

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**  
**Características clínicas de pacientes mayores de 65 años**  
**diagnosticados de asma: calidad de vida, control de la enfermedad y**  
**evolución de la función pulmonar**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Alicia Enríquez Matas**

Directores

**Consuelo Fernández Rodríguez**  
**Jesús Fernández Crespo**  
**Ángel del Palacio Pérez Medel**

**Madrid, 2017**

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



***Características clínicas de pacientes mayores de 65 años diagnosticados de asma: Calidad de vida, control de la enfermedad y evolución de la función pulmonar.***

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Alicia Enríquez Matas

Bajo la dirección de los Doctores:

Consuelo Fernández Rodríguez

Jesús Fernández Crespo

Ángel del Palacio Pérez Medel

Madrid, 2015







## AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración inestimable de un numeroso grupo de personas a las que quiero agradecer su ayuda.

A la Dra. Consuelo Fernández, gracias por guiarme y supervisar este proyecto. Mi más sincero agradecimiento por su ayuda constante, su esfuerzo, su dedicación y la atención que en todo momento me ha ofrecido. Gracias por su amistad.

Al Dr. Jesús Fernández Crespo, por confiar en mí y ser tutor de esta tesis. Gracias por dedicarme su preciado tiempo.

Al Dr. Ángel del Palacio, por su colaboración para sacar adelante este proyecto, por su generosidad y entrega, en todo momento.

Quiero también recordar en estas líneas a todos los compañeros del Servicio de Alergología del Hospital Universitario 12 de Octubre que han contribuido de una u otra forma, al desarrollo de esta tesis. Gracias por su estímulo para seguir adelante con esta tarea y por su cariño.

A los médicos y enfermeras del Servicio de Alergia, los que actualmente forman parte del equipo y los que a lo largo de los años han pertenecido al mismo, compartiendo su dedicación y profesionalidad al servicio de los pacientes.

Gracias a la Unidad de Investigación del Hospital 12 Octubre, especialmente a la Dra. Eva de Andrés, por su ayuda inestimable, por su disponibilidad y por todo el tiempo que me ha dedicado de forma desinteresada.

A mi familia, por su apoyo y su cariño incondicional. A mis padres, por el ejemplo a seguir. A Rosa y Andrés, por cuidar a “mis niños” mientras sacaba adelante esta tesis. A Andrés e Iñigo, por todo el tiempo que les he robado.



## **ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS**

AEA: Asma en la edad avanzada

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ACT: Test de control de asma

ACOS: *Asthma Copd overlap syndrome*

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*

ATS: *American Thoracic Society*

AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*

CD 69: *Cluster of Differentiation 69* (proteína inducible en la superficie celular)

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

CVF: Capacidad vital forzada

DPI: *dry poder inhaler* (inhalador en polvo seco)

DT: desviación típica

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ECRHS: *European Community Respiratory Health Survey*

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). 2009: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).

GINA: *The Global Initiative for Asthma*

FCV: Capacidad vital forzada.

FEM: Flujo espiratorio máximo.

FE<sub>NO</sub>: Fracción exhalada de óxido nítrico.

FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

HLA-DR: *Human leukocyte antigen* Antígeno leucocitario humano

HTA: Hipertensión arterial

IMC: índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: inmunoglobulina E

IL: Interleucina

Linfocitos Th2: Linfocitos T Helper tipo 2

Linfocitos Th1: Linfocitos T Helper tipo 1

MDI: *Presurized metered dose inhaler*

MCR: MCR-ATS: Escala modificada del MRC (*Medical Research Council*)

PARs: *protease-activated receptors*

RANTES: *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*

RGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico

SAHOS: Síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño

SGRQ: *Saint George Respiratory Questionnaire*

TLR-2: *Toll like receptor* tipo 2

UCI: Unidad de cuidados intensivos

# ÍNDICE



1.- INTRODUCCIÓN .....	15
1.1.- Generalidades: Tercera Edad y Asma .....	17
1.2.- Definición de asma .....	19
1.3.- Epidemiología del asma en mayores de 65 años .....	19
1.4.- Importancia del problema .....	21
1.5.- Etiopatogenia .....	22
1.5.1.- Papel de la inflamación de la vía aérea .....	26
1.5.2.- Papel de la alergia .....	27
1.5.3.- Papel de la infección viral de vías aéreas .....	29
1.6.- Dificultades diagnósticas en el asma en adultos de edad avanzada .....	31
1.6.1. Cambios físicos propios del envejecimiento en el aparato respiratorio .....	31
1.6.2.-Infradiagnóstico e infratratamiento .....	33
1.6.3.-Presentación clínica .....	34
1.6.4.-Diagnóstico de asma: parámetros de función respiratoria .....	37
1.6.4.1. Flujo espiratorio máximo (FEM) .....	37
1.6.4.2. Espirometría .....	39
1.6.4.3.-Prueba broncodilatadora .....	42
1.6.4.4.-Medición de la hiperrespuesta bronquial .....	43
1.6.5.-Evaluación de la inflamación bronquial .....	45
1.6.6.- Respuesta alérgica en la edad avanzada .....	47
1.6.6.1.- Pruebas cutáneas .....	47
1.6.6.2.- Inmunoglobulinas IgE sérica total.....	48
1.6.7.- Diagnóstico diferencial .....	48
1.7.- Dificultades terapéuticas en el asma en adultos de edad avanzada .....	51
1.7.1.- Eficacia y efectos secundarios .....	53
1.7.1.1.- Broncodilatadores .....	53
1.7.1.2.- Corticoesteroides .....	55
1.7.1.3.- Teofilinas .....	57
1.7.1.4.-Modificadores de leucotienos .....	57
1.7.1.5.- Anti-IgE .....	58
1.7.1.6.- Dispositivos para tratamiento .....	58
1.7.2.- Adherencia al tratamiento .....	59

1.7.3.- .Comorbilidades .....	60
1.7.3.1.- Rinitis y rinosinusitis .....	62
1.7.3.2.- Disfunción de cuerdas vocales .....	63
1.7.3.3.- Reflujo gastroesofágico .....	63
1.7.3.4.- Obesidad .....	64
1.7.3.5.- Trastornos del sueño y apnea obstructiva del sueño .....	65
1.7.3.6.- Enfermedad cardiovascular .....	66
1.7.3.7.- Alteraciones psicológicas .....	66
1.8.- Monitorización del asma en adultos de edad avanzada .....	67
1.8.1.- Medidas estandarizadas de control de la enfermedad.....	68
1.8.2.- Calidad de vida relacionada con la salud .....	69
1.8.3.- Monitorización de la función pulmonar .....	72
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	77
2.1.- Hipótesis de trabajo .....	79
2.2.- Objetivos .....	79
<b>3. MÉTODOS</b> .....	81
3.1.- Diseño.....	83
3.2.- Sujetos del estudio.....	83
3.3.-Estimación del tamaño muestral .....	84
3.4.- Justificación del proceso de selección .....	84
3.5.- Variables .....	85
3.6.- Recogida y análisis de datos .....	102
3.7.- Limitaciones .....	104
<b>4.- RESULTADOS</b> .....	105
4.1.- Descripción de la muestra .....	107
4.1.1.- Características demográficas.....	107
4.1.2.-Edad de diagnóstico del asma y años de evolución de la enfermedad.....	107
4.1.3.-Hábito tabáquico .....	109
4.1.4.-Prueba realizada para el diagnóstico objetivo de asma .....	110
4.1.5.-Características clínicas.....	110
4.1.5.1 Sensibilización a alérgenos (Atopia).....	110
4.1.5.2.-Factores desencadenantes o agravantes del asma .....	112

4.1.6.- Gravedad del asma en el momento del diagnóstico .....	112
4.1.6.1.- Exacerbaciones: Ingresos y asistencias a urgencias .....	112
4.1.6.2.- Tratamiento farmacológico .....	113
4.1.6.3.- Función pulmonar en el momento del diagnóstico .....	114
4.1.6.4.- Clasificación de la gravedad en el momento del diagnóstico . .....	114
4.1.7.- Gravedad del asma en la actualidad y evolución .....	115
4.1.7.1.- Exacerbaciones: Ingresos y asistencias a urgencias .....	115
4.1.7.2.- Tratamiento farmacológico para el asma en la actualidad.....	115
4.1.7.3.- Gravedad del asma en la actualidad .....	116
4.1.7.4.- Función pulmonar en la actualidad.....	117
4.1.8.- Comorbilidades en el momento actual .....	119
4.1.9.- Adherencia al tratamiento y efectos secundarios .....	122
4.1.10.- Escala de disnea .....	124
4.1.11.- Control del asma (cuestionario ACT) .....	125
4.1.12.- Calidad de vida .....	125
4.2.- Factores asociados al control del asma.....	127
4.2.1.-Factores asociados al control del asma: análisis bivariante .....	127
4.2.2.-Factores asociados al control del asma estratificado por género .....	133
4.2.3.- Análisis multivariante de los factores asociados al control del asma .....	136
4.3.- Factores asociados a la calidad de vida .....	137
4.3.1.- Factores asociados a la calidad de vida: análisis bivariante.....	137
4.3.2.- Análisis multivariante de los factores asociados a la calidad de vida .....	139
4.4.- Evolución de la función pulmonar .....	146
4.4.1.- Evolución de la función pulmonar .....	146
4.4.2.-Variación anual de función pulmonar .....	147
4.4.3.-Factores asociados a la variación anual de función pulmonar .....	147
<b>5.- DISCUSIÓN .....</b>	<b>151</b>
5.1.- Características clínicas .....	153
5.1.1.- Comorbilidades .....	154
5.1.2.- Función pulmonar .....	155
5.1.3.- Atopia .....	156
5.1.4.- Gravedad del asma y tratamiento .....	157

5.2.- Control de la enfermedad .....	158
5.3.- Calidad de vida .....	167
5.4.- Disnea .....	169
5.5.- Evolución de la función pulmonar .....	170
6.- CONCLUSIONES .....	175
7.- BIBLIOGRAFÍA .....	179
8.- RESUMEN .....	195
9.- SUMMARY .....	203
10.- ANEXOS .....	211
10.1.- Anexo I: Hoja de recogida de datos .....	213
10.2- Anexo II: Test de control asma ACT.....	219
10.3. Anexo III: Cuestionario de calidad de vida AQLQ .....	221

# **1. INTRODUCCIÓN**



## **1.- INTRODUCCIÓN**

### **1.1.- GENERALIDADES: TERCERA EDAD Y ASMA**

En las sociedades industrializadas se ha establecido la edad de jubilación o retiro laboral en torno a los 65 años, y a partir de esta edad, se ha generalizado la terminología de “tercera edad”, como entrada social en la vejez o reconocimiento del rol del jubilado. La jubilación fue un invento que los franceses se atribuyen porque, en 1661, el ministro Colbert ideó un régimen de pensiones para los marinos de guerra. Más tarde, en 1776, en Estados Unidos se reconoció una pensión a los mutilados de la Guerra de la Independencia, a la que se unió en 1780 los beneficios por ancianidad para todos los militares retirados. En cualquier caso, la historia parece que se acuerda mucho más de Bismarck porque fue quien universalizó en 1889 el sistema de pensiones, instaurando el retiro inicialmente a los 70 años (posteriormente a los 65 años en 1916). Entonces la esperanza de vida en Alemania era de 37,7 años para los hombres y 41,4 años para las mujeres (Von Herbay A, 2013).

La barrera de los 65 años considerada como punto de partida de la tercera edad, fijada hace más de un siglo, no puede significar hoy lo que entonces, ni lo que significará dentro de unas décadas. En este sentido la ONU ha fragmentado las edades desde los 60 años, posibilitando estimaciones y previsiones más detalladas para las personas de edad avanzada de la mayoría de los países. De la misma manera, de acuerdo con la OMS (2005) las personas de 60 a 74 años son de edad avanzada, de 75 a 90 años son ancianas y mayores de 90 años son grandes viejos. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, la tercera edad puede considerarse funcionalmente a los 40 o 50 años.

A nivel nacional, en el Imsero, se entiende que la persona mayor lo es a partir de los 65 años, por ser la edad de jubilación estipulada.

Debido al aumento de la esperanza de vida y a la disminución de la tasa de fecundidad, la proporción de personas mayores de 60 años está aumentando más rápidamente que cualquier otro grupo de edad en casi todos los países. El envejecimiento de la población puede considerarse un éxito de las políticas de salud pública y el desarrollo socioeconómico, pero también constituye un reto para la sociedad, que debe adaptarse a ello para mejorar al máximo la salud y la capacidad funcional de las personas mayores, así como su participación social y su seguridad. La población mayor de 65 años no es una población homogénea; las

personas mayores pueden ser radicalmente diferentes unas de otras, aunque tengan una edad similar.

La aparición del asma a lo largo de la vida parece ser relativamente igual de frecuente en las distintas décadas (Enright PL y cols, 1994), aunque el asma de inicio en la edad adulta persiste a largo de la vida con mayor frecuencia que el asma infantil. El asma es frecuente en adultos mayores de 65 años y reduce sustancialmente la calidad de vida física y psíquica.

Desde hace cientos de años se sabe que el asma puede afectar a las personas mayores. En 1662, van Helmont describió el patrón estacional típico del asma en ancianos con reagudizaciones sobre todo en invierno frente a las reagudizaciones en verano.

El primer caso publicado de asma de inicio tardío en la edad avanzada se atribuye a Laennec, que intuye también la cronicidad del asma con la edad “Count H un hombre de constitución robusta y... ochenta y dos años de edad... ha presentado... ataques de asma y presenta habitualmente disnea. Desde la cincuentena había presentado tos leve, y por las mañanas expectoración ocasionalmente con esputos amarillentos” (Brewis, 1990).

En 1927, Rackemann publica el primer estudio de asma en adultos observando que la mayoría desarrollaron la enfermedad en la edad adulta (el 55%) y que rara vez eran atópicos.

El asma en adultos de edad avanzada (AEA) ha recibido poca atención por la comunidad científica hasta ahora si se compara con otros fenotipos de asma como el asma infantil, el asma ocupacional o el asma grave. Con frecuencia se excluyen incluso a propósito de los estudios y los ensayos clínicos por motivo de la edad o comorbilidades asociadas.

Presenta además una serie de dificultades diagnósticas y terapéuticas específicas que suelen llevar al infradiagnóstico y al infratratamiento.

## **1.2.- DEFINICIÓN DE ASMA**

El asma es una enfermedad respiratoria crónica, cuya definición es un tema aún no resuelto en su totalidad. En el momento actual la más aceptada es la formulada por el documento de consenso *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (GINA) y su adaptación española GEMA. De acuerdo con ambos documentos, la descripción del asma correspondería a una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por acción medicamentosa o espontáneamente.

## **1.3.- EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA EN MAYORES DE 65 AÑOS**

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas que constituye en la actualidad un importante problema de salud pública, debido a su prevalencia y a las preocupantes cifras de morbimortalidad (Plaza Moral V y cols, 2003). Se estima que esta enfermedad afecta hoy día a unos 300 millones de personas en todo el mundo.

En España se calcula que la prevalencia del asma oscila entre un 5,4% a 9,9% si el diagnóstico se basa únicamente en la presencia de síntomas indicativos o entre 1,0 a 2,4% si además existe confirmación de hiperreactividad bronquial, aunque existe una importante variabilidad geográfica (Urrutia I y cols, 2007).

En cualquier caso, estas cifras han ido en aumento en los años más recientes, al igual que ha sucedido en Europa Occidental, donde la prevalencia se ha duplicado en los últimos 10 años.

Diversos estudios en población europea y estadounidense muestran una prevalencia AEA (en mayores de 65 años) del 1,8 al 10,9% (Scichilone y cols, 2014). Dentro de los mayores de 65 años, el asma es más prevalente en mujeres que en hombres (Moorman J y cols, 2007; Pite H y cols, 2014).

La tasa de incidencia en adultos mayores de 65 años en EEUU es similar a la de otros grupos de edad, aproximadamente de 100/100.000 (Bauer BA y cols, 1997).

En nuestro país, según la Encuesta Nacional de Salud de 2006, la prevalencia de asma en mayores de 65 años fue de 6,9% (7,1 % en hombres y 6,7% en mujeres). En la Encuesta Nacional de Salud correspondiente a 2011-2012 la prevalencia era de 5,46 % (4,6% en hombres y 6,02% en mujeres) (Encuesta nacional de salud INE BASE).

En 2008, en nuestro país vecino, Portugal, la prevalencia de asma diagnosticada por un médico en población mayor de 65 años fue del 10,9% (Pite H y cols, 2014); siendo la prevalencia menor en hombres que en mujeres (9,6% vs 11,8%,  $p = 0,037$ ).

