol Miret, J et al. Comorbilidad de rinitis y asma en España. *Archivos de bronconeumología* 2008; 44 (11): 593-599.
- 119- AS, Argyros G et al. Alternate treatments in asthma. *Chest* 2003; 123: 1254-1265.
- 120- Fitzgerald JM, Gibson PG et al. Asthma exacerbations: Prevention. *Thorax* 2006; 61: 992-999.
- 121- Rowe BH, Breztlaff JA, Bourdon C et al. Magnesium Sulfate for treating acute asthmatic exacerbations of acute asthma in emergency department. *Cochrane Database Sys Rev* 2001 (2). CD001490.
- 122- Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C et al. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD002884.
- 123- Pretolani M, Dombret MC, Thabut G et al. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Dec 15;190(12):1452-4.
- 124- Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec;132(6):1295-302.

- 125- Castro M, Rubin AS, Laviolette M et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jan 15;181(2):116-24.
- 126- Plaza V, Peiró M, Torrejón M et al. A repeated short educational intervention improves asthma control and quality of life. *Eur Respir J*. 2015 Sep 24. pii: ERJ-00458-2015.
- 127- Ignacio-García JM, Pinto-Tenorio M, Chocrón-Giraldez MJ et al. Benefits at 3 yrs of an asthma education programme coupled with regular reinforcement. *Eur Respir J*. 2002 Nov;20(5):1095-101
- 128- Brown MD, Reeves MJ, Meyerson K et al. Randomized trial of a comprehensive asthma education program after an emergency department visit. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Jul;97(1):44-51.
- 129- Portnoy J, Miller JD, Williams PB, Chew GL, Miller JD, Zaitoun F, et al.; Joint Taskforce on Practice Parameters; Practice Parameter Workgroup. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111: 465-507.
- 130- Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(6):393-401.
- 131- Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite control measures for asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (1). Oxford: Update Software, 2003.
- 132- Calderón MA, Kleine-Tebbe J, Linneberg A et al. House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Sep 2. pii: S2213-2198(15)00333-5
- 133- Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* (1). Oxford: Update Software, 2003.
- 134- Chen CM, Tischer C, Schnappinger M et al. The role of cats and dogs in asthma and allergy--a systematic review. *Int J Hyg Environ Health*. 2010 Jan;213(1):1-31.
- 135- Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A et al. Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5):732-7.

- 136- Arruda LK, Chapman MD. The role of cockroach allergens in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2001 Jan;7(1):14-9.
- 137- Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martínez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1.356-1.361.
- 138- Osborne NJ, Thornton CR, Sharpe RA. Indoor Fungal Exposure and Allergic Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Dec;15(12):71.
- 139- Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A et al. Long-term smoking increases the need for acute care among asthma patients: a case control study. *BMC Pulm Med*. 2014 Jul 16;14:119.
- 140-Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Sep 23;337:a1411.
- 141- Lewis SA, Corden JM, Forster GE et al. Combined effects of aerobiological pollutants, chemical pollutants and meteorological conditions on asthma admissions and A & E attendances in Derbyshire UK, 1993-96. *Clin Exp Allergy*. 2000 Dec;30(12):1724-32.
- 142- D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M et al. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005 Sep;35(9):1113-24.
- 143- Caballero ML, Quirce S. Identification and practical management of latex allergy in occupational settings. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(9):977-92.
- 144- Skypala IJ, Williams M, Reeves L et al. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. *Clin Transl Allergy*. 2015 Oct 13;5:34.
- 145- Hassan Vally Neil LA Misso. Adverse reactions to the sulphite additives. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012 Winter; 5(1): 16–23.
- 146- Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Nov-Dec;2(6):653-7.
- 147- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002 Nov 5;137(9):715-25.
- 148- Ulrik CS. Asthma symptoms in obese adults: The challenge of achieving asthma control. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Oct 1:1-4. [Epub ahead of print].

- 149- Lv N, Xiao L, Ma J. Weight Management Interventions in Adult and Pediatric Asthma Populations: A Systematic Review. *J Pulm Respir Med.* 2015;5(232).
- 150- Wells RE, Garb J, Fitzgerald J et al. Factors associated with emergency department visits in asthma exacerbation. *South Med J.* 2015 May;108(5):276-80.
- 151- Rank MA, Hagan JB, Park MA et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar;131(3):724-9.
- 152- Denlinger LC, Sorkness RL, Lee WM et al. Lower airway rhinovirus burden and the seasonal risk of asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 1;184(9):1007-14.
- 153- Hasegawa K, Tsugawa Y, Lopez BL et al. Body mass index and risk of hospitalization among adults presenting with asthma exacerbation to the emergency department. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Nov;11(9):1439-44.
- 154- Schneider JE, Lewis LM, Ferguson I et al. Repeated dyspnea score and percent FEV1 are modest predictors of hospitalization/relapse in patients with acute asthma exacerbation. *Respir Med.* 2014 Sep;108(9):1284-91.
- 155- Schilling JP, Khan SR, Khan A. Outcome measures and serious asthma exacerbation in clinical trials of asthma controller medications. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Jun;108(6):448-53.
- 156- Serrano-Pariente J, Rodrigo G, Fiz JA et al. Identification and characterization of near-fatal asthma phenotypes by cluster analysis. *Allergy.* 2015 Sep;70(9):1139-47.
- 157- Al-Dorzi HM, Al-Shammary HA, Al-Shareef SY et al. Risk factors, management and outcomes of patients admitted with near fatal asthma to a tertiary care hospital in Riyadh. *Ann Thorac Med.* 2014 Jan;9(1):33-8.
- 158- Sabin BR, Greenberger PA. Chapter 13: Potentially (near) fatal asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2012 May-Jun;33 Suppl 1:S44-6.
- 159- Ponte EV, Souza-Machado A, Souza-Machado C et al. Clinical characteristics and prognosis in near-fatal asthma patients in Salvador, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011 Jul-Aug;37(4):431-7.

- 160- Kim MS, Cho YJ, Moon HB, Cho SH et al. Factors for poor prognosis of near-fatal asthma after recovery from a life-threatening asthma attack. *Korean J Intern Med.* 2008 Dec;23(4):170-5.
- 161- Rodríguez-Trigo G, Plaza V, Picado C et al. Management according to the Global Initiative for Asthma guidelines of patients with near-fatal asthma reduces morbidity and mortality. *Arch Bronconeumol.* 2008 Apr;44(4):192-6.
- 162- Restrepo RD, Peters J. Near-fatal asthma: recognition and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2008 Jan;14(1):13-23.
- 163- Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy.* 2007 Apr;37(4):552-7.
- 164- Alvarez GG, Fitzgerald JM. A systematic review of the psychological risk factors associated with near fatal asthma or fatal asthma. *Respiration.* 2007;74(2):228-36.
- 165- Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct;15(5):397-401.
- 166- Ryan D, Murphy A, Ställberg B et al. 'SIMPLES': a structured primary care approach to adults with difficult asthma. *Prim Care Respir J.* 2013 Sep;22(3):365-73.
- 167- Jean Bousquet, Eva Mantzouranis, Alvaro A et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38.
- 168- Strek ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(1):116-23.
- 169- Rodrigo GJ, Plaza V, Bellido-Casado J et al. The study of severe asthma in Latin America and Spain (1994-2004): characteristics of patients hospitalized with acute severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2009; 35 (7): 635-644.
- 170- Merrill ChT, Stranges E, Steiner C et al. Hospital stays related to asthma for adults, 2005. Healthcare cost and utilization project/ Statistical brief #54. June 2008.
- 171- Watase H, Hagiwara Y, Chiba T et al. Multicenter observational study of adults with asthma exacerbations: who are the frequent users of the emergency department in Japan? *British Medical Journal Open.* 2015; 5: e007435.