Contrariamente a lo que sucede con la prevalencia, la mortalidad ocasionada por la enfermedad se ha reducido significativamente en los últimos años, pasando la tasa de mortalidad en España de 9,36 por 100.000 habitantes en 1960 a 2,22 en 2005. Esta reducción ha sido mayor para los hombres que para las mujeres. Esta tendencia y las tasas son similares a las de la mayoría de los países que tienen estos datos disponibles (Sánchez-Bahillo M y cols, 2009). Según datos del INE, esta tasa de mortalidad en 2013 se ha reducido hasta 2,04 por 100.000 habitantes (siendo la tasa de mortalidad mayor en mujeres 3,23 que varones 0,82).

Sin embargo, la mortalidad aumenta al elevar la franja de edad analizada (de 0,084 en el grupo de 30 a 34 años a 1,349 en el grupo de 65 a 69 años y a 47,012 en el grupo de 90 a 94 años) tanto en hombres como en mujeres, pero siendo mucho mayor en mujeres que en hombres.; por ejemplo la tasa de mortalidad por asma en la franja de edad de los 75 a los 79 años es de 2,46 en hombres y de 10,35 por 100.000 en mujeres (INE).

Es decir, aunque en general las tasas de mortalidad han disminuido, más del 50% de las muertes por asma ocurren en mayores de 65 años, siendo las tasas de mortalidad por asma mayores en mujeres que en hombres (Moorman JE y cols, 2007).

El AEA se asocia a una mayor tasa de mortalidad aunque el asma *per se* no es un factor de riesgo independiente (Bellia V y cols, 2007) y al ajustar por edad el asma no se asociaba al aumento de mortalidad por cualquier causa (Tsai CL y cols, 2013).

Bellia V y cols, en 2007, recogieron las principales causas de muerte en pacientes con o sin asma en mayores de 65 años, siendo éstas en asmáticos, las enfermedades cardiovasculares (36,4% vs 21,3%), la enfermedad pulmonar no neoplásica (28,8% vs 5,4%) y las neoplasias (7,6% vs 22,6%)(Bellia V y cols, 2007).

Pero además de tener mayor mortalidad, tienen también mayor morbilidad ya que precisan más visitas a urgencias y son hospitalizados con mayor frecuencia que los pacientes jóvenes. (Moorman JE y cols, 2007; Tsai CL y cols, 2013). La causa es multifactorial, en parte porque tienen un mayor riesgo de sufrir comorbilidades como hipertensión arterial, cáncer, diabetes o enfermedad coronaria que son factores de riesgo para visitas a urgencias e ingresos por asma y por otra parte, los pacientes mayores con asma pueden tener enfermedades pulmonares co-existentes que empeoran el asma. Otro factor de riesgo es que con frecuencia están infratratados (Busse P y Kilaru K, 2009).

#### **1.4.- IMPORTANCIA DEL PROBLEMA**

Según datos del Boletín Informativo del Instituto Nacional de Estadística de Octubre de 2014, el porcentaje de población mayor de 65 años, que actualmente se sitúa en el 18,2% pasará a ser el 24,9% en 2029 y del 38,7% en 2064. En concreto, dentro de 15 años en España residirían 11,3 millones de personas mayores de 64 años, 2,9 millones más que en la actualidad (un 34,1%). Y esta cifra se incrementaría hasta 15,8 millones de personas (un 87,5% más) en 50 años.

La esperanza de vida también va a aumentar, de manera que una mujer que alcanzase la edad de 65 años en 2064 viviría en promedio otros 30,8 años más (27,4 en los hombres), frente a los 22,9 años de supervivencia actuales (19,0 para los hombres) ([www.ine.es/prensa/prensa.htm](http://www.ine.es/prensa/prensa.htm)).

Si la población mayor de 65 años en 2014 era de 8.465.220 habitantes y la prevalencia de asma en esta franja de edad era del 5,46% como hemos referido antes, nos encontramos con que en nuestro país puede haber casi medio millón de personas (462.000 pacientes) asmáticos de 65 años o más. Si las estimaciones de crecimiento de población se cumplen esta cifra irá en aumento en los próximos años.

El incremento de la prevalencia, junto con el aumento de la esperanza de vida, la mayor morbimortalidad de este grupo y la aparición de nuevas posibilidades terapéuticas hace prever un aumento del gasto sanitario y el impacto económico de esta enfermedad.

Uno de los estudios más recientes sobre el coste económico del asma en España, el estudio AsmaCost (Martínez-Moragón E y cols, 2009), sostiene que el coste anual medio para el

Sistema Nacional de Salud asciende a 1.533 € (sin incluir los gastos no sanitarios). Pero este coste es superior en los pacientes mayores de 65 años (2.079 €) y en el asma grave (2.635€).

En estudios previos en nuestro país, ya se había calculado que los costes directos del asma en mayores de 65 años eran el doble que adultos asmáticos menores de 65 años. Esta diferencia se debía fundamentalmente a que los costes de hospitalización eran hasta 3 veces mayores y a que los gastos en fármacos también eran superiores en los mayores. Otros costes, como los atribuibles a visitas a urgencias, visitas a especialistas, o pruebas diagnósticas eran similares en ambos grupos (Plaza V y cols, 2000).

Será por tanto fundamental tener en cuenta a los asmáticos mayores de 65 años y su tendencias en morbi-mortalidad para diseñar programas específicos de salud en el futuro.

### **1.5.- ETIOPATOGENIA**

Según la guía GEMA, dentro de la etiopatogenia del asma, el factor más importante es la inflamación de las vías respiratorias que se asocia a obstrucción e hiperrespuesta bronquial, causante de los síntomas. No obstante, la relación entre estos fenómenos no está bien establecida, al igual que sucede con la relación entre la intensidad de la inflamación y la gravedad del asma. El proceso inflamatorio es bastante consistente en todos los fenotipos de asma, aunque pueden existir ciertas diferencias entre pacientes y en distintos momentos evolutivos de la enfermedad.

El patrón de inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células *natural killer* (NK).

Los linfocitos T están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación

LTh1/Th2, con predominio del ambiente Th2. Los LT reguladores están disminuidos y los LT NK elevados.

Los mastocitos están aumentados, tanto en el epitelio como infiltrando el músculo liso de la pared, lo que se relaciona con el desarrollo de hiperrespuesta bronquial. Su activación da lugar a liberación de mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio. Producen citocinas que mantienen y promueven la inflamación.

Los eosinófilos están elevados en la vía aérea de la mayoría de los asmáticos y su número se relaciona con la gravedad. Están activados y su apoptosis inhibida. Contienen enzimas inflamatorias responsables del daño epitelial y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.

Los neutrófilos están elevados en la vía aérea de algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones, en caso de tabaquismo y en casos de asma relacionada con el trabajo.

Las células dendríticas son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de linfocitos Th2.

Los macrófagos pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar sus mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.

Las células estructurales de la vía aérea juegan un papel fundamental en la patogenia, no sólo como diana, sino como parte activa en el proceso inflamatorio y de reparación de la vía aérea. El epitelio bronquial está dañado, con pérdida de las células ciliadas y de células secretoras. El epitelio libera mediadores que fomentan la inflamación. Diferentes agentes contaminantes e infecciones por virus respiratorios pueden estimular su producción y dañar el epitelio. El proceso de reparación que sigue al daño epitelial suele ser anormal, aumentando las lesiones obstructivas que ocurren en asma.

Por su parte la musculatura lisa bronquial contribuye a la obstrucción por su hipertrofia, contracción y producción de mediadores proinflamatorios similares a los de las células epiteliales.

Las células endoteliales participan en el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos a la vía aérea mediante la expresión de moléculas de adhesión y los fibroblastos y miofibroblastos estimulados por mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, están implicados en la remodelación de la vía aérea.

A su vez los nervios colinérgicos de la vía aérea se pueden activar, causar broncoconstricción y secreción de moco. Los nervios sensoriales pueden causar síntomas como la tos y la opresión torácica y pueden liberar neuropéptidos inflamatorios.

Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas como quimiocinas, que

expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea; cistenileucotrienos, potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos; inmunoglobulina E (IgE) y citocinas, que dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y posiblemente determinan su gravedad. La inmunoglobulina E es el anticuerpo responsable de la activación de la reacción alérgica. Se une a la superficie celular mediante un receptor de alta afinidad presente en mastocitos, basófilos, células dendríticas y eosinófilos. Las citocinas más importantes son las derivadas de los LTh2: IL-5, promueve la activación del eosinófilo; IL-4, necesaria para la diferenciación de los LTh2; y IL-13, junto con la anterior es importante para la síntesis de la IgE.

Es frecuente constatar un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos e hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción, que se asocian con una pérdida progresiva de la función pulmonar que no se previene o no es del todo reversible mediante la terapia actual. Este fenómeno, conocido como “remodelación”, ocasiona que el paciente responda parcialmente al tratamiento.

La patogenia del AEA no está bien caracterizada. Existen muchas cuestiones aún no resueltas: ¿Es el asma la misma enfermedad en adultos mayores que en niños y adultos jóvenes? ¿Es el asma de inicio tardío (el que se inicia en edades medias o en adelante) diferente del asma de larga duración (iniciado en la niñez o juventud y que persiste hasta edades avanzadas)?

El asma en adultos mayores se suele dividir en 2 categorías o fenotipos (Hanania NA y cols, 2011; Enright PL y Barr RG, 2012): pacientes adultos cuyos síntomas comenzaron en la infancia o al inicio de la juventud y persisten desde entonces (*longstanding asthma*) o pacientes adultos que presentan por primera vez síntomas de asma en edades avanzadas, conocido en inglés como *late-onset asthma* y en los que es más difícil realizar el diagnóstico por la alta incidencia de EPOC y la amplia lista de diagnósticos diferenciales. En otras clasificaciones se tiene en cuenta además otra categoría que incluiría pacientes con asma en la infancia, que remite durante la adolescencia y reaparece en la edad adulta (Enright PL, 2012).

Una de las dificultades que vamos a encontrar al estudiar este tema es que en la literatura el término *late-onset asthma* se utiliza para referirse al asma que aparece después de la infancia o durante la edad adulta pero el límite de edad a partir del cual se considera no está

bien establecido y cada trabajo marca un límite de edad (> 40, > 55, > 60 o > 65 años) por lo que es difícil compararlos.

La mayoría de los asmáticos con edad avanzada comenzaron con la enfermedad en la edad media de la vida o posteriormente (Reed CE, 1999; Bauer BA y cols, 1997). En algunos estudios como en el Cardiovascular Health Study, se observó que la edad de instauración del asma se repartía de forma similar entre las distintas décadas (Moorman JE y cols, 2007).

En general, comparado con cohortes más jóvenes, el AEA tiene una mayor prevalencia, mayores tasas de hiperreactividad bronquial, una mayor gravedad y una menor prevalencia de atopia y se asocia a un mayor declive en la función pulmonar (de Nijs SB y cols, 2013). Es más frecuente en mujeres que en hombres (Reed CE, 2010). Además los síntomas son más difíciles de controlar con medicación, mayor resistencia a corticoesteroides y podrían responder mejor a antagonistas de receptores de leucotrienos (Hanania NA y cols, 2011).

Mientras que la sensibilización a alérgenos, la influencia ambiental o los factores genéticos son críticos en el desarrollo del asma en la infancia, su papel en el asma de aparición tardía (*late-onset asthma*) o la persistencia del asma durante la edad adulta no están tan claros (Busse P y Kilaru K, 2009).

Algunos estudios sugieren que el asma de larga duración tendría periodos libres de síntomas más cortos, más hospitalizaciones y visitas a urgencias y peor función pulmonar que aquellos que desarrollan síntomas a partir de los 65 años (Braman SS y cols, 1991), aunque otros autores no encuentran relación entre la duración de la enfermedad y la severidad de la enfermedad (Burrows B y cols, 1991). Además, los asmáticos de larga evolución tienden a tener mayor incidencia de trastornos atópicos, obstrucción al flujo aéreo más severa e irreversible o parcialmente reversible y mayor hiperinsuflación respecto a los pacientes que inician la enfermedad en edades avanzadas (Quadrelli SA y Roncoroni A, 2001).

Los pacientes que desarrollan asma después de los 40 años tienden a tener menos manifestaciones atópicas, mayor FEV<sub>1</sub> basal, y mayor respuesta broncodilatadora que los pacientes con asma de larga duración que debutaron a edad temprana (Quadrelli SA y Roncoroni A, 2001).

El curso del asma de instauración tardía parece ser similar al de larga evolución en términos de disfunción respiratoria con una pérdida gradual de la capacidad ventilatoria (Chotirmall SH y

cols, 2009). En estudios longitudinales en poblaciones asmáticas, se observa que tanto en el asma de inicio tardío como en el de larga evolución, la remisión del asma en mayores, es infrecuente, teniendo lugar en menos del 20% de los pacientes (Quadrelli SA y Ronconi A, 2001).

### **1.5.1.- Papel de la inflamación de la vía aérea**

El envejecimiento produce cambios en la inflamación de la vía aérea. La función de las células del sistema inmunológico disminuye con la edad, lo que se conoce como inmunosenescencia. El estudio del lavado broncoalveolar de sujetos sin antecedentes de atopia, enfermedades pulmonares o reflujo gastroesofágico muestra que con la edad aumentan los neutrófilos y los linfocitos T CD4+. Las células T también parecen estar más activadas con la edad avanzada con un aumento en la expresión de HLA-DR y CD69. El aumento de los neutrófilos con la edad también se ha observado en asmáticos mayores lo que podría contribuir a la mayor gravedad del asma en estos pacientes (Hanania NA y cols, 2011). No se conoce si la inmunosenescencia afecta a la producción de interleucinas y mediadores inflamatorios por parte de eosinófilos, neutrófilos y células T.

Mathur SK y cols. (2008), en un estudio con eosinófilos de sangre periférica detectaban que la función efectora de la degranulación y la producción de superóxido estaba disminuida en pacientes de 55-80 años frente al grupo de 20-40 años de edad. Nyenhuis SM y cols. (2010), encuentran una expresión basal de leucotrienos B4 en esputo menor en asmáticos mayores que en jóvenes a pesar de que los primeros presentan mayor número de neutrófilos.

Existen por tanto cambios asociados a la edad en la función de células inflamatorias consideradas patognomónicas del asma y que plantean la cuestión de si efectos adicionales de la inmunosenescencia son relevantes en la inflamación de la vía aérea en pacientes asmáticos. Los trabajos que estudian los cambios inflamatorios del vía aérea relacionados con la edad con modelos animales obtienen resultados contradictorios y además no representan adecuadamente el modelo humano de exposición crónica a alérgenos estacionales y exacerbaciones intermitentes. En estos modelos los animales son sensibilizados y provocados en la edad avanzada, al contrario que en humanos, los cuales pueden estar expuestos a los alérgenos durante décadas (Hanania NA y cols, 2011).

La inmunosenescencia afectaría en el asma por varios mecanismos: la inflamación basal de la vía aérea, la respuesta inflamatoria tras la exposición a alérgenos y la respuesta inflamatoria de la vía aérea en respuesta a patógenos respiratorios (Mathur SK, 2010).

### **1.5.2.- Papel de la alergia**

La atopía es un factor de riesgo reconocido en el desarrollo del asma en jóvenes. En niños y jóvenes adultos asmáticos se demuestra sensibilización a alérgenos en el 60-80 % de los casos, pero durante años se ha pensado que el asma del adulto mayor no tenía un componente atópico.

El papel de la atopía en la aparición del asma a lo largo de la edad adulta y más concretamente en adultos de edad avanzada es todavía poco claro. Parece que en mayores de 65 años, el papel de la atopía sería menos importante que en jóvenes, pero se presenta con más frecuencia que en controles.

La aparición de nuevos casos de asma a lo largo de la edad adulta se ha relacionado con la presencia de síntomas respiratorios previos, atopía, hábito tabáquico, índice de masa corporal (BMI), fiebre del heno/eccema y exposición ambiental. En el estudio European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (Antó JM y cols, 2010), la proporción de casos atribuibles a atopía variaba de 12% a 21%, pero el 60% de los nuevos casos aparecieron en no atópicos (Antó y cols, 2010). En estudios previos en adultos mayores se detectaba una fracción atribuible de un 8% en la aparición de nuevos casos de sibilancias (Sparrow D y cols, 1993).

Actualmente existe poca información del papel de la atopía en el AEA. Varios estudios han demostrado una disminución en la IgE total e IgE específica para alérgenos con la edad, sugiriendo que esto podría ser la causa de la disminución en los síntomas alérgicos (Hanania NA y cols, 2011). Además existe evidencia de la disminución en las pruebas cutáneas en *prick* para alérgenos en relación con la edad (Barbee RA y cols, 1987). Sin embargo, la relación entre los niveles de IgE total y enfermedad alérgica persiste en la edad avanzada, de forma que los sujetos con mayores niveles de IgE total tendrán con mayor probabilidad asma o rinitis (King MJ y cols, 2004).