- 172- Pai S, Mancuso C, Loganathan R. Characteristics of asthmatic patients with and without repeat emergency department visits at an inner city hospital. *Journal of Asthma*. 2014; 51 (6): 627-632.
- 173- Mancuso C, Peterson M, Gaeta T et al. Time to seeking emergency department care of asthma: self management, clinical features at presentation, and hospitalization. *Journal of Asthma*. 2012; 49 (3): 275-281.
- 174- Eisner MD, Boland M, Tolstykh I, et al. Intensive care unit admission for asthma: a marker for severe disease. *J Asthma* 2005;42:315–23.
- 175- Pendergraft TB, Stanford RH, Beasley R, et al. Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:29–35.
- 176- Kao CC, Jain S, Guntupalli KK, et al. Mechanical ventilation for asthma: a 10-year experience. *J Asthma* 2008;45:552–6.
- 177- Sullivan PW, Campbell JD, Globe G et al. Measuring the effect of asthma control on exacerbations and health resource use. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 in press.
- 178- González Barcala FJ, De la Fuente-Cid R, Álvarez-Gil R et al. Factors associated with asthma control in primary care patients: the CHAS study. *Arch Bronconeumol*. 2010 Jul; 46 (7): 358-63.
- 179- Ashton MC, Kuykendall DH, Johnson ML et al. The association between the quality of inpatient care and early readmission. *Ann Intern Med*. 1995 Mar 15; 122 (6): 415-21.
- 180- Moran J, Colbert CY, Song J. Residents examine factors associated with 30 day, same cause hospital readmissions on an internal medicine service. *Am J Med Qual*. 2013. Nov-Dec; 28 (6): 492-501.
- 181- Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct;122(4):662-8.
- 182- Gupta R, Anderson HR, Strachan DP et al. International trends in admissions and drug sales for asthma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Feb;10(2):138-45.
- 183- Alzibar JM, Tamayo-Uria I, De Castro V et al. Epidemiology of asthma exacerbations and their relation with environmental factors in the Basque Country. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jun;45(6):1099-108.
- 184- Adams RJ, Smith BJ, Ruffin RE et al. Factors associated with hospital admissions and repeat emergency department visits for adults with asthma. *Thorax* 2000 Jul; 55 (7): 566-73.

- 185- Rowe BH, Villa Roel C, Majumdar SR et al. Rates and correlates of relapse following ED discharge for acute asthma: a Canadian 20-site prospective cohort study. *Chest*. 2015 Jan; 147 (1): 140-9.
- 186- Salamzadeh J, Wong IC, Hosker HS et al. A Cox regression analysis of covariates for asthma hospital readmissions. *J Asthma*. 2003 Sep; 40 (6): 645-52.
- 187- Ash M, Brandt S. Disparities in asthma hospitalization in Massachusetts. *Am J Public Health* 2006 Feb; 96 (2): 358-62.
- 188- Chen Y, Stewart P, Dales R et al. Ecological measures of socioeconomic status and hospital readmissions for asthma among Canadian adults. *Respir Med*. 2004 May ; 98 (5): 446-53.
- 189- Delmas MC, Marguet C, Raheison C et al. Readmissions for asthma in France in 2002-2005. *Rev Mal Respir*. 2011 Nov; 28 (9): e115-22.
- 190- Correl PK, Xuan W, Williamson M et al. Reattendance at hospital for asthma in two Australian States, 2002-2003. *Respirology*. 2007 Mar;12 (2):220-6.
- 191- Scheinder JE, Lewis LM, Ferguson I et al. Repeated dyspnea score and percent FEV1 are modest predictors of hospitalization/ relapse in patients with acute asthma exacerbation. *Respir Med*. 2014 Sep; 108 (9): 1284-91.
- 192- Murase K, Tomii K, Chin K et al. The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: Changes in the need for intubation. *Respirology*. 2010 May;15(4):714-20.
- 193- Dhuper S, Maggiore D, Chung V et al. Profile of near-fatal asthma in an inner-city hospital. *Chest*. 2003 Nov;124(5):1880-4.
- 194- Plaza V, Serrano J, Picado C et al. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2002 May;19(5):846-52.
- 195- Gibbison B, Griggs K, Mukherjee M et al. Ten years of asthma admissions to adult critical care units in England and Wales. *BMJ Open*. 2013 Sep 19;3(9).
- 196- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Accessed 15 Aug 2014.
- 197- Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40 (5): 373-83.
- 198- http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_072007_1.pdf.