Algunos trabajos han demostrado que en edades avanzadas puede encontrarse una elevación en la IgE total y en la IgE antígeno-específica; en algunos casos hasta en un 72%-75% de los pacientes con asma mayores recién diagnosticados (Busse P y Kilaru K, 2009; Huss K y cols, 2001) e incluso 88% (Smith AM y cols, 2012) aunque en otros trabajos la prevalencia de pruebas cutáneas positivas o IgE específica elevada frente al menos un alérgeno es muy variable, del 0% al 75% (Hanania NA y cols, 2011).

En el trabajo de Reed (1997), los pacientes de edad avanzada con asma tienen mayores niveles de resultados positivos en las pruebas alérgicas que la población general; pero cuando se tiene en cuenta la edad de instauración del asma, los asmáticos que iniciaron la enfermedad antes de los 41 años tienen una asociación mucho mayor con resultados positivos en las pruebas alérgicas que los asmáticos de inicio tardío (Reed CE, 1997; Hanania NA y cols, 2011).

En el Normative Aging Study, la sensibilización a epitelio de gato aumentaba el riesgo de nuevos casos de asma en hombres mayores (edad media 61 años) (Litonjua AA y cols, 1997). Estudios posteriores de esta cohorte detectaban que el asma en la edad avanzada se asociaba a una mayor sensibilización a cucarachas y ácaros del polvo (Rogers L y cols, 2002; King MJ y cols, 2004).

Tampoco está bien establecida la relación entre exposición a alérgenos y morbilidad en AEA. No existen estudios de exposición a alérgenos o test de provocación bronquial en adultos mayores; tampoco se conoce si los resultados de los *prick* test o IgE específica predicen la respuesta a la provocación nasal con ácaros del polvo (King MJ y cols, 2008). Los síntomas oculares y nasales tras la exposición a alérgenos disminuyen con la edad. En el estudio TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma), Slavin RG y cols (2006) examinan la historia natural del asma en mayores de 65 años comparándola con pacientes más jóvenes y encuentran que los pacientes mayores tienen niveles de IgE total menores, menor número de pruebas cutáneas (*skin prick test*) positivas y menos rinitis o dermatitis atópica concomitante (Slavin RG y cols, 2006).

En el Cardiovascular Health Study, los pacientes asmáticos mayores de 65 años reconocen la infección viral como el desencadenante más frecuente (58%) comparado con la alergia a animales (30%). Dos terceras partes refieren empeoramiento estacional y hasta el 60% referían rinitis alérgica estacional (Moorman JE y cols, 2007).

Por ejemplo, Huss K y cols, en 2001 no encuentran asociación entre la severidad del asma y la cantidad de alérgeno (ácaros del polvo, perro, gato y cucaracha) detectada en los hogares de pacientes asmáticos mayores de 65 años, aunque la sensibilización a alérgenos de cucaracha se ha asociado a asma más grave en pacientes mayores que viven el centro de las ciudades (Rogers L y cols, 2002).

En resumen, podría decirse que igual que sujetos jóvenes, se han identificado como factores de riesgo de asma en sujetos mayores, la sensibilización a alérgenos, IgE total y recuentos elevados de eosinófilos (Mathur SK, 2010) y la atopia podría ser importante en la patogénesis del asma en algunos pacientes mayores (Braman SS y Hanania NA, 2007). A pesar de esto, el asma no atópica (asma intrínseca) es mucho más frecuente en las personas mayores con asma, sobre todo en aquellos con asma de inicio tardío (Kay AB, 1996; Reed CE, 2011).

### **1.5.3.- Papel de la infección viral de vías respiratorias**

Las infecciones virales de las vías respiratorias altas y bajas, sobre todo por rinovirus y virus respiratorio sincitial, pueden predisponer al desarrollo de asma en pacientes jóvenes. Diferentes estudios sugieren que infecciones respiratorias por virus o por *Chlamydia pneumoniae* pueden jugar un papel más importante que la atopia en el AEA (Bauer BA y cols, 1997; Gern JE, 2004).

En la mayoría de los casos de asma de inicio en edades avanzadas los síntomas asmáticos aparecen de forma concomitante o inmediatamente tras una infección del tracto respiratorio superior (Bauer BA y cols, 1997).

Además, se estima que el 80% de las exacerbaciones de asma en el adulto están causadas por infecciones virales de la vía aérea superior (Nicholson KG y cols, 1993). En el Cardiovascular Health Study, los pacientes asmáticos mayores de 65 años reconocen la infección viral como el desencadenante más frecuente (58%) (Moorman JE y cols, 2007) y además, la inmunosenescencia podría contribuir a una mayor frecuencia de infecciones (Castle SC y cols, 2007).

Tabla 1: Posibles mecanismos del asma en la tercera edad (Hanania y cols, 2011).

	<i>Edad de debut</i>	<i>Papel de la genética</i>	<i>Infección</i>	<i>Atopia</i>	<i>Inflamación</i>	<i>Medio Ambiente</i>
Asma de larga duración	Infancia o adulto joven (<40 años)	Probable genes-medio ambiente	Virus: rinovirus y VRS	Probable	Th2 mediada, eosinofílica	Alérgenos, guarderías, colegios, exposición laboral
Asma de inicio tardío	Adultos (>40 años)	Probable epigenética	Virus: VRS, gripe, bacterias  (ej: <i>Chlamydia pneumoniae</i> ), superantígenos microbianos	Poco probable	Th1 o Th2 mediada, neutrofílico y/o eosinofílico, inmunidad innata, Th 17, proteasas	Exposición laboral, Humedades

## **1.6.- DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS EN EL ASMA EN ADULTOS DE EDAD AVANZADA.**

### **1.6.1.-Cambios físicos propios del envejecimiento en el aparato respiratorio**

El envejecimiento de la función pulmonar y de la función respiratoria ocurre, como en el conjunto de los demás sistemas, según procesos continuos e irreversibles.

En el pulmón estos procesos están caracterizados por una reducción funcional de la capacidad de reserva con el paso de los años. La velocidad de esta reducción varía de un individuo a otro y está influida por tres parámetros diferentes, cada uno de ellos con un peso variable en cada persona. El primero de estos parámetros parece ser el más importante, y es, la acción del simple paso del tiempo que provoca, de forma universal, cambios en todos los sistemas y todas las funciones de nuestro organismo. No obstante, estos cambios se dan a ritmos diferentes de un sujeto a otro y de un órgano a otro en un mismo sujeto.

El segundo parámetro que interviene con la edad y que influye en las modificaciones de la función pulmonar consiste en la patología previa y hay que tener en cuenta las secuelas adaptativas de procesos mórbidos anteriores (infecciones, traumatismos, cirugía).

El tercer y último parámetro consiste en el estilo de vida y el entorno del individuo: agentes contaminantes en el aire inspirado, tipo de profesión de riesgo, tabaquismo, malnutrición, obesidad, etc (Ribera Casado JM, 2005).

En el envejecimiento normal del aparato respiratorio se producen una serie de cambios fisiológicos (Ribera Casado JM, 2005). Las costillas y las vértebras sufren descalcificación y los cuerpos vertebrales pierden altura, lo cual unido a un aumento de la cifosis dorsal da lugar a un aumento de los diámetros anteroposterior y transversal del tórax, con la consiguiente repercusión en la capacidad del mismo. Disminuye la distensibilidad de la pared torácica y la caja torácica se vuelve más rígida, reduciéndose su movilidad a medida que la curvatura progresiva limita su flexibilidad. Esto hace que, con la edad, aumente la importancia de la respiración abdominal y diafragmática en relación con los sujetos jóvenes.

Los músculos respiratorios tienden a atrofiarse con el paso de la edad y pierden volumen y fuerza. Esta situación aumenta aún más la restricción de los movimientos respiratorios, contribuyendo así al declive gradual de la eficacia de la ventilación. Este factor es el primer responsable de la limitación de la función pulmonar en los sujetos mayores. No obstante, si no

hay malnutrición, la reducción de la masa muscular del diafragma con la edad no tiene efecto alguno. Las fibras musculares de los músculos respiratorios empiezan a disminuir hacia los 55 años.

Los pulmones del anciano disminuyen de tamaño (pesan un 20%) menos. Las vías aéreas principales aumentan ligeramente de tamaño pero sufren calcificaciones en las zonas cartilaginosas. Las vías aéreas pequeñas sufren una disminución de calibre, lo cual sumado a una disminución del número total de alvéolos por destrucción de los mismos (un 5% cada diez años, a partir de la edad de 30 años), da lugar a una disminución de la superficie de intercambio gaseoso efectiva. Al mismo tiempo, la pared alveolar se vuelve más delgada y contiene menos capilares para la llegada de la sangre. Estos cambios, unidos a la pérdida de elasticidad y de distensión, producen un aumento del tamaño de los alveolos llamada "ectasia alveolar" contribuyendo de esta forma a la reducción de la superficie del pulmón. De hecho es la pérdida de distensión alveolar lo que provoca una mayor sensibilidad a la caída del gasto aéreo, caída que es el principal factor de la alteración de la distribución del aire en los pulmones. Esta pérdida, unida a la de los capilares distales, facilita el desarrollo de enfisema en las personas mayores.

Existe una pérdida de la elasticidad pulmonar (compliance) debida a cambios importantes en las fibras elásticas y en el colágeno alveolar. Se considera éste el mayor cambio y más importante del sistema respiratorio con el envejecimiento.

En cuanto a los mecanismos de defensa del tracto respiratorio, se admite que se deterioran, ya que disminuye la efectividad del reflejo tusígeno, disminuye la cuantía y actividad de los cilios y se altera la composición de las secreciones bronquiales por disminución del número de glándulas mucosas aunque aumente su tamaño. Hay una menor producción de IgA por los conductos respiratorios y ello aumenta la incidencia de infecciones virales.

En cuanto a los cambios en parámetros funcionales, el avance de la edad no provoca cambios significativos en la capacidad pulmonar total (CPT) mientras que hay otros parámetros que sí pueden cambiar. El espacio muerto anatómico aumenta con la edad. La capacidad vital pulmonar (CVP), se reduce al envejecer, ya que el volumen de aire residual (VR) aumenta. El motivo de esta retención de aire es la pérdida de la flexibilidad torácica. Disminuye la capacidad vital forzada (FVC) en un 20%, disminuye el volumen espiratorio forzado en 1

segundo (FEV<sub>1</sub>) de 20 a 35 ml/año y el índice de Tiffeneau VEMS/CV disminuye (tiende a reducirse un 2% cada 10 años).

El FEV<sub>1</sub> y el FVC comienzan a declinar desde la mitad de la tercera década con una tasa aproximada de 30 ml/año en hombres y 25 ml/año en mujeres (Janssens JP y cols, 1999) pero puede aumentar a 60 ml/año después de los 70 años (Sharma G y Goodwin J, 2006). El volumen corriente disminuye de 500 cc en la juventud a 350 cc en la ancianidad. La capacidad de difusión disminuye y la diferencia alveolo-arterial de oxígeno, aumenta. Se ha constatado una reducción de un 0,3% anual en la presión arterial de oxígeno aunque los niveles de presión arterial de CO<sub>2</sub> arterial y pH del anciano no se alteran.

Aunque la respiración aumente de frecuencia en caso necesario, la relación ventilación – perfusión es menor en las personas mayores y, en consecuencia, también lo es el intercambio gaseoso. Esta respuesta inadecuada puede acentuarse en caso de alteración de la función cardíaca.

Las consecuencias perceptibles del envejecimiento respiratorio en las personas que tienen buena salud, son esencialmente, disnea y fatiga durante las actividades físicas agotadoras, incluso al realizar actividades de menor grado que en el pasado.

### **1.6.2.- Infradiagnóstico e infratratamiento**

A menudo la enfermedad asmática en esta población está infradiagnosticada e infratratada. Por ejemplo, Banerjee y cols, estudiaron un grupo de 199 pacientes mayores procedentes de hospitales o residencias de ancianos realizando mediciones del Pico Flujo Espiratorio (Peak-flow) y comprobaron que el 60% de los pacientes tenían una medida por debajo del 70% del predicho para su edad y talla. De éstos, el 67% tenía una mejoría  $\geq$  15% tras broncodilatadores. Sin embargo, sólo el 6% de los pacientes seguían un tratamiento activo para su patología respiratoria (Banerjee DK y cols, 1987).

Como parte de The Cardiovascular Health Study (Fried L y cols, 1991), 4.581 pacientes rellenaron un cuestionario para determinar prevalencia de asma y sibilancias; incluso al excluir a los fumadores y quienes tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, un 15% de la población tenía síntomas de asma y no habían sido evaluados previamente. Sólo el 40% de

los pacientes diagnosticados de asma tenían indicados inhaladores de rescate (albuterol) y sólo el 30% usaban corticoides inhalados (Enright PL y cols, 1999).

The Respiratory Health in the Elderly Study (Enright P y cols, 1999), que evaluaba síntomas respiratorios crónicos en mayores de 65 años, detectó 128 pacientes asmáticos por espirometría, de los cuáles sólo el 53% había sido diagnosticado previamente de asma en el pasado. Casi el 20% de estos pacientes habían sido diagnosticados de enfermedad obstructiva de la vía aérea y el 27% nunca había sido diagnosticado de patología alérgica.

En otros trabajos como el de Huss K y cols en 2001, más de tres cuartos de todos los participantes utilizaban  $\beta$ -2-agonistas regularmente o a demanda y alrededor de dos tercios usaban corticoides inhalados regularmente. Casi un 50% de los pacientes usaban  $\beta$ -2-agonistas de forma regular en lugar de a demanda como se recomienda. Smith AM y cols (2012), en un estudio con 77 asmáticos de al menos 60 años, detectaron que sólo el 53,3% habían seguido tratamiento con corticoides inhalados en el último mes.

Distintos factores pueden contribuir al infradiagnóstico y al infratratamiento; por un lado, muchos médicos tienen el convencimiento de que el asma es una enfermedad de la infancia y por otro lado, los síntomas de asma se asocian más frecuentemente a otras enfermedades más propias de edades avanzadas. Estos síntomas no son específicos y pueden estar ocasionados por otras enfermedades que simulan asma, y el diagnóstico diferencial será más amplio que en jóvenes (Hanania y cols, 2011).

### **1.6.3.-Presentación clínica**

Como se ha explicado previamente, las consecuencias perceptibles del envejecimiento respiratorio en las personas mayores sanas son, esencialmente, disnea y fatiga durante las actividades físicas, incluso al realizar actividades de menor grado que en el pasado. Pero quizá por la instauración progresiva de esta disnea de esfuerzo o por asumirla como un hecho normal del hacerse mayor, lo cierto, es que comparado con los pacientes más jóvenes, los mayores tienden a consultar tras años de síntomas y con una mayor obstrucción en la función pulmonar (Vergnenegre A y cols, 1992).

En general, los ancianos minimizan los síntomas respiratorios y se adaptan a estos síntomas gastando menos energía. Esta actitud es probablemente multifactorial por simple adaptación, negación, miedo a evaluación médica o diagnóstico de invalidez.

Pero además, parece que tienen una disminución en la sensación de disnea y broncoconstricción. El broncoespasmo inducido por metacolina se estudió en 34 pacientes ancianos y en 33 sujetos jóvenes, siendo la mitad de cada grupo asmáticos. Los pacientes mayores, tanto asmáticos como no asmáticos, tenían una percepción disminuida de la broncoconstricción al compararla con los pacientes jóvenes, a pesar de que no había diferencias en la obstrucción medida por la función pulmonar (Connolly MJ y cols, 1992). Cuttitta G y cols. (2001), también observan esta falta de percepción de la obstrucción tras la realización de test de metacolina. La combinación de la disminución en la percepción del estímulo respiratorio y los cambios en la fisiología pulmonar pueden contribuir a aumentar la morbi-mortalidad.

Los síntomas típicos de asma como disnea, opresión torácica, tos y sibilancias son similares tanto en pacientes jóvenes como en los mayores. Sin embargo, el diagnóstico diferencial es mucho más amplio.

La obtención de la historia clínica puede ser más difícil en pacientes mayores y además tienen una menor percepción de los síntomas por obstrucción de las vías aéreas por lo que será menos frecuente que refieran dichos síntomas. Es importante la recogida de antecedentes familiares y personales de enfermedades alérgicas previas como rinitis alérgica, eccema atópico, alergia a alimentos o medicamentos que podrían tener una mayor prevalencia en el asma del adulto mayor. A menudo fármacos del grupo de IECAS e incluso ARA-II pueden ser la causa de una tos crónica que simule asma. Una de cada tres personas de 70 años puede sufrir disnea, que puede deberse a una gran variedad de enfermedades (Tabla 2).

Dentro del diagnóstico diferencial del AEA hay tener en cuenta las siguientes patologías: anemia, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolismo pulmonar, arritmias cardíacas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía, neoplasia pulmonar, reflujo gastroesofágico, disfunción de cuerdas vocales, estenosis traqueal o goteo postnasal.