- 199- Dewan NA, Rafique S, Kanwar B et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest*. 2000 Mar;117(3):662-71.
- 200- Available at: http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/2D64FD6E-6A4E-41E2-B163-FDAA79ABE207/0/RI_Outbreak_Guidelines_March17_Final.pdf. Accessed April 18, 2015.
- 201- Bont J, Hak E, Hoes AW, et al. A prediction rule for elderly primary care patients with lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2007; 29:969–75.
- 202- Nathan RA, Meltzer EO et al. *Allergy Asthma Proc*. 2012 Jan-Feb;33(1):65-76.
- 203- Guittet L, Blaisdell CJ, Just J et al. Management of acute asthma exacerbations by general practitioners: a cross-sectional observational survey. *Br J Gen Pract*. 2004 Oct;54(507):759-64.
- 204- Teresa To, Jun Guan, et al. Quality of asthma care under different primary care models in Canada: a population-based study. *BMC Fam Pract*. 2015 Feb 14;16:19.
- 205- Ibrahim WH, Suleiman NN et al. The burden of adult asthma in a high GDP per capita country: the QASMA study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Jan;114(1):12-7.
- 206- Nieva G, Gual A, Mondon S et al. Evaluación de la intervención mínima en tabaquismo en el ámbito hospitalario. *Med Clin (Barc)*. 2007 May 19;128(19):730-2.
- 207- Aït-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Jan;10(1):104-9.
- 208- Rabe KF, Adachi M, Lai CK et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114(1):40-7.
- 209- Han P, Cole RP. Evolving differences in the presentation of severe asthma requiring intensive care unit admission. *Respiration* 2004;71: 458–62.
- 210- Gehlbach B, Kress JP, Kahn J, et al. Correlates of prolonged hospitalization in inner-city ICU patients receiving noninvasive and invasive positive pressure ventilation for status asthmaticus. *Chest* 2002;122: 1709–14.
- 211- van der Merwe L, de Klerk A, Kidd M, et al. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in a developing community. *Thorax* 2006;61:756–60.

- 212- García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004 Dec;59(12):1301-7.
- 213- Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J et al. Changes in the prevalence of asthma in the Spanish cohort of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol*. 2007 Aug;43(8):425-30.
- 214- Norbäck D, Lampa E, Engvall K et al. Asthma, allergy and eczema among adults in multifamily houses in Stockholm (3-HE study)--associations with building characteristics, home environment and energy use for heating. *PLoS One*. 2014 Dec 5;9(12):e112960. doi: 10.1371/journal.pone.0112960. eCollection 2014.
- 215- Schatz M, Clark S, Camargo CA Jr. Sex differences in the presentation and course of asthma hospitalizations. *Chest* 2006;129:50-55.
- 216- Mendonça EM, Algranti E, de Freitas JB, Rosa EA, dos Santos, Freire JA, de Paula Santos Ud U, Pinto J, Bussacos MA. Occupational asthma in the city of São Paulo, 1995-2000, with special reference to gender analysis. *Am J Ind Med* 2003;43:611-617.
- 217- Dimich-Ward H, Camp PG, Kennedy SM. Gender differences in respiratory symptoms--does occupation matter? *Environ Res* 2006;101:175-183.
- 218- Chen Y, Stewart P, Johansen H, McRae L, Taylor G. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J Clin Epidemiol* 2003;56:180-187.
- 219- Baibergenova A, Thabane L, Akhtar-Danesh N et al. Sex differences in hospital admissions from emergency departments in asthmatic adults: a population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 May;96(5):666-72.
- 220- Woods SE, Sorscher J, King J et al. Young adults admitted for asthma: does gender influence outcomes? *J Womens Health (Larchmt)*. 2003 Jun;12(5):481-5.
- 221- ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH et al. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Apr;163(5):1093-6.
- 222- Brzezińska-Pawłowska OE, Rydzewska AD, Łuczyńska M et al. Environmental factors affecting seasonality of ambulance emergency service visits for exacerbations of asthma and COPD. *J Asthma*. 2015 Sep 15:1-7.