Tabla 2. Causas de disnea en el anciano (Yorgancıoğlu A y Şakar Coşkun A, 2012)

<i>Causas de disnea en el anciano:</i>	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Embolismo pulmonar
Enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca)	Disfunción de cuerdas vocales
Infecciones respiratorias	Tirotoxicosis
Reflujo gastroesofágico	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Tumores traqueobronquiales	Síndrome Churg-Strauss
Aspiración de cuerpo extraño o aspiración crónica	Hiperventilación
Bronquiectasias	Fármacos (Betabloqueantes, AINES, AAS, fármacos colinérgicos, IECA)
Obesidad	Síndromes geriátricos
Enfermedad pulmonar intersticial	

La EPOC se presenta con síntomas similares al asma pero casi siempre asociada al hábito tabáquico. La disfunción de cuerdas vocales, que es el cierre inapropiado de las cuerdas vocales durante la inspiración y/o espiración, puede aparecer sola o asociada a asma. La insuficiencia cardíaca congestiva puede presentarse con síntomas muy similares; los síntomas típicamente empeoran por la noche y son más intensos con el ejercicio físico, pero suele asociar derrame pleural, edema en miembros inferiores y alteraciones en la exploración cardiológica. La obstrucción mecánica de la vía aérea por un tumor o un cuerpo extraño puede parecer la obstrucción del asma (Mathur SK, 2010).

Para realizar un correcto diagnóstico diferencial, en una primera evaluación, además de la historia clínica y exploración física deberán solicitarse diferentes pruebas complementarias que nos acerquen al diagnóstico definitivo como hemograma (para descartar anemia o infección), radiografía de tórax, electrocardiograma, pruebas de funcionalismo pulmonar, endoscopia digestiva, etc (Busse P y Kilaru K, 2009).

Según la GEMA (Guía Española del manejo del Asma), el diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos característicos como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica. Estos son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, y están provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio...). Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia son aspectos importantes que hay que considerar. Ninguno de estos síntomas y signos son específicos de asma, de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba diagnóstica objetiva, habitualmente pruebas funcionales respiratorias. La exploración física puede ser normal, siendo las sibilancias el signo más característico, si bien no son específicas de asma e incluso pueden estar ausentes en las crisis graves.

#### **1.6.4.-Diagnóstico de asma: parámetros de función respiratoria.**

Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial. El diagnóstico del asma bronquial se basa en la demostración de obstrucción al flujo aéreo reversible de forma espontánea o tras tratamiento o la presencia de reactividad bronquial exagerada frente a diferentes estímulos, acompañado de una historia clínica sugerente y la demostración de un proceso de respuesta inmunoinflamatoria típica. Esta obstrucción reversible o bien la hiperreactividad bronquial de la vía aérea bronquial deben ser constatadas mediante un método objetivo como son los estudios de funcionalismo pulmonar.

A continuación vamos a repasar estos estudios de funcionalismo funcional y sus criterios de positividad según la GEMA 2009 así como las dificultades que podemos encontrar en la interpretación y realización de las mismas en el AEA.

##### **1.6.4.1.-Flujo espiratorio máximo (FEM)**

La variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos, es una característica típica del asma que se puede determinar con la medida diaria del flujo espiratorio máximo y se conoce como variabilidad.

El flujo espiratorio máximo es un índice (volumen/tiempo) que expresa el mayor flujo que se alcanza al realizar una maniobra de espiración forzada. Detecta el grado de obstrucción de las vías aéreas de gran calibre, guardando correlación con el volumen en espiración forzada en el primer minuto (FEV<sub>1</sub>). Se expresa en litros/minuto, litros/segundo o como porcentaje de su valor de referencia teóricos en relación con la talla, edad y sexo. La variabilidad se obtiene al comparar los valores de FEM obtenidos a primera hora de la mañana con los de la última hora de la tarde durante un periodo aproximado de dos semanas, calculando la diferencia en entre ambos, mediante la aplicación de la fórmula: Variabilidad diaria  $\Sigma$  (PEF máximo – PEF mínimo / PEF máximo + PEF mínimo / 2) / N° de días. Es diagnóstico de asma una variabilidad > 20% según la GEMA (Guía Española para el manejo del Asma, 2009). Sin embargo, esta prueba no sustituye a la espirometría como evaluación inicial y la sensibilidad es menor que la del FEV<sub>1</sub>.

La variabilidad del FEM siguiendo un ritmo circadiano, con valores máximos y mínimos en torno a las 4 p.m. y 4 a.m., respectivamente, es un hecho comprobado en todos los sujetos, y en el que se pueden implicar diversos mecanismos tales como hiperrespuesta inespecífica de la vía aérea y del tono parasimpático nocturno, aumento de los niveles de histamina y disminución del cortisol. Esta variabilidad está presente en todos los sujetos, pero en asmáticos está aumentada pudiendo llegar al 50%, muy por encima del 8% que es la cifra en torno a la que se sitúa en sujetos con función pulmonar normal. La cuantificación de la variabilidad permite además realizar una clasificación de la gravedad del asma: asma episódica o ocasional o frecuente (variabilidad < 20%), persistente moderada (variabilidad 20-30%) y persistente grave (variabilidad >30%).

Además de las limitaciones que puedan surgir por los errores al aplicar la técnica para la obtención del PEF con un dispositivo medidor de PEF (toser mientras se sopla, soplar incorrectamente, obstaculizar el desplazamiento del indicador con los dedos, etc), existen otras limitaciones derivadas del propio individuo ya que depende del esfuerzo, de la musculatura y de la colaboración lo que puede hacer que en personas mayores esta medida de estudio sea menos valorable.

Aunque algunos autores han detectado que en pacientes adultos mayores existe una mayor variabilidad en el ritmo circadiano, que se asocia de forma paralela a una mayor frecuencia y mayor grado de caída matutina, existiendo una mayor labilidad en la vía aérea (Bellia V y cols, 1997), en general la variabilidad en el PEF disminuye con la edad (Enright PL y cols, 1997)

debido en parte al incremento de la rigidez de la pared torácica, la debilidad muscular y la falta de coordinación (Lindner K y cols, 2007).

En general, se asume que es menos útil que en pacientes jóvenes por la peor coordinación y debilidad de la musculatura que podrían llevar a errores de lectura (Enright PL y cols, 2001) y no ha demostrado ser más ventajoso que la monitorización de los síntomas para la monitorización del control del AEA (Buist AS y cols, 2006).

#### **1.6.4.2.-Espirometría**

La espirometría es un test fisiológico que mide los volúmenes de aire exhalado en función del tiempo. Es la técnica de primera elección para el diagnóstico del asma, ya que permite diagnosticar la obstrucción bronquial y su reversibilidad, mediante la prueba broncodilatadora. Los principales datos a valorar en una espirometría son: Capacidad Vital Forzada (CVF) y el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). A partir del valor obtenido en cada paciente, se compara con el teórico para su edad, sexo, talla y peso, expresándolo en porcentaje del valor observado respecto del teórico; es decir, se divide el valor observado por el teórico y se multiplica por 100. Un valor del 100% implica que el parámetro observado es igual al teórico.

#### **FCV: Capacidad vital forzada**

Es el volumen de aire exhalado durante una espiración tan rápida y tan completa como sea posible, partiendo desde una situación de inspiración máxima.

No debe confundirse con la capacidad vital lenta (SVC) o, simplemente, capacidad vital (VC), ya que ésta se obtiene de una maniobra de espiración lenta, en la que se hace énfasis en que la espiración sea completa, pero no en la rapidez de la misma. En individuos normales, la VC y la FVC son prácticamente iguales.

#### **FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.**

Es el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Es una medida de flujo (pues relaciona un volumen con un tiempo), a pesar de que se exprese en litros o mililitros. Se expresa también como porcentaje del valor teórico de

referencia. Da una idea dinámica del estado de la vía aérea. Se considera normal cuando es igual o mayor al 80% del valor teórico de referencia.

El FEV<sub>1</sub> tiene la ventaja de ser muy reproducible cuando la maniobra se realiza bien, además de tener una escasa variación intraindividual, por lo que es uno de los parámetros más adecuados para seguir la evolución de los pacientes. En individuos sanos, el FEV<sub>1</sub> crece desde la infancia hasta alcanzar un máximo hacia los 25 años; a partir de ese momento, el FEV<sub>1</sub> decrece a razón de unos 25 ml cada año. Sin embargo, en algunos pacientes fumadores, el FEV<sub>1</sub> puede disminuir el doble anualmente.

### **Relación FEV<sub>1</sub>/FVC**

Es el porcentaje de la FVC que se espira durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Es un índice cuya disminución implica que existe obstrucción.

El FEV<sub>1</sub>/FVC se denomina en ocasiones, erróneamente, índice de Tiffeneau. El verdadero índice de Tiffeneau es la relación FEV<sub>1</sub>/VC, es decir, la relación entre el FEV<sub>1</sub> y la capacidad vital lenta, no la forzada. Tiffeneau describió este índice, incluso, usando la VC obtenida en inspiración (capacidad vital inspiratoria).

En un sujeto sano la FVC será equivalente a la VC, pero esto puede no ser así en un sujeto con obstrucción, debido al fenómeno de compresión dinámica de la vía aérea y la hiperinsuflación resultante, siendo entonces la FVC menor que la VC.

Casi todas las variables espirométricas presentan variaciones en función del sexo, la edad, la talla y el peso, además de otros factores como la raza. Por tanto, es muy difícil establecer un rango de normalidad para toda la población. La espirometría se interpreta en relación con el valor que debería presentar un individuo sano que fuera del mismo sexo que el paciente y tuviese las mismas características de talla, peso y edad. Para obtener esos valores teóricos se estudia una población de referencia (sujetos sanos no fumadores) y se elaboran ecuaciones de predicción, en las que el parámetro espirométrico es la variable dependiente, y el peso, la edad y la talla, las variables dependientes. De esta manera se obtiene una tabla de valores teóricos que sirven de referencia a los valores obtenidos en la espirometría de un paciente concreto.

Para la FVC y el FEV<sub>1</sub>, se considera que se trata de un valor normal cuando es igual o superior al 80% del valor teórico, y se considera patológico cuando es menor del 80%.

La relación FEV<sub>1</sub>/FVC varía con la edad, siendo mayor en sujetos jóvenes que en edades más avanzadas. En jóvenes se puede considerar normal por encima del 75%, mientras que en adultos ese límite se establece en el 70%. Datos del Cardiovascular Health Study sugieren que deberían considerarse normales valores de referencia del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC de 64% al 56% para individuos de 65 a 85 años respectivamente (Enright PL y cols, 1993).

Entre el 82 % y el 93 % de los pacientes mayores son capaces de realizar una maniobra correcta (Enright PL y cols, 1993; De Filippi F y cols, 2003; Beilla V y cols, 2004; Lehman S y cols, 2004), aunque pueden no obtenerse maniobras espirométricas aceptables, sobre todo en el subgrupo de pacientes con deterioro físico o cognitivo (Busse P y Kilaru K, 2009).

Debido a que los pacientes mayores pueden tener dificultades al realizar maniobras espiratorias forzadas, una alternativa sería obtener en su lugar una capacidad vital lenta (SVC) o, simplemente, capacidad vital (VC), ya que ésta se obtiene de una maniobra de espiración lenta, en la que se hace énfasis en que la espiración sea completa, pero no en la rapidez de la misma con lo que podría obtenerse un mayor volumen que en FVC (Chotirmall SH y cols, 2009).

En aquellos pacientes en los que sea imposible obtener una espirometría, se debería solicitar una pletismografía que no precisa esfuerzo espiratorio máximo, aunque su validez y viabilidad en adultos mayores no ha sido específicamente desarrollada. Otra alternativa es medir las resistencias de la vía aérea o impedancia mediante oscilometría de impulsos. Se ha utilizado en un grupo de pacientes ancianos con demencia moderada a severa observándose que no sólo podía objetivarse obstrucción sino también cuantificarla (Carvalhales-Netto N y cols, 1995).

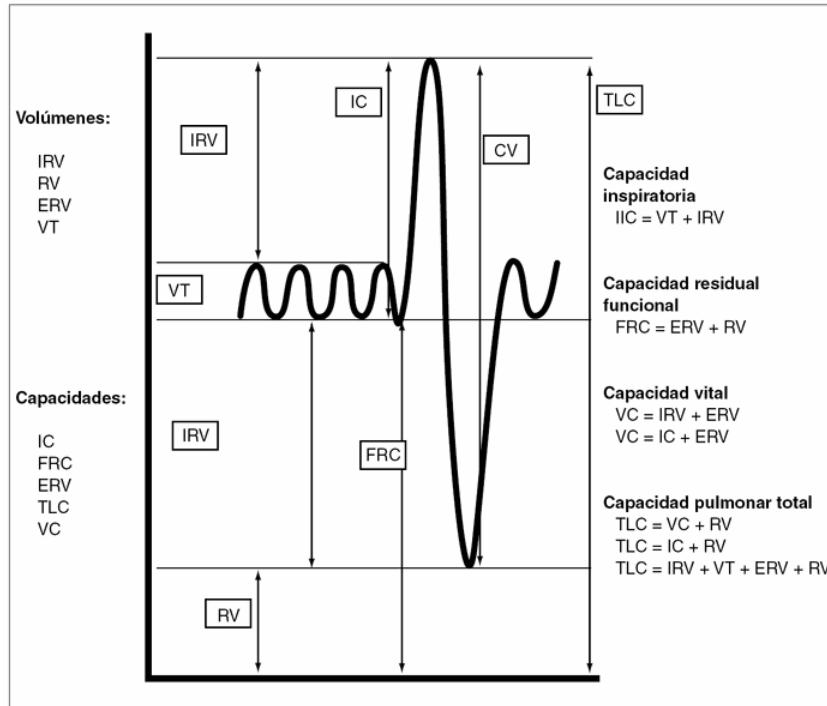


Figura 1: Volúmenes y capacidades pulmonares estáticos

#### 1.6.4.3.-Prueba broncodilatadora

Un valor de  $FEV_1/FVC$  menor de 0,7 ó  $FEV_1$  mayor 80% del teórico sugiere una enfermedad pulmonar obstructiva pero no distingue entre asma y EPOC. Cuando la espirometría muestre un patrón obstructivo será esencial realizar una prueba de broncodilatación para valorar la reversibilidad de dicha obstrucción. Para la prueba de broncodilatación se recomienda administrar cuatro inhalaciones sucesivas de 100 µg de salbutamol, o su equivalente, mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora y repetir la espirometría a los 15 minutos. Se considera respuesta positiva (o broncodilatación significativa) un aumento del  $FEV_1$  del 12% o superior y de 200 ml o más respecto al valor basal.

Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF) superior a 60 l/minuto o 20%. La reversibilidad también puede ser identificada por una mejoría del  $FEV_1$  o del PEF tras dos semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos (40 mg/día de prednisona o equivalente aunque en ancianos se recomiendan dosis menores que en

jóvenes, de 0,3-0,5 mg/kg (Busse P y Kilaru K, 2009) o 2-8 semanas de glucocorticoides inhalados (1.500-2.000 mg/día de fluticasona o equivalente)(GEMA).

Sin embargo, en los pacientes mayores, la respuesta broncodilatadora a agonistas  $\beta$ -adrenérgicos puede estar disminuida porque disminuye la afinidad por el receptor el  $\beta$ -adrenérgicos del músculo liso con la edad (Gupta P y O`Mahony MS, 2008) la función de las terminaciones nerviosas de los sistemas simpático y parasimpático puede estar disminuida, disminuyendo esta reversibilidad (Connolly MJ, 1993; Connolly MJ y cols, 1995). Sin embargo, la respuesta broncodilatadora a agentes colinérgicos no disminuye con la edad (Ullah MI, 1981) pudiendo utilizarse para la prueba broncodilatadora una combinación de salbutamol y bromuro de ipratropio inhalado, cuyo máximo efecto se obtendrá a los 30 minutos.

Por otro lado, la vía aérea de los asmáticos mayores puede haber desarrollado cambios permanentes como fibrosis, bronquiectasias, o inestabilidad traqueal que disminuyan dicha reversibilidad (Reed CE, 1999). El asma en edades avanzadas tiende a presentar una obstrucción persistente al flujo aéreo, limitada labilidad y reversibilidad sólo parcial (incluso en el de reciente comienzo en la edad avanzada) a pesar de tratamiento intensivo, incluidos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos (Braman y cols, 1991).

Debido a que los cambios estructurales de enfisema son mínimos en pacientes asmáticos mayores, excepto si han sido fumadores, se piensa que la causa de la obstrucción fija al flujo aéreo es la remodelación de la vía aérea (Hanania NA y cols, 2011). Antecedentes de tabaquismo y otras pruebas como el test de difusión, pueden ayudarnos a distinguir asma de obstrucción crónica al flujo aéreo, ya que la difusión pulmonar de monóxido de carbono estará disminuida por la destrucción de parénquima del enfisema, pero en ocasiones será difícil distinguir entre ambas patologías o pueden coexistir ambos trastornos.