- 223- Sandrock CE, Norris A. Infection in severe asthma exacerbations and critical asthma syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Feb;48(1):104-13.
- 224- Rodrigo GJ, Plaza V, Forns SB et al. Factors associated with mortality in patients hospitalized in Spain and Latin America for acute severe asthma in 1994, 1999, and 2004. *J Bras Pneumol*. 2008 Aug;34(8):546-51.
- 225- Krishnan V, Diette GB, Rand CS et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 15;174(6):633-8
- 226- Watson L, Turk F, James P et al. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007 Aug;101(8):1659-64
- 227- Bugalho de Almeida A, Covas A, Prates L et al. Asthma hospital admission and mortality in mainland Portugal 2000-2007. *Rev Port Pneumol*. 2009 May-Jun;15(3):367-83.
- 228- Singleton RJ, Holman RC, Cobb N, Curns AT, Paisano EL. Asthma hospitalizations among American Indian and Alaska Native people and for the general US population. *Chest* 2006;130:1554-1562.
- 229- Pascal L, Fuhrman C, Durif L, Nicolau J, Charpin D, Dujols P, Delmas MC. Trends in hospital admissions for asthma in France, 1998-2002. *Rev Mal Respir* 2007;24:581-590.
- 230- Banerji A, Clark S, Afilalo M, Blanda MP, Cydulka RK, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of acute asthma in younger versus older adults presenting to the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:48-55.
- 231- Soyiri IN, Reidpath DD, Sarran C. Asthma length of stay in hospitals in London 2001-2006: demographic, diagnostic and temporal factors. *PLoS One*. 2011;6(11):e27184. doi: 10.1371/journal.pone.0027184. Epub 2011 Nov 2.
- 232- Tsai CL, Lee WY, Hanania NA et al. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in the United States, 2006-2008. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1252-1258.
- 233- Song WJ, Cho SH. Challenges in the Management of Asthma in the Elderly. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 Sep;7(5):431-9.

- 234- Bellia V, Battaglia S, Catalano F et al. Aging and disability affect misdiagnosis of COPD in elderly asthmatics: the SARA study. *Chest*. 2003 Apr;123(4):1066-72.
- 235- Enright PL, McClelland RL, Newman AB et al. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest*. 1999 Sep;116(3):603-13.
- 236- Evers U, Jones SC, Caputi P et al. The asthma knowledge and perceptions of older Australian adults: implications for social marketing campaigns. *Patient Educ Couns*. 2013 Jun;91(3):392-9.
- 237- Cuttitta G, Cibella F, Bellia V et al. Changes in FVC during methacholine-induced bronchoconstriction in elderly patients with asthma: bronchial hyperresponsiveness and aging. *Chest*. 2001 Jun;119(6):1685-90.
- 238- Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):803-13.
- 239- Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):681-7.
- 240- Scichilone N, Messina M, Battaglia S et al. Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. *Eur Respir J*. 2005 Feb;25(2):364-75.
- 241- Mathur SK. Allergy and asthma in the elderly. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Oct;31(5):587-95.
- 242- Busse PJ, Mathur SK. Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):690-9.
- 243- Diamantea F, Kostikas K, Bartziokas K et al. Prediction of hospitalization stay in COPD exacerbations: the AECOPD-F score. *Respir Care*. 2014 Nov;59(11):1679-86
- 244- Davis P, Lay-Yee R, Fitzjohn J et al. Co-morbidity and health outcomes in three Auckland hospitals. *N Z Med J*. 2002 May 10;115(1153):211-5.
- 245- Melero Moreno C, López-Viña A, García-Salmones Martín M et al. Factores relacionados con el mayor porcentaje de ingresos por asma en mujeres. Estudio FRIAM. *Arch Bronconeumol*. 2012 Jul;48(7):234-9.

- 246- Griswold SK, Nordstrom CR, Clark S et al. Asthma exacerbations in North American adults: who are the "frequent fliers" in the emergency department? *Chest*. 2005 May;127(5):1579-86.
- 247- Rowe BH, Villa-Roel C, Sivilotti ML et al. Relapse after emergency department discharge for acute asthma. *Acad Emerg Med*. 2008 Aug;15(8):709-17.
- 248- Eisner MD, Katz PP, Yelin EH et al. Risk factors for hospitalization among adults with asthma: the influence of sociodemographic factors and asthma severity. *Respir Res*. 2001;2(1):53-60.
- 249- Schatz M, Meckley LM, Kim M et al. Asthma exacerbation rates in adults are unchanged over a 5-year period despite high-intensity therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Sep-Oct;2(5):570-4.
- 250- Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ et al. Change in asthma control over time: predictors and outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Jan-Feb;2(1):59-64.
- 251- Gold LS, Smith N, Allen-Ramey FC et al. Associations of patient outcomes with level of asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Oct;109(4):260-265.
- 252- Benbassat J, Taragin M. Hospital readmissions as a measure of quality of health care: advantages and limitations., *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1074-81.
- 253- Correll PK, Xuan W, Williamson M, Sundararajan V, Ringland C, Marks GB. Reattendance at hospital for asthma in two Australian states, 2000-2003. *Respirology*. 2007 Mar;12(2):220-6.
- 254- Schneider JE, Lewis LM, Ferguson I, House SL, Liu J, Matsuda K, et al. Repeated dyspnea score and percent FEV1 are modest predictors of hospitalization/relapse in patients with acute asthma exacerbation. *Respir Med*. 2014 Sep;108(9):1284-91.
- 255- Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE; TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med*. 2007 Mar;101(3):481-9.
- 256- von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Nov-Dec;2(6):759-67.