#### **1.6.4.4.-Medición de la hiperrespuesta bronquial**

La identificación de una respuesta excesiva a un broncoconstrictor (hiperrespuesta bronquial) puede ser de ayuda en pacientes con sospecha clínica de asma y función pulmonar normal. Se pueden emplear agentes directos, como la metacolina o la histamina, o indirectos, como adenosina monofosfato, manitol o solución salina hipertónica. Éstos últimos muestran una mejor relación con la inflamación y una mayor sensibilidad al efecto de los glucocorticoides.

El análisis de la hiperrespuesta bronquial se realiza en términos de sensibilidad o umbral, determinando la dosis o concentración que produce una disminución del 20% en el FEV<sub>1</sub> con respecto al valor postdiluyente. La provocación bronquial tiene una elevada sensibilidad pero una especificidad limitada, por lo que es más útil para excluir que para confirmar el diagnóstico de asma. La hiperrespuesta bronquial también está presente en otras enfermedades como rinitis alérgica, EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística o insuficiencia cardíaca.

Aunque algunos médicos pueden ser reticentes a realizar test de metacolina a personas mayores, varios estudios han demostrado que son seguros y eficaces para el diagnóstico (Cuttia G y cols, 2001; Martin RJ y cols, 1997; Connolly MJ y cols, 1988). Por supuesto, como con cualquier otro paciente, el procedimiento debe ser realizado por personal cualificado y prestando especial atención a pacientes con FEV<sub>1</sub> menor 70%. No debería realizarse a pacientes con hipertensión arterial mal controlada, infarto de miocardio o accidente cardiovascular reciente.

También en esta prueba debemos tener en cuenta ciertas consideraciones. Generalmente se acepta que en personas mayores existe una mayor hiperreactividad bronquial aunque en algunos estudios se han obtenido datos contradictorios. Las personas mayores necesitan menores dosis de metacolina que los jóvenes para obtener el mismo grado de broncoconstricción, y muestran una peor respuesta broncodilatadora tras la inhalación de salbutamol tras una broncoconstricción inducida por metacolina (Connolly MJ y cols, 1991). Tienen además una menor percepción subjetiva de la broncoconstricción (Connolly MJ y cols, 1992). En pacientes jóvenes se considera hiperrespuesta bronquial la caída del 20% en FEV<sub>1</sub> con dosis inhaladas de metacolina entre 8 y 16 mg/mL mientras que se ha propuesto considerar 4mg/mL la dosis umbral en personas mayores por esta mayor hiperreactividad comparada con personas de mediana edad (Cuttia G y cols, 2001; Connolly MJ y cols, 1992).

Hardaker y cols, publicaron en un estudio en 2011 que existían diferencias en la patofisiología de la hiperreactividad bronquial entre jóvenes y mayores (> 50 años), de forma que en estos últimos, la hiperreactividad dependería fundamentalmente de la afectación de la pequeña vía aérea (Hardaker KM y cols, 2011).

La información sobre otros test de hiperreactividad bronquial en la población que nos atañe es muy limitada. El test de manitol ha demostrado ser eficaz y seguro en poblaciones no asmáticas que incluyen adultos de hasta 83 años (Brannan JD y cols, 2005).

Tabla 3: Potenciales barreras para realizar pruebas de función respiratoria en adultos mayores y principales dificultades para su interpretación clínica (Chotirmall SH y cols, 2009).

<i>Potenciales barreras para realizar pruebas de función respiratoria en adultos mayores</i>	<i>Principales dificultades para su interpretación clínica</i>
Incapacidad para realizar maniobras de espiración forzada aceptables	Cambios fisiológicos asociados a la edad (↓ capacidad vital, ↑ volumen residual, ↑ capacidad funcional residual)
Deterioro cognitivo (dificultades para seguir las instrucciones técnicas)	Valores de referencia FEV1 y FVC "extrapolados" sobreestimados
Falta de reversibilidad apreciable con beta-agonistas	Punto de corte estándar FEV1/FVC 70% que sobrediagnostica obstrucción
Fatiga y comorbilidades (ej cardiovascular, enfermedad tiroidea)	Remodelado de la vía aérea que contribuye a obstrucción fija de la vía aérea fácilmente confundida con EPOC
Déficit sensoriales (ej sordera, cataratas)	Coexistencia de síndromes de solapamiento o concurrencia de asma y EPOC
Coordinación deteriorada (ej Parkinson, Ictus)	
Problemas bucodentales (ej dentadura, úlceras)	

### 1.6.5.-Evaluación de la inflamación bronquial

El óxido nítrico (ON) es un gas generado por la acción de la oxido-nítrico sintetasa teniendo como sustrato molecular oxígeno y arginina. Su función es importante para la regulación vascular y el flujo sanguíneo, se piensa que a través de la relajación de la musculatura lisa vascular.

Posteriormente se ha descubierto que el óxido nítrico puede ser liberado por una variedad de células inflamatorias, incluido leucocitos polimorfonucleares, células mononucleares y eosinófilos. La fracción de óxido nítrico exhalado (FE<sub>NO</sub>) mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado y, aunque existe cierta discrepancia entre estudios, su límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb (GEMA) 25 a 50 ppb (ATS). Alcanza una elevada

sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV<sub>1</sub> reducido. Sin embargo, un valor normal de FE<sub>NO</sub> no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas.

Olin y cols, en 2006, tras examinar 2200 sujetos de 25 a 75 años, encontraban un aumento del óxido nítrico exhalado (FE<sub>NO</sub>) asociado con la edad avanzada.

Sin embargo, en la guía de práctica clínica de la ATS (American Thoracic Society) de 2011 sobre interpretación de niveles de óxido nítrico exhalado (FE<sub>NO</sub>) se reconoce que la edad en la infancia sí influye para establecer valores de referencia pero los datos son contradictorios en relación a la influencia de la edad en adultos, el sexo o la altura (Dweik R y cols, 2011).

Los cambios asociados a la edad con respecto al perfil inflamatorio del asma sugieren que el papel de la inflamación eosinofílica como responsable de la hiperreactividad bronquial podría ser menos importante al avanzar la edad. La inflamación neutrofílica aumenta en pacientes mayores con asma (Woodruff PG y cols, 2001) y la función de los eosinófilos cambia con la edad (Mathur SK y cols, 2008).

Así mismo, la relación entre inflamación e hiperreactividad bronquial entre jóvenes y adultos mayores también sería diferente. Hardaker y cols. (2011), encuentran asociación entre hiperreactividad e inflamación bronquial demostrada por FE<sub>NO</sub> elevado en jóvenes pero no en pacientes mayores de 50 años, quienes tenían valores de FE<sub>NO</sub> normales. Este hallazgo sugiere que la inflamación eosinofílica no sería determinante de este grupo fenopático.

Smith AM y cols. (2012), no encontraron diferencias significativas en la inflamación eosinofílica medida por FE<sub>NO</sub> entre los asmáticos y los controles, en 77 adultos mayores de 60 años. En este estudio, sólo 4 de 36 pacientes y 2 de 41 controles fueron incapaces de realizar la prueba.

Sin embargo, estudios histopatológicos en esputo, lavado broncoalveolar y biopsias de mucosa bronquial de pacientes ancianos con asma estable han confirmado la presencia de eosinofilia prominente y linfocitos T CD4<sup>+</sup> igual que en jóvenes con asma (Fabbri LM y cols, 2003). Los pacientes asmáticos mayores con evidencia de atopía presentan niveles de eosinófilos en la vía aérea comparables con sujetos más jóvenes (Mathur SK y cols, 2008). En asmáticos, la diferencia más importante en la distribución de la celularidad en la vía aérea en relación con el envejecimiento es un aumento en los neutrófilos con el consiguiente

disminución en macrófagos, que se observa también en sujetos mayores sin asma (Mathur SK y cols, 2008; Thomas RA y cols, 2004).

Se han comparado los hallazgos patológicos de sujetos jóvenes y ancianos fallecidos por ataques de asma (Bai TR y cols, 2000). Ambos tienen engrosamiento del músculo liso en la vía aérea comparado con controles; pero los pacientes ancianos con asma de mayor duración tienen un aumento en el grosor de la pared bronquial sobre todo por aumento en el área adventicial. Además se observa una mayor reducción *postmortem* en la luz de la vía aérea (lumen) aunque el contenido luminal y subepitelial de depósito de colágeno es similar en ambos. La presencia de un mayor grosor de la pared en pacientes mayores con asma apoya la idea de que el envejecimiento y la duración del asma resultan en remodelado, que ocasiona obstrucción fija o irreversible al flujo aéreo en esta población.

#### **1.6.6.-Respuesta alérgica en la edad avanzada**

##### **1.6.6.1.-Pruebas cutáneas**

Las pruebas de punción cutánea son las más utilizadas para demostrar una reacción alérgica inmediata mediada por IgE. Constituyen un instrumento de diagnóstico fundamental en el campo de la alergia. Se recomiendan porque existe un alto grado de correlación con los síntomas. Tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de alérgenos inhalantes (Demoly P y cols, 1998).

Las pruebas cutáneas pueden usarse en este grupo de edad para el diagnóstico de la alergia, sin embargo, el tamaño de las pruebas cutáneas suele ser menor en los pacientes ancianos. Se ha observado una disminución en la respuesta cutánea a histamina (media del tamaño de la pápula) en personas mayores de 50 años con un *plateau* después de los 60 años (Skassa-Brociek W y cols, 1987). Esto puede deberse a que la epidermis se atrofia con la edad, disminuyendo el número de capas celulares, la celularidad y el colágeno. Disminuyen los mastocitos cutáneos, las células dendríticas y la vascularización. En pacientes con una piel atrófica, las pruebas cutáneas pueden ser difíciles de interpretar. Además, el fotoenvejecimiento puede afectar a la funcionalidad de los mastocitos, por lo que podrían valorarse la realización de las pruebas cutáneas en piel no expuesta al sol, como la parte baja

de la espalda (King MJ y Lockey RF, 2003). Además, hay que tener en cuenta que ciertos fármacos como los antidresivos tricíclicos, van a interferir con los resultados de las pruebas.

Ante un resultado dudoso siempre puede solicitarse una determinación de IgE específica para alérgeno.

Existen evidencias de que el número total de sensibilizaciones a alérgenos disminuye con la edad y que la respuesta en *prick test* a alérgenos declina con la edad avanzada (Barbee RA y cols, 1987).

Como hemos dicho previamente en algunos trabajos se encuentra un elevado porcentaje de positividad en asmáticos mayores Huss K y cols, (2001), detectan hasta un 74% de positividad para al menos un alérgeno, siendo el epitelio de gato la positividad más frecuente (33,8%). Smith AM y cols. (2012), en mayores de 60 años, encuentra que el 88,99% tenían al menos una sensibilización a aeroalérgenos, especialmente a hongos, perro y ácaros del polvo doméstico, frente al 51% de los controles ( $p < 0,05$ ).

#### **1.6.6.2.-Inmunoglobulina IgE sérica total**

Algunos estudios demuestran un declive de la IgE sérica total relacionado con la edad tanto en sujetos alérgicos como en no alérgicos (Mathur SK, 2010), aunque otros autores sostienen que, incluso en casos de asma intrínseca la IgE total está elevada siempre en al asma de inicio tardío (Reed CE, 2010).

#### **1.6.7.- Diagnóstico diferencial**

El principal diagnóstico diferencial será con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Para su diagnóstico es preciso confirmar la existencia de una obstrucción fija al flujo aéreo mediante una espirometría que muestre un cociente postbroncodilatador  $FEV_1/FVC < 0,7$ . Sin embargo, el 85% de pacientes con EPOC relacionado con el tabaco pueden tener reversibilidad en la prueba de broncodilatación en algún momento al hacer pruebas seriadas (Hanania NA y cols, 2011).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso inflamatorio crónico causado por la inhalación de gases nocivos que contienen materia particulada en suspensión. Las características de la EPOC son obstrucción progresiva y parcialmente reversible de las vías respiratorias, hiperinsuflación pulmonar, manifestaciones sistémicas y exacerbaciones con frecuencia y gravedad crecientes (Pauwels R, 2001).

Di Lorenzo y cols. (2008), comparan asmáticos mayores con una obstrucción fija al flujo aéreo y pacientes con EPOC, observando que los pacientes asmáticos tenían elevados los eosinófilos y los niveles de proteína catiónica de eosinófilos (ECP) en suero y en esputo de forma significativa. Los asmáticos tenían también una mayor capacidad de difusión y mayor reversibilidad a esteroides tras 14 días de tratamiento mientras que la reversibilidad a salbutamol era similar (Di Lorenzo G y cols, 2008). La pérdida de función pulmonar anual medida por pérdida FEV<sub>1</sub> en EPOC será mucho mayor que en asma (70 ml frente a 5 ml) (Yorgancıoğlu A y Şakar Coşkun A, 2012).

Los sujetos con asma tendrán con más frecuencia sensibilización a alérgenos, mayor capacidad en difusión de monóxido de carbono (DLCO), mayor incremento en FEV<sub>1</sub> tras broncodilatador o corticoesteroides, y más eosinofilia en sangre periférica, lavado broncoalveolar y esputo. Sin embargo, con frecuencia podemos encontrar un síndrome de solapamiento con características de ambas enfermedades coexistentes en el mismo paciente (Mathur SK, 2010).

#### **ACOS (síndrome de solapamiento asma y EPOC).**

Según la GINA 2014, el síndrome de solapamiento asma y EPOC (ACOS) se caracteriza por una limitación persistente del flujo aéreo con varias características que generalmente se asocian al asma y varias que generalmente se asocian a EPOC, de forma que la edad de inicio generalmente es mayor de 40 años, los síntomas respiratorios incluida la disnea son persistentes pero la variabilidad puede ser prominente; con frecuencia hay antecedentes de asma, alergia o antecedentes de exposición a gases y partículas nocivas; los síntomas son reducidos de manera parcial pero significativa con el tratamiento; la progresión es habitual y las necesidades de tratamiento son elevadas; las exacerbaciones pueden ser más frecuentes que la EPOC pero se reducen con el tratamiento; las comorbilidades pueden contribuir a producir el deterioro; y la inflamación de las vías aéreas se caracteriza por la presencia de eosinófilos y/o neutrófilos en el esputo. En cuanto a la función pulmonar en el ACOS, la limitación al flujo aéreo puede no ser completamente reversible, pero a menudo con una

variabilidad previa o actual, y suele existir una limitación persistente del flujo aéreo en periodos asintomáticos. Para el diagnóstico, debe existir un índice  $FEV_1/FVC$  postbroncodilatador menor 0,7, pudiendo existir un  $FEV_1$  mayor o igual a 80% (ACOS leve), o  $FEV_1$  menor del 80% del valor predicho, con aumento post-broncodilatación mayor o igual 12% y 200 ml (limitación reversible al flujo aéreo) o mayor 12% y 400 ml respecto al valor basal (reversibilidad notable). El porcentaje de pacientes con manifestaciones tanto de asma como de EPOC no está claro pero se han descrito tasas de prevalencia entre el 15% y el 55% con diferencias en función del sexo y la edad (GINA 2014).

La presencia concomitante de asma y EPOC es relevante, dada la tasa de fenotipo de superposición de 30-60% descrita en sujetos ancianos. La coexistencia de asma y EPOC, afecta negativamente al control de asma y a la respuesta al tratamiento (Milanesse M y cols, 2014; Scichilone N y cols, 2014). En el estudio de Oraka y cols. (2012), que incluye a más de 54000 pacientes mayores de 65, estimaron una prevalencia de asma actual en el periodo 2001-2010 de 7%, mientras que la prevalencia de asma en algún momento a lo largo de la vida fue de 9,9%, la EPOC 9,7% y la de asma y EPOC concomitante del 3%. Además según aumentaba la edad era más frecuente la EPOC y menos frecuente el asma (Oraka E y cols, 2012).

## 1.7.- DIFICULTADES TERAPÉUTICAS EN EL ASMA EN ADULTOS DE EDAD AVANZADA

El objetivo del tratamiento del asma es reducir la frecuencia y severidad de los síntomas y exacerbaciones, manteniendo niveles normales de actividad y una óptima función pulmonar y reducir su mortalidad.

Existen varias dificultades en el tratamiento de los asmáticos mayores. Como ya se ha comentado previamente, estos pacientes tienen una menor percepción de los síntomas de asma que los pacientes más jóvenes y esta tolerancia y falta de reconocimiento de los síntomas puede contribuir a aumentar la morbilidad (Connolly MJ y cols, 1992; Ekici M y cols, 2001) por lo que la respuesta al tratamiento debe monitorizarse no sólo por los síntomas sino también con medidas objetivas de función pulmonar (deShazo RD y Stupka JE, 2009).

Sin embargo, otros autores no constatan esta falta de percepción. Por ejemplo, en el estudio de Ekici y cols. (2008), utilizando escalas para medir la disnea, observaron que durante exacerbaciones de igual gravedad, los mayores (> 60 años) percibían síntomas más intensos que los asmáticos jóvenes (< 60 años) (Ekici M y cols, 2008).

Los pacientes mayores de 55 años o mayores de 65 años son excluidos habitualmente de los ensayos clínicos con fármacos para tratar el asma por la edad o por su mayor comorbilidad, por lo cual el tratamiento del asma basado en la evidencia para este subgrupo no está bien establecido. No existen actualmente guías de tratamiento específico para pacientes asmáticos de edad avanzada; en las guías de tratamiento como las guías americanas The National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report: Considerations for Diagnosing and Managing Asthma in the Elderly 1996 y su revisión en posterior NHLBI 2007 (Expert panel Report 3) se añade un apartado de consideraciones especiales para el tratamiento en asmáticos ancianos. Una actualización posterior de este apartado se publicó en 2010 por Reed (Reed CE, 2010). En las guías españolas del tratamiento del asma (GEMA 2009 y GEMA 4.0) no se contempla un apartado especial para estos pacientes. Las recomendaciones son las mismas que para pacientes jóvenes, con la salvedad de que se reconoce la posible utilización de los anticolinérgicos y se advierte de los posibles efectos secundarios del tratamiento así como posibles efectos indeseables sobre el asma de tratamientos utilizados en otras comorbilidades como los betabloqueantes (Mathur MK, 2010; Expert Panel Report 3, 2007). Además estos pacientes pueden tener dificultades mecánicas al

utilizar los dispositivos de inhalación que conllevan problemas en el depósito efectivo del fármaco (Mathur SK, 2010).

La piedra angular del tratamiento es el mismo que el resto de edades. El tratamiento con corticoides inhalados para el mantenimiento y las exacerbaciones y los  $\beta$ -agonistas y anticolinérgicos como tratamiento de rescate. Algunos autores refieren que la dosis de medicación para mantener la normalidad a menudo es más alta (Braman SS, 1993).

El tratamiento farmacológico debe ajustarse según el nivel de control del paciente, sin olvidar las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad y el coste de las distintas alternativas, teniendo en cuenta la satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado. Las guías de tratamiento de asma recogen diferentes escalones de tratamiento según la gravedad y control de la enfermedad.

Pueden producirse exacerbaciones asmáticas por exposición ambiental a aeroalérgenos, irritantes (humo del tabaco, aerosoles y pinturas), olores fuertes (perfumes) como en todas las edades, pero los virus respiratorios y las interacciones farmacológicas tienen una mayor relevancia clínica en los ancianos. Tienen una mayor probabilidad de presentar comorbilidades y polifarmacia (Melani AS 2013). Se considera polifarmacia cuando se sigue tratamiento con 3 o más fármacos; pero incluso la polifarmacia mayor (5 o más fármacos) está presente en uno de cada tres pacientes mayores de 65 años que reciben tratamiento antiasmático (Bjerrum L y cols, 1998). Fármacos como AAS, AINES, IECA o betabloqueantes son frecuentemente usados en personas mayores. Es necesario revisar toda la medicación de estos pacientes (Hanania NA y cols, 2011). Aunque los aeroalérgenos son menos importantes que en pacientes jóvenes a la hora de desencadenar exacerbaciones, en aquellos pacientes en los que se demuestre sensibilización a alérgenos, podrían ser útiles medidas de evitación de exposición.

Así mismo son importantes medidas de educación y control ambiental de otros posibles desencadenantes. Se recomienda vacunación antigripal anual y antineumococo (Braman SS, 2007).

## **1.7.1.-Eficacia y efectos secundarios**

### **1.7.1.1.-Broncodilatadores**

Los fármacos  $\beta_2$ -agonistas de acción corta (salbutamol, terbutalina) son el tratamiento de elección en el tratamiento de rescate del asma en personas mayores. La eficacia de los  $\beta_2$ -agonistas en pacientes mayores con EPOC y asma está bien establecida, aunque algunos estudios sugieren que la respuesta disminuiría con la edad (Newnham DM, 2001).

Aunque algunos estudios revelan que los pacientes ancianos responden menos tras el tratamiento con albuterol en urgencias y con mayor frecuencia tienen que ser ingresados (Banerji A y cols, 2006), otros autores han comparado la respuesta al tratamiento antiinflamatorio (esteroides y broncodilatadores) durante las exacerbaciones en pacientes jóvenes y ancianos sin encontrar diferencias en la mejoría de la obstrucción bronquial entre ambos grupos (Petheram I y cols, 1982; Bellia V y cols, 1998; Ekici M y cols, 2008), aunque el grado de mejoría va a depender de la severidad de la obstrucción basal (Bellia V y cols, 1998).

Entre los efectos secundarios tras su nebulización, son frecuentes el temblor, la taquicardia y las palpitaciones, mediados por el efecto agonista sobre los receptores  $\beta$  no específicos tras la absorción sistémica de fármaco y que es dosis dependiente (Chotirmall SH y cols, 2009).

El temblor puede aparecer hasta en un 6% de pacientes tratados con salmeterol 100 microgramos dos veces al día (Sovani MP y cols, 2004). En población anciana con parkinsonismo coexistente o temblor esencial, el temblor inducido por  $\beta$ -agonistas puede resultar en infradiagnóstico o infra o sobretratamiento, y puede afectar al desarrollo de las actividades cotidianas (Gupta P y O'Mahony MS, 2008).

Dentro de los efectos cardíacos, por el efecto ionotrópico y cronotrópico, pueden producir arritmias (ventricular y supraventricular), empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y empeoramiento de la isquemia miocárdica (Gupta P y O'Mahony MS, 2008).

Además los  $\beta_2$ -agonistas producen un flujo de potasio intravascular a las células produciendo hipokalemia, con más frecuencia en pacientes en tratamiento con insulina, diuréticos, teofilinas o pobre estado nutricional (Chotirmall SH y cols, 2009; Busse P y Kilaru K, 2009). Se pueden observar cambios en el ECG como alargamiento del intervalo QT, aplanamiento de

ondas T, aumento de la amplitud de QRS, taquicardias y arritmias (Gupta P y O`Mahony MS, 2008).

Pueden producir una broncoconstricción paradójica transitoria, pero que puede ser severa, puede producirse tolerancia a largo plazo, aumentar las exacerbaciones y en algunos casos se han descrito muerte súbita (Gupta P y O`Mahony MS, 2008). Aunque se creía que podría haber una mayor mortalidad cardiovascular atribuible al uso de  $\beta_2$ -agonistas, el estudio TORCH no demostró tal aumento (Calverley PMA y cols, 2007).

El uso de corticoides orales o inhalados en pacientes ancianos puede aumentar el riesgo de efectos secundarios a  $\beta_2$ -agonistas inhalados ya que pueden regular al alza los  $\beta_2$ -adrenorreceptores (Newnham DM, 2001). Sin embargo, los  $\beta_2$ -agonistas de acción larga no deben usarse como monoterapia en el asma, sino que deben asociarse siempre a corticoides inhalados (Busse P y Kilaru K, 2009).

Los anticolinérgicos inhalados, como el bromuro de ipratropio y el tiotropio, tienen un excelente perfil de seguridad en ancianos. Los anticolinérgicos, aunque tienen una menor capacidad broncodilatadora, podrían usarse como terapia de rescate en aquellos pacientes mayores que no mejoran con  $\beta$ -agonistas (su respuesta broncodilatadora varía menos con la edad) o no los toleran por efectos secundarios. La eficacia de los anticolinérgicos inhalados en EPOC y asma estable en pacientes mayores junto con la relativa falta de efectos secundarios sugieren que deberían usarse siempre que se contemple tratamiento nebulizado. Generalmente, los anticolinérgicos inhalados tienen un buen perfil de seguridad, aunque en pacientes mayores se ha podido observar frecuentemente sequedad de boca y ocasionalmente efectos sedativos y deterioro cognitivo.

Aunque se sugería que el uso de bromuro de ipratropio en asmáticos ancianos podría aumentar ligeramente la mortalidad, los investigadores consideraron el hallazgo secundario a que esos pacientes tenían un asma más severo que aquellos que no recibían tratamiento con bromuro de ipratropio (Sin DD y Tu JV, 2000).

Pueden producir también broncoconstricción paradójica, transitoria, pero que puede ser severa. La tolerancia no se ha documentado (Gupta P y O`Mahony MS, 2008).

Estarían contraindicados en pacientes con glaucoma y en varones con alteraciones urinarias. (Chotirmall SH y cols, 2009). En pacientes con glaucoma con ángulo normal, cuando se

administran hasta 4 veces la dosis recomendada para obstrucción de la vía aérea, no se observan diferencias significativas en la presión intraocular, diámetro pupilar o acomodación respecto a pacientes con presión ocular normal (Kalra L y cols, 1988). En pacientes con glaucoma se recomienda administrar con cámaras espaciadoras para limitar su depósito en los ojos (Newnham DM, 2001), ya que el contacto directo produce dilatación pupilar y visión borrosa y puede precipitar el glaucoma.

#### **1.7.1.2.-Corticoesteroides**

Los corticoesteroides se han usado en el tratamiento agudo del asma desde hace muchos años, así como en el asma severa y exacerbaciones graves. Como a otras edades los glucocorticoides inhalados son la piedra angular en el tratamiento de mantenimiento del asma y son generalmente bien tolerados, aunque algunos efectos secundarios similares a los de los corticoides orales pueden observarse en pacientes que requieren altas dosis por periodos prolongados.

A pesar de esto, numerosos trabajos han demostrado que el asma en adultos de edad avanzada está infratratada estando infrautilizado el tratamiento con corticoides inhalados (Bauer BA y cols, 1997; Enright PL y cols, 1999).

The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimes publicado en 2006 demuestra que altas dosis de corticoides inhalados benefician de forma significativa a ancianos con asma y consecuentemente mejoran las consecuencias de la enfermedad (Slavin RG y cols, 2006). La duración de la enfermedad en asmáticos ancianos no es un factor determinante en el grado de respuesta al tratamiento antiinflamatorio (Ekici M y cols, 2008; Braman S y cols, 1991).

Dicho tratamiento debería iniciarse en cuanto sea posible y monitorizar los efectos secundarios teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, valorando riesgos y beneficios en cada individuo. Los efectos secundarios tienen una especial importancia en los pacientes mayores por lo que se recomienda usar la menor dosis posible de corticoides orales, comprobar la técnica con los inhaladores y monitorizar la presión intraocular, así como valorar la necesidad de fármacos para la osteoporosis en pacientes con corticoterapia a largo plazo (Battaglia S y cols, 2014).

Los corticoides orales pueden producir efectos adversos sistémicos severos como supresión eje adrenal, pérdida ósea, fragilidad cutánea, aumento de incidencia de cataratas, alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, sobre todo en tratamientos a largo plazo (Newham DM, 2001). Los corticoides inhalados son absorbidos en la circulación sistémica y pueden provocar efectos secundarios, pero su efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos (inducción o empeoramiento de la diabetes), la pérdida de densidad mineral ósea o el aumento del riesgo de neumonía son materia de debate (Battaglia S y cols, 2014). Dosis > 1000-1500 µg/día, son capaces de producir supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Braman SS, 2007). Los estudios en este aspecto tienen resultados contradictorios.

La osteoporosis es frecuente entre pacientes mayores, afectando hasta al 40% de las mujeres de 70 o más años. Según algunos trabajos su uso disminuye la densidad mineral ósea, pero no está claro si esto se traduce en un mayor riesgo de fractura. Podría ser que sólo a dosis altas de corticoides inhalados (> 2000 µg/día) se afectara al riesgo de fracturas, aunque como el caso de los corticoides orales, la dosis diaria, la duración y la dosis total acumulada a lo largo de la vida se correlacionan con los efectos en hueso (Chotirmall SH y cols, 2009). En una reciente meta-revisión sobre los efectos adversos de los corticoides inhalados se concluye que el uso de los corticoides inhalados se asocia de forma consistente con un aumento del riesgo de todo tipo de fracturas en pacientes EPOC (Loke YK y cols, 2011). Se deberían hacer seguimiento en estos pacientes mediante densitometría y recomendar suplementos de calcio y vitamina D.

También se ha observado en algunos trabajos aunque no de forma concluyente un posible aumento del riesgo de hipertensión ocular, glaucoma de ángulo estrecho y cataratas con el uso prolongado de altas dosis de corticoides inhalados (deShazo RD y Stupka JE, 2009; Battalia y cols, 2014), por lo que se recomienda examen oftalmológico anual.

A nivel local, pueden producir efectos secundarios como ronquera, afonía, tos y candidiasis oral, pero pueden evitarse utilizando cámaras espaciadoras y enjuagándose la boca tras su uso (Braman SS y Hanania NA, 2007). Dentro de los efectos secundarios por depósito local de los corticoides inhalados son frecuentes la aparición de disfonía, con una incidencia que varía del 1 al 60% dependiendo de la población estudiada, dispositivo, dosis, periodo de observación y forma de recogida de datos (Rachelefsky GS y cols, 2007); por ejemplo para fluticasona DPI, la tasa de disfonía puede alcanzar el 20% y hasta un 36% en mujeres y en mayores de 65 años (Ishizuka T y cols, 2007). La candidiasis orofaríngea también es más frecuente en pacientes

mayores de 65 años tratados con corticoides inhalados, con una prevalencia del 7% (Mattishent K y cols, 2014). Parece que es más frecuente con el uso de dispositivos MDIs que con formulaciones en polvo seco (DPI).

#### **1.7.1.3.-Teofilinas**

Las teofilinas orales tienen un efecto broncodilatador y ciertas propiedades antiinflamatorias. Sin embargo, su uso se ha reducido enormemente por problemas de seguridad, especialmente en el anciano. El estrecho rango terapéutico, y la frecuencia de enfermedades concomitantes que alteran la cinética y las numerosas interacciones farmacológicas que afectan al aclaramiento de teofilina, hacen esencial la monitorización de niveles en sangre de teofilinas en pacientes mayores. La intoxicación con teofilinas puede producir convulsiones y arritmias. La causa más frecuente de intoxicación es la sobredosificación por parte del propio paciente (Hananina y cols, 2011).

#### **1.7.1.4.- Modificadores de leucotrienos**

Los modificadores de los leucotrienos, especialmente útiles en el asma inducido por aspirina, es una alternativa de tratamiento oral lo que facilita su administración.

Sólo hay dos estudios que investiguen su papel en asma en mayores y se sugiere que efectividad puede ser limitada en comparación con pacientes jóvenes (Korenblat PE y cols, 2000; Creticos P y cols, 2002). Además zafirlukast y zileuton son metabolizados en el hígado y pueden interferir en el metabolismo de fármacos como la warfarina, y producir alteraciones en la función hepática (Busse P y Kilaru K, 2009). Los efectos secundarios tuvieron una mayor incidencia en ancianos (8,1%) frente 7,4% en adultos y 4,2% en adolescentes; siendo más frecuente en ancianos la cefalea, dolor abdominal, diarrea y náuseas (Korenblat PE y cols, 2000). En el trabajo de Creticos y cols. (2002), los efectos secundarios de zafirlukast en ancianos (2%) fueron similares a los observados en pacientes más jóvenes.

En los últimos años varios trabajos sobre eficacia y seguridad de Montelukast 10mg incluyen pacientes mayores de 65 años, aunque no hay análisis por subgrupos de edad específicamente por lo que tienen limitaciones. Podrían tener ventajas sobre los  $\beta$ -2-agonistas de acción larga

como tratamiento añadido a los corticoides cuando los anteriores estén contraindicados. Otra ventaja importante es la fácil adherencia al tratamiento al ser vía oral. El perfil de seguridad es bueno y generalmente son bien tolerados. Por otro lado, montelukast podría tener un papel en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares (Scichilone N y cols, 2013).

#### **1.7.1.5.- Anti-IgE: Omalizumab**

Aunque los ensayos clínicos no están específicamente dirigidos a pacientes mayores, se han incluido pacientes de hasta 75 años, mostrando beneficios clínicos como disminución e reagudizaciones, uso de  $\beta$ -2-agonistas y síntomas de asma. (Maykut RJ y cols, 2008; Verma P y cols, 2011).