- 257- 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 Jan 1;179(1):19-24.
- 258- Lucini V, Ciracì R, Dugnani S, Pannacci M, Pisati F, Caronno A, et al. Antibiotics counteract the worsening of airway remodelling induced by infections in asthma. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 May;43(5):442-50.
- 259- Schatz M, Cook EF, Joshua A, Petitti D. Risk factors for asthma hospitalizations in a managed care organization: development of a clinical prediction rule. *Am J Manag Care*. 2003 Aug;9(8):538-47.
- 260- Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators--a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014 Feb;44(2):212-21.
- 261- Wells KE, Peterson EL, Ahmedani BK, Severson RK, Gleason-Comstock J, Williams LK. The relationship between combination inhaled corticosteroid and long-acting β -agonist use and severe asthma exacerbations in a diverse population. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1274-1279.
- 262- Ismaila AS, Risebrough N, Li C, Corriveau D, Hawkins N, FitzGerald JM et al. COST-effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination (Advair®) in uncontrolled asthma in Canada. *Respir Med*. 2014 Sep;108(9):1292-302.
- 263- www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm.
- 264- Jackson DJ, Trujillo-Torralbo MB, Del-Rosario J, Bartlett NW, Edwards MR, Mallia P, et al. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):497-500.
- 265- Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;128(6):1185-1191.
- 266- Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, et al. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804-9.

- 267- Kim MS, Cho YJ, Moon HB, et al. Factors for poor prognosis of nearfatal asthma after recovery from a life-threatening asthma attack. *Korean J Intern Med* 2008;23:170–5.
- 268- Murphy AC, Proeschal A, Brightling CE, et al. The relationship between clinical outcomes and medication adherence in difficult-to-control asthma. *Thorax* 2012;67:751–3.
- 269- Gupta D, Keogh B, Chung KF, et al. Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2004;8:R112–21.
- 270- Gonzalez-Barcala FJ, Aboal J, Valdes L, et al. Trends in adult asthma hospitalization: gender-age effect. *Multidiscip Respir Med* 2011;6:82–6.
- 271- Federman AD, Wolf MS, Sofianou A, et al. Asthma outcomes are poor among older adults with low health literacy. *J Asthma* 2014;51:162–7.
- 272- Sumino K, O’Brian K, Bartle B, et al. Coexisting chronic conditions associated with mortality and morbidity in adult patients with asthma. *J Asthma* 2014;51:306–14.
- 273- Stow PJ, Pilcher D, Wilson J, et al. Improved outcomes from acute severe asthma in Australian intensive care units (1996–2003). *Thorax* 2007;62:842–7.
- 274- Godfrey G, Pilcher D, Hilton A, et al. Treatment limitations at admission to intensive care units in Australia and New Zealand: prevalence, outcomes, and resource use. *Crit Care Med* 2012;40:2082–9.
- 275- Pai S, Boutin-Foster C, Mancuso CA, et al. “Looking out for each other”: a qualitative study on the role of social network interactions in asthma management among adult Latino patients presenting to an emergency department. *J Asthma* 2014;51:714–19.
- 276- Eisner MD, Yegin A, Trzaskoma B. Severity of asthma score predicts clinical outcomes in patients with moderate to severe persistent asthma. *Chest* 2012;141:58–65.
- 277- Press VG, Pappalardo AA, Conwell WD, et al. Interventions to improve outcomes for minority adults with asthma: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2012;27:1001–15.
- 278- McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology* 2011;16:900–11.
- 279- Canadian Institute for Health Information. CIHI data quality study of the 2005–2006 discharge abstract database. Ottawa, Ontario. 2009. https://secure.cihi.ca/free_products/DAD_DQ_study_2005_2006_August_2009_e.pdf.

8-AGRADECIMIENTOS



- A mis maestros y compañeros, especialmente al Dr Barcala por su apoyo constante.
- A mi madre, a Maria José y a mi familia por su cariño y paciencia.