#### **1.7.1.6.- Dispositivos para tratamiento**

Una vez diagnosticada la reversibilidad a la obstrucción al flujo aéreo, el problema será elegir el dispositivo de inhalación más adecuado. Existen principalmente 3 formas de administrar fármacos para inhalación: inhalador presurizado (MDI: pressurized metered dose inhaler), inhalador en polvo seco (DPI: dry powder inhaler) o mediante un nebulizador. Los inhaladores en sistema MDI requieren buena coordinación y función psicomotora por lo que su utilización sin un espaciador no es adecuada en muchos pacientes mayores con deterioro físico (debilidad o deformidad en manos, enfermedades motoras o musculoesqueléticas) o cognitivo. Los dispositivos que se activan con la respiración serían más fáciles de usar en estos pacientes (Breath-activated devices). La utilización de cámaras para inhalación acopladas a dispositivos MDI reduce la necesidad de coordinación y generalmente su uso es más fácil en ancianos. (Hendry A y cols, 1995) aunque la mayor absorción del fármaco puede aumentar también el riesgo de efectos secundarios (Newnham DM, 2001). La edad, la fuerza necesaria para activar el dispositivo MDI y sobre todo el deterioro cognitivo van influir en una buena técnica inhalativa (Chotirmall SH y cols, 2009). Según algunos estudios, la mayoría de pacientes mayores son incapaces de utilizar un dispositivo MDI de forma correcta a pesar de proporcionarle las instrucciones adecuadas (Anderson JC y cols, 1996).

Los dispositivos en polvo seco no tienen propelentes y los pacientes que son incapaces de utilizar los MDI encuentran más fáciles estos dispositivos ya que evitan los problemas de coordinación (Allen SC, 1997), aunque se requiere la generación de un flujo inspiratorio adecuado que puede ser subóptimo en pacientes debilitados y en aquellos con obstrucción severa al flujo aéreo (Hanania NA y cols, 2011). Wieshammer y cols, investigó el uso de dispositivos en polvo seco y encontró una frecuencia de inhalaciones inefectivas por uso incorrecto del inhalador del 40% en pacientes mayores 60 años y de casi el 60% en mayores de 80 años (Wieshammer S y Dreyhaupt J, 2008).

La administración de fármacos mediante nebulización sería la mejor opción para pacientes con deterioro cognitivo, aunque no existen evidencias de su superioridad frente a dispositivos MDI o DPI (Chotirmall SH y cols, 2009)

El único dispositivo que ha demostrado un beneficio significativo para pacientes mayores con pobre técnica inhalativa es Autohaler (Newman SP, 1991).

En un estudio específicamente diseñado para valorar la técnica inhalativa midiendo de forma objetiva la capacidad para generar un adecuado pico flujo inspiratorio para una variedad de inhaladores en pacientes ancianos con EPOC, incluso en condiciones estables, eran generalmente incapaces de generar flujos inspiratorios suficientes para la activación de inhaladores de polvo seco. Además, el efecto de la edad en la reducción del pico flujo inspiratorio era independiente de la severidad de la enfermedad (Jarvis S y cols, 2007).

Simplificar los regímenes de tratamiento y revisar la técnica inhalatoria en cada visita son medidas recomendables.

### **1.7.2.- Adherencia al tratamiento**

Entre los pacientes con asma, las tasas de falta de adhesión oscilan entre el 30 y el 70% (Braido F y cols, 2013). La edad avanzada es un predictor de pobre adherencia al tratamiento (NAEPP working group) y de aumento de hospitalizaciones (Hartert T y cols, 2000).

Algunos de los posibles factores que contribuyen a la peor adherencia al tratamiento en los adultos mayores podrían ser deterioro cognitivo, capacidad física disminuida para un correcto

uso de los inhaladores, preocupaciones por los efectos secundarios y la presencia de síntomas depresivos (Krauskopf KA, 2013).

Muchos pacientes mayores precisan complicados tratamientos con frecuentes dosis con múltiples fármacos de coste elevado, mientras que pueden sufrir pérdida de memoria y tener recursos económicos limitados, lo que lleva a una alta tasa de falta de cumplimiento entre estos pacientes (Braman SS y Hanania NA, 2007). Esta falta de adherencia puede ser intencional o no intencional. Las causas de falta de adherencia no intencional se asocian a barreras sociodemográficas o físicas para el uso de la medicación como problemas con el uso del dispositivo (ictus, parálisis, temblor o pobre flujo inspiratorios), comorbilidades (deterioro general o cognitivo, depresión, problemas de pérdida de agudeza visual o audición), dificultades para acceso a la atención médica inmediata, ausencia de familiar o cuidador o coste de los fármacos.

La falta de adherencia intencional resulta de la decisión personal tras valorar riesgos y beneficios de realizar el tratamiento y de la aceptación del diagnóstico de asma; prefieren no realizar tratamiento farmacológico o creen que no lo necesitan o les preocupa la eficacia, dependencia, adicción o tolerancia a los fármacos o sus efectos adversos inmediatos o futuros. Este aspecto debería abordarse mediante estrategias de educación sanitaria que influyan en las creencias sobre su salud y las preocupaciones sobre los efectos adversos (Goeman D y cols, 2007).

El procedimiento más frecuente para valorar la adhesión es el autoinforme, preguntando al paciente cómo ha seguido las indicaciones, aunque su fiabilidad es baja, con una relación moderada con otros procedimientos más objetivos como recuento de medicación o medidas electrónicas. En particular los médicos, tienden a sobreestimar la adhesión de los pacientes (Jerant A y cols, 2008). Otros procedimientos consisten en cuestionarios estandarizados o medidas de registros de dispensación de medicamentos.

### **1.7.3.- Comorbilidades**

Las comorbilidades asociadas y las consecuencias psicosociales del envejecimiento van a afectar profundamente a la presentación clínica, diagnóstico y control de la enfermedad.

Además la presencia de diferentes comorbilidades puede complicar el tratamiento de la enfermedad.

En pacientes asmáticos que presentan varias patologías es muchas veces difícil saber exactamente si una enfermedad tiene relación causal con el asma, es un factor desencadenante o simplemente coinciden en el mismo paciente (De Nijs SB y cols, 2013).

Se sabe poco acerca de la combinación de múltiples patologías crónicas con el asma, aunque los asmáticos ancianos tienen un mayor riesgo de comorbilidades (Boulet LP y Boulay MÈ, 2011). Diferentes estudios encuentran una asociación entre asma mal controlada y comorbilidades y el correcto tratamiento de algunas comorbilidades podría contribuir a un exitoso control del asma (Boulet LP, Boulay MÈ, 2011).

El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) en población de EEUU, entre 2003-2010, confirma que el 54% de los adultos asmáticos tenían más de un problemas de salud asociados. La prevalencia de dos o más enfermedades crónicas era mayor entre asmáticos comparados con no asmáticos ( $p < 0.001$ ). Enfermedades frecuentemente asociadas al asma fueron hipertensión (34%) y artritis (31%). Además, por cada enfermedad crónica asociada aumentaba el riesgo de síntomas de asma y visitas a urgencias por asma (Patel MR y cols, 2013).

Los asmáticos mayores de 55 años tienen más comorbilidades que los menores de 54 años (Tsai CL y cols, 2013). En otro trabajo, más del 50% de asmáticos mayores de 65 años, tenían al menos 3 comorbilidades y un grupo importante tenían 5 o más (Boyd CM y cols, 2005).

En otro estudio, realizado en Turquía en asmáticos adultos (sólo el 8% de la muestra era > de 60 años), el 56% de los pacientes tenían alguna comorbilidad asociada a asma, con prevalencias de 38% de rinitis, 18,4% de sinusitis y 18,5% de RGE. Además una mayor puntuación en el ACT y una mayor probabilidad de asma controlada se asociaba a un menor número de comorbilidades (Yildiz F, 2013).

Cazzola M y cols (2011), estudia la mortalidad y los factores de riesgo de mortalidad en asmáticos y no asmáticos mayores de 65 años, detectando en el grupo de asmáticos una mayor prevalencia de ánimo depresivo y enfermedad cardiovascular (incluido insuficiencia cardiaca) (Bellia V y cols, 2007). El asma se asociaba débilmente a enfermedad cardiovascular,

diabetes, dislipemia, osteoporosis y rinosinusitis; mientras que la asociación era intensa con la rinitis alérgica y el reflujo gastroesofágico (Cazzola M y cols, 2011).

En un estudio en adultos de 40 a 75 años de edad con asma, se ha comprobado que la mitad de los pacientes tenían una o más enfermedades somáticas coexistentes, siendo las más frecuentes enfermedades musculoesqueléticas (32,2%), hipertensión (17%) y enfermedad cardíaca (12,7%) (Wijnhoven HA y cols, 2003).

Las personas asmáticas de edad avanzada que fuman a menudo tienen asma y EPOC, y con frecuencia otras alteraciones pulmonares adicionales como bronquiectasias con fibrosis segmentaria (Reed CE, 2011). Muchos pacientes pueden padecer de forma concomitante otras enfermedades pulmonares. En noruegos asmáticos mayores de 70 años, el 36% tenían además bronquitis crónica, el 23% enfisema y el 33% bronquitis y enfisema (Hardie JA, 2005).

#### **1.7.3.1.-Rinitis y rinosinusitis**

La rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica son enfermedades que con mucha frecuencia coexisten con asma y pueden impedir o empeorar el control del asma (Yildiz F, 2013).

La rinitis y la rinosinusitis crónica son factores de riesgo para el desarrollo de asma durante la edad adulta claramente reconocidos (Jarvis D y cols, 2012; De Nijs SB y cols, 2013; Pite H y cols, 2014). Por otro lado, el asma de inicio en la edad adulta se ha asociado con el desarrollo de pólipos nasales e intolerancia a la aspirina (Fokkens WJ y cols, 2012).

Se ha estimado que la rinitis alérgica podría afectar de un 3 a un 12% de la población mayor de 65 años (Hadley JA, 1999; Enright PL y cols, 1994). La presencia de rinitis impacta en el estado general de salud y la calidad de vida, pero además puede exacerbar el asma, puede favorecer la infección de senos paranasales y otitis media e inducir la formación de poliposis nasosinusal. Entre asmáticos ancianos la presencia de rinitis puede llegar hasta el 80% (Pite H y cols 2014).

Dentro del diagnóstico diferencial de la rinitis en pacientes mayores, junto a la rinitis alérgica y la rinitis no alérgica con eosinofilia y la rinitis vasomotora, hay que descartar entre otros, la rinitis atrófica y la rinitis producida por la congestión nasal por efecto secundario de fármacos, sobre todo antihipertensivos. Algunos fármacos que pueden producir congestión nasal son los

ARA-II, diuréticos (hidroclorotiacida), antagonistas del calcio (amlodipino), antagonistas de  $\alpha$ -adrenoreceptores (prazosina), vasodilatadores (hidralazina) entre otros.

### **1.7.3.2.- Disfunción de cuerdas vocales**

La disfunción de cuerdas vocales es la aducción parcial o completa o cierre de las cuerdas vocales con la inspiración y/o espiración. Puede producir una obstrucción de la vía aérea superior y simular síntomas de asma, y ocasionalmente puede aparecer en pacientes que también tiene asma. El diagnóstico se sospecha por la rápida instauración y resolución de los síntomas, falta de respuesta o respuesta escasa al tratamiento antiasmático y síntomas localizados en las cuerdas vocales como ronquera. Parece ocurrir en respuesta a la irritación de laringe o hipofaringe o secundaria a stress físico o emocional. Puede manifestarse como sibilancias, normalmente más prominentes durante la inspiración, ronquera, disfonía, tos y globus faríngeo. El ejercicio físico es un desencadenante frecuente (Ledford DK y Lckey RF, 2013).

El diagnóstico definitivo se realiza con la visualización de las cuerdas vocales y la observación de los movimientos paradójicos de las mismas, pero que debido a su naturaleza episódica no siempre puede observarse. También puede sospecharse por la demostración de un corte “cutoff” en la porción inspiratoria de la curva flujo-volumen, que representaría una obstrucción extratorácica por el cierre paradójico parcial o total de las cuerdas vocales durante la inspiración. Puede estar ausente en fase asintomática.

Hasta el 50% de pacientes con disfunción de cuerdas vocales presenta hiperreactividad bronquial. Es más frecuente en mujeres. Otras comorbilidades de asma se asocian también a la disfunción de cuerdas vocales como el reflujo gastroesofágico o la rinitis (Mathur SK, 2010).

### **1.7.3.3.- Reflujo gastroesofágico**

El reflujo gastroesofágico es un trastorno frecuente en pacientes con asma, pudiendo estar presente la sensación de ardor hasta en el 77% de los asmáticos frente al 50% del grupo control (Field SK, 1996). En un grupo de pacientes ancianos con reflujo diagnosticado con

pHmetría, la tos crónica, ronquera y sibilancias estaban presentes en el 57% de los pacientes (Raiha I y cols, 1993).

La coexistencia de asma y reflujo gastroesofágico es de hasta el 80% en pacientes ancianos (Harding SM, 2000). El reflujo gastroesofágico puede producir síntomas que simulan asma. El asma podría aumentar el incremento de la enfermedad por reflujo por cambios en las presiones intratorácicas y ésta aumenta el asma al promover la broncoconstricción y por la aspiración de fluidos gástricos a la vía aérea. Puede producir mal control del asma. Además, el tratamiento del asma podría empeorar el reflujo, ya que los broncodilatadores pueden reducir el tono del esfínter esofágico, los corticoides sistémicos pueden aumentar la producción de ácidos gástricos y los corticoides inhalados pueden producir ronquera similar a la causada por el reflujo (Ledford DK y Lockey RF, 2013).

El tratamiento consiste en fármacos con inhibidores de la bomba de protones y medidas no farmacológicas como pérdida de peso, modificaciones en la dieta. El impacto en el asma tras el tratamiento del reflujo es variable (Boulet LP, 2009). En una revisión Cochrane de todos los ensayos clínicos de tratamiento de reflujo gastroesofágico en adultos y niños con asma, encuentran una falta de beneficio en el control del asma aunque se sugiere una reducción en el uso de albuterol y beneficios clínicos en un grupo de sujetos no definidos (Gibson PG y cols, 2003).

#### **1.7.3.4.- Obesidad**

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de asma durante la edad adulta. La incidencia de asma aumenta en un 50% en pacientes con sobrepeso y obesidad (Beuther DA y cols, 2007). Algunos estudios muestran que la obesidad abdominal se asocia de forma independiente con un aumento en la prevalencia e incidencia de asma (Brumpton B y cols, 2013). Cómo la obesidad contribuye al desarrollo del asma es complejo y varios mecanismos han sido implicados; por un lado factores mecánicos y por otro lado la producción de leptinas y otras adipocinas que tendrían efectos directos sobre la vía aérea (De Nijs SB y cols, 2013). La obesidad tiene efectos sobre la función respiratoria (menor capacidad funcional residual, que se asocia con riesgo de limitación al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial) incluso en ausencia de enfermedad respiratoria. También puede empeorar los síntomas de otra

enfermedad pulmonar preexiste (Salome CM y cols, 2010). Además, la obesidad puede aumentar el riesgo de desarrollar asma a través de sus efectos sobre otras enfermedades agravantes como trastornos del sueño y reflujo gastroesofágico (Shore SA, 2008).

De hecho se ha propuesto un fenotipo de asma en el adulto que sería asma de comienzo en la edad adulta en obesos preeminentemente en mujeres. Se caracteriza por predominancia del género femenino con alto índice de masa corporal (BMI), menos atopia, ausencia de inflamación eosinofílica, mayor expresión clínica y requerimientos de tratamiento y atención médica de lo que correspondería por su grado de obstrucción al flujo aéreo (De Nijs SB y cols, 2013).

En el estudio National Asthma Survey llevado a cabo en EEUU, encontraban en individuos con mayor IMC (índice de masa corporal) una persistencia de síntomas, mayor absentismo laboral, mayor uso de  $\beta$ -2-agonistas inhalados y disminución en el control del asma, comparados con asmáticos con normopeso (Taylor B y cols, 2008).

La pérdida de peso en adultos de edad avanzada debe tener en cuenta sus necesidades nutricionales especiales y necesitan incluir programas de entrenamiento para prevenir pérdida de masa muscular y empeoramiento funcional que tiene lugar cuando los ancianos pierden peso (Oreopoulos A y cols, 2009).

#### **1.7.3.5.-Trastornos del sueño y apnea obstructiva del sueño**

Los trastornos del sueño son frecuentes en personas mayores, con más tendencia a tener somnolencia diurna. La prevalencia de apnea obstructiva del sueño en ancianos es del 13-28% en hombres y del 4-20% en mujeres (Harrington JJ, 2007). Se asocia a asma grave. Los cambios relacionados con la edad en la anatomía y fisiología incluyen un aumento del depósito adiposo en la vía aérea superior, cambios óseos en faringe, alargamiento de la vía aérea faríngea que pueden predisponer al colapso de la vía aérea superior. Como consecuencia podemos encontrar somnolencia diurna y deterioro del estado de salud. La apnea obstructiva del sueño aumenta el riesgo de hipertensión arterial, ictus y cardiopatía isquémica. El tratamiento con presión positiva nasal continua es efectivo en la apnea obstructiva del sueño (Gibson PG, 2010).

### **1.7.3.6.- Enfermedad cardiovascular**

Algunos estudios epidemiológicos demuestran una asociación estadística entre el asma y la enfermedad cardiovascular (Cazzola M y cols, 2012), aunque existen datos contradictorios en la literatura. El asma de comienzo en la edad adulta se asocia a un aumento de arteriosclerosis carotídea en mujeres y los pacientes con hiperreactividad bronquial a metacolina tienen un aumento demostrado en el grosor de la íntima-media de la carótida. Aparentemente, la asociación de asma y enfermedad cardiovascular en mujeres es mayor que la observada en hombres (Cazzola M y cols, 2013).

Según algunos trabajos los asmáticos tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (HTA, ictus, cardiopatía) comparado con los no asmáticos, aunque la edad de aparición del asma no parece moderar la relación. Así, los asmáticos tendrían un aumento en la probabilidad del 43% de tener cardiopatía y un 36% de tener HTA que los no asmáticos (Dogra S, 2007).

### **1.7.3.7.- Alteraciones psicológicas**

La enfermedad crónica en general se asocia a disfunción psicológica, sobre todo depresión y ansiedad. La ansiedad, con o sin depresión, es la disfunción psicológica más frecuentemente asociada a asma. Ansiedad con o sin depresión y trastornos de pánico están presentes hasta en 16-52% de la población con asma. (Ledford DK y Lockey RF, 2013).

El control del asma se asocia negativamente con la presencia de ansiedad con o sin depresión; encontrándose estas comorbilidades hasta en el 50% de los casos de asma de difícil control. La adherencia al tratamiento o la modificación en la percepción de síntomas podrían explicar la relación. El tratamiento de la depresión y la ansiedad, no siempre diagnosticada y tratada en pacientes asmáticos, podría mejorar el asma (Ledford DK y Lockey RF, 2013).

## **1.8.- MONITORIZACIÓN DEL ASMA EN ADULTOS DE EDAD AVANZADA**

Existen diferentes formas para medir el efecto del asma en pacientes jóvenes y ancianos. Se pueden valorar los síntomas, medidas de calidad de vida y de satisfacción entre otros aspectos de la enfermedad como medidas de autopercepción de la enfermedad y medidas objetivas de función pulmonar y limitación de la actividad.

La utilización de medidas objetivas de control del asma y de satisfacción puede ser especialmente importante en este grupo de edad porque la percepción de los síntomas puede estar disminuida por la edad. Además, muchos pacientes mayores de forma inconsciente se acostumbran a sus síntomas o asumen que los síntomas se deben al propio envejecimiento. Las visitas ambulatorias no programadas, las visitas a servicios de urgencias y hospitalizaciones son mayores en asmáticos ancianos por lo que el control del asma es esencial en este grupo de pacientes (Hanania NA y cols, 2011).

La mayoría de las herramientas disponibles (cuestionarios estandarizados de control de asma y cuestionarios de calidad de vida) se han desarrollado con pacientes más jóvenes y no hay estudios que específicamente determinen la validez y fiabilidad de estos instrumentos en AEA. Además de las herramientas utilizadas habitualmente en asmáticos más jóvenes, podrían también utilizarse instrumentos que miden las limitaciones funcionales (restricciones para el desarrollo de actividades físicas y mentales básicas como caminar, subir escaleras, etc) y la incapacidad (que se refiere a dificultades o limitaciones para desarrollar roles sociales definidos o tareas diarias básicas como bañarse, ir a la compra) para investigar las consecuencias del asma en adultos mayores y para las que existen algunos cuestionarios específicos y pruebas de ejercicios físicos diseñados específicamente para detectar incapacidad (Hanania NA y cols, 2011).

Un importante número de asmáticos mayores, con mayor frecuencia que entre los más jóvenes, tienen asma pobremente controlado, lo que conduce a un aumento en la morbilidad y mortalidad. Aunque, las guías actuales sugieren que la mayoría de los asmáticos pueden conseguir y mantener control de la enfermedad, no incluyen apartados específicos para el manejo del AEA. Estos pacientes y sus médicos probablemente no perciben o aceptan un pobre control de asma (Hanania NA y cols, 2011).

La utilización de instrumentos específicos para evaluar el control de asma en pacientes mayores con comorbilidades concomitantes y medidas para mejorar el auto manejo y adherencia podrían asegurar un mejor control de la enfermedad en estos pacientes (Melani AS, 2013). En los últimos años se están diseñando herramientas específicas para este grupo de edad como el cuestionario Patient Asthma Concerns Tool (PACT), para identificar las necesidades de los asmáticos mayores, desarrollado en Australia, pero aún no validado en nuestro idioma (Crane MA y cols, 2012).

### **1.8.1.-Medidas estandarizadas de control de la enfermedad**

El control del asma es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento. A efectos prácticos, incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones) y las pruebas de función pulmonar.

Al tratar de minimizar la expresión clínica del asma deben tenerse en cuenta dos aspectos fundamentales: por un lado, las manifestaciones de la enfermedad presentes en el día a día del paciente (control actual), y por otro lado, sus consecuencias futuras (riesgo futuro). El control actual quedaría definido por la capacidad de prevenir la presencia de los síntomas diurnos o nocturnos y el uso frecuente de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas, el mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de los límites normales, la ausencia de limitaciones en la vida diaria, incluyendo la actividad familiar, social, laboral o escolar y el ejercicio físico, y, por último, satisfacer las expectativas del paciente y su familia respecto a los cuidados que recibe. Con respecto al dominio riesgo futuro, el control incluye la ausencia de exacerbaciones graves, evitando las visitas a urgencias y las hospitalizaciones, la prevención de la aparición de una pérdida progresiva de función pulmonar, y por último, prescribir una farmacoterapia óptima con mínimos o nulos efectos adversos.

La herramienta fundamental para evaluar el control es la visita médica continuada de seguimiento. En esta visita se evaluará la presencia de síntomas y se objetivarán los signos de actividad de la enfermedad, la presencia de exacerbaciones y visitas a urgencias, la influencia de la enfermedad en la vida diaria y la actividad del paciente, la presencia de posibles efectos adversos y por último el cumplimiento terapéutico, incluyendo un recuerdo del plan de

autocuidados y acciones ante la descompensación de la enfermedad, tratando de reforzar en cada visita la relación entre el profesional sanitario y el paciente.

Con el fin de facilitar y estandarizar la evaluación del control se han desarrollado diversos cuestionarios sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente. De ellos, han sido validados y adaptados culturalmente para su uso en España el Test de Control de Asma (ACT) (Nathan RA y cols, 2004; Vega JM y cols, 2007) y el Cuestionario de Control de Asma (ACQ) que además de datos clínicos incluye datos sobre la función pulmonar (Juniper EF y cols, 1999; Picado C y cols, 2008). La segunda herramienta en el control de la enfermedad es la espirometría forzada. El FEV<sub>1</sub> es capaz de ajustar con mayor precisión el dominio control actual y es una buena medida para cuantificar la pérdida progresiva no reversible de función pulmonar.

### **1.8.2.-Calidad de vida relacionada con la salud**

Como en otras enfermedades crónicas, el asma en personas de edad avanzada tiene un mayor impacto en su bienestar y produce un deterioro significativo en su salud, síntomas depresivos y significativa limitación en su actividad diaria (Braman SS y Hanania NA, 2007).

El término calidad de vida se puede definir como los efectos funcionales de una enfermedad y su terapia consecuente sobre un paciente, tal y como lo percibe el propio paciente (Schipper H y cols, 1990). Para medir la calidad de vida de han desarrollado cuestionarios genéricos relacionados con la salud y específicos para enfermedades concretas como instrumentos de medida que valoran tanto el área física como psicológica.

En el asma, la calidad de vida relacionada con la salud está apreciablemente alterada. Los pacientes que la sufren ven limitada su actividad laboral, de ocio y descanso nocturno.

La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en el asma ofrece información complementaria a otros parámetros clínicos, funcionales o fisiopatológicos. Los parámetros clínicos tradicionalmente empleados para evaluar el estado del asma y su control ofrecen una correlación moderada o débil con los datos obtenidos de cuestionarios de calidad de vida. Esta relación es más consistente con los dominios o aspectos relacionados con la esfera sintomática (disnea, limitación de ejercicio físico, etc) que con los que contemplan situaciones anímicas o relaciones del individuo con el entorno. Numerosos estudios confirman que la información que

proporcionan estos cuestionarios es diferente a la que proporcionan los recuentos de síntomas, los valores espirométricos o el grado de eosinofilia en esputo (Colás C y cols, 2007).

Así por ejemplo, no parece existir correlación entre la función pulmonar representada como FEV<sub>1</sub> (% predicho) y la puntuación en el cuestionario de calidad de vida (Oga T y cols, 2003; JM de Sousa Pinto y cols, 2009). Los cuestionarios de calidad de vida recogerían otros aspectos de la enfermedad asmática que pasan desapercibidos con los métodos clínicos tradicionales de evaluación y no serían excluyentes sino complementarios (Colás C y cols, 2007).

La valoración de calidad de vida relacionada con la salud también tiene sus limitaciones. No se obtiene un valor absoluto de calidad de vida que se pueda identificar como normal o patológico, únicamente se pueden establecer comparaciones entre grupos o cambios en el tiempo. Además, pueden existir otras circunstancias, inherentes al propio paciente, que le hagan empeorar la percepción de su estado de salud. Enfermedades frecuentemente asociadas a asma como rinitis, influyen de forma importante, al menos en los dominios psicológicos de los cuestionarios (Colás C y cols, 2007). La existencia de otras comorbilidades, particularmente las enfermedades cardíacas, la hipertensión y las enfermedades musculoesqueléticas se asocian significativamente con peores puntuaciones en cuestionarios genéricos y específicos de asma (Wijnhoven HA y cols, 2003). Uno de los aspectos que más puede distorsionar la medición de la VCRS es la presencia de trastornos psicopatológicos, especialmente los trastornos depresivos (Colás C y cols, 2007). Es conocido que los trastornos mentales en los pacientes con asma son muy frecuentes. La depresión es una comorbilidad muy prevalente en adultos con asma y varios estudios epidemiológicos muestran una asociación entre depresión y asma (Scott KM y cols, 2007). Cuando coexisten asma y depresión, son los dominios físicos los que se ven afectados significativamente, con respecto a los que sólo padecen asma, en contra de los que cabría esperar (Dyer CAE y cols, 1999; Adams RJ y cols, 2004). En el trabajo de Katherine Krauskopf y cols, la presencia de síntomas de depresión se asoció a un peor control del asma, una peor calidad de vida y una menor adherencia al tratamiento en asmáticos  $\geq 60$  años (Krauskopf KA y cols, 2013).

No ha sido hasta las últimas décadas cuando se ha despertado el interés por la calidad de vida en el asmático de edad avanzada. Dyer y cols, referían que una búsqueda en la literatura en Medline entre los años 1986 y 1997, usando como palabras clave “asthma”, “aged” y “QoL” sólo detectaba 37 artículos, la mayoría de los cuales eran validaciones de cuestionarios en los

que se incluían un pequeño número de pacientes mayores. En 1999, Dyer y cols, publican un trabajo donde demuestran que los pacientes mayores con asma ingresados, tienen una peor calidad de vida antes de alta médica comparados con controles hospitalizados de misma edad y sexo. Posteriormente, en otro trabajo con 60 pacientes asmáticos  $\geq$  de 70 años reclutados en atención primaria, también detectan que estos pacientes tienen una peor calidad de vida comparado con controles. Además en estos pacientes, la disnea y la depresión se comportaban como factores independientes en la variación en la calidad de vida. Sin embargo, FEV<sub>1</sub> basal sólo se asociaba débilmente en los cuestionarios genéricos de calidad de vida (Dyer CEA y cols, 1999).

La influencia de la edad por sí misma en la calidad de vida de asmáticos no está clara, aunque diversos trabajos detectan un deterioro en la calidad de vida en asmáticos de edad avanzada (Dyer CAE y cols, 1999; Enright P y cols, 1999; Ritva K y cols, 2000; Huss K y cols, 2001; Smith AM y cols, 2012) no está claro que la edad por sí misma sea un factor determinante. Estudios como los de Juniper y cols. (1993) no encuentran correlación entre edad y QoL (los pacientes eran < 70 años). Sin embargo, otros autores como Enright P y cols, en un estudio realizado con asmáticos mayores de 65 años, señaló que a mayor edad, los pacientes presentaban peor calidad de vida cuando se medía con el instrumento genérico EuroQoL (Enright PL y cols, 1999). Tras evaluar el estado psicológico y la calidad de vida en asmáticos mayores, Oguzturk y cols. (2005), afirman que la peor calidad de vida en esa población no está relacionada sólo con la gravedad del asma, sino también con los indicadores del estado psicológico.

Parece que las mujeres perciben una peor de calidad de vida que los hombres asmáticos (al menos en las franjas de edad 16-34 y 56-75) que no se puede atribuir a una mayor severidad de la enfermedad en términos de obstrucción pulmonar (Winjhoven HA y cols, 2003). Otro trabajo con asmáticos adultos en Suecia sí detecta que las mujeres con asma tienden a tener una peor calidad de vida que los hombres. También empeoraban los que tenían síntoma respiratorios más severos (Leander M y cols, 2012). En el trabajo de Belloch A y cols, en 2003, las mujeres tenían peor HRQL que los hombres, así como mayor grado de ansiedad y depresión. Pero cuando se tenía en cuenta la severidad de la enfermedad, sólo existía un discreto mayor deterioro en HRQL en el grupo de mujeres con asma leve (Belloch A y cols, 2003).

Generalmente existe una correlación entre calidad de vida y control de asma medida por cuestionarios específicos. Los cuestionarios diseñados y validados para evaluar el control del asma ofrecen mejor correlación con la calidad de vida relacionada con la salud que el resto de parámetros clínicos habitualmente empleados para la evaluación del control del asma. Existe un paralelismo entre el grado de control de asma, evaluado mediante criterios GINA, y las puntuaciones en el AQLQ: los pacientes con mejor control del asma tuvieron los mayores incrementos en las puntuaciones de calidad de vida relacionada con la salud y los valores más elevados en las mismas que los pacientes con deficiente control (Bateman ED y cols, 2002).

Los pacientes con enfermedad más grave presentan mayor deterioro en las puntuaciones, mientras que los casos leves y asintomáticos se asemejan a la población general. Este aspecto también se ha comprobado en adultos mayores (Oguzturk O y cols, 2005). Una mayor severidad del asma se asocia con peor calidad de vida medida con cuestionarios de calidad de vida de Juniper en 80 pacientes asmáticos mayores de 65 años, tanto en la puntuación total como en cada uno de los 4 dominios (Huss K y cols, 2001).

### **1.8.3.- Monitorización de la función pulmonar**

La espirometría es otra herramienta en el control de la enfermedad. El FEV<sub>1</sub> es capaz de ajustar con mayor precisión el dominio control actual y es una buena medida para cuantificar la pérdida progresiva no reversible de función pulmonar (GEMA 2009)

Generalmente, en el momento del diagnóstico los asmáticos de edad avanzada suelen tener un asma más severo y con peor función pulmonar que los jóvenes. En pacientes con asma de instauración tardía, hay evidencias de que la función pulmonar está reducida desde antes del diagnóstico y disminuye rápidamente tras el diagnóstico (Burrows B y cols, 1991)

Huss K y cols, en 2001 publican otro estudio con 80 asmáticos > 65 años reclutados en un hospital terciario, una clínica de asma/alergia y una clínica de geriátrica; el 65% tenían asma persistente moderada o severa, aunque no se excluyeron a los fumadores. Tsai y cols, en 2013 también encuentran una peor función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) en asmáticos mayores de 55 años respecto a los asmáticos de 17 a 54 años.

Según recoge la literatura, la duración de la enfermedad determina de forma importante la severidad y el desarrollo de la obstrucción irreversible al flujo aéreo (Quadrelli SA y Roncoroni A, 2001). De manera, que el asma de larga evolución, en edades avanzadas tiende a presentar una obstrucción persistente al flujo aéreo, limitada labilidad y reversibilidad sólo parcial a pesar de tratamiento intensivo, incluidos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos (Braman y cols, 1991; Winer P y cols, 1998; Enright PL, Barr RG, 2012).

Así, Bramann y cols, (1991), compararon asmáticos mayores de 70 años con asma de reciente o de tardío comienzo, se encontró que la instauración temprana de la enfermedad se asociaba significativamente con menores valores en FEV<sub>1</sub>% tanto pre como postbroncodilatador y FEF 25-75. Los pacientes con asma de instauración tardía (después de los 65 años) tienen FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC % de los teóricos mayores que los que iniciaron el asma en edades más tempranas (Zureik M y Orehek J, 2002). Sin embargo, otros autores no encuentran diferencias en FEV<sub>1</sub> en asmáticos mayores de 65 años al comparar el asma de larga evolución (inicio antes de los 39 años) o de instauración tardía (después de los 40 años), aunque este último grupo necesitaba más medicación (Baptist AP y cols, 2013).

Es conocido que el envejecimiento por sí mismo se asocia a un progresivo declinar de la función pulmonar, especialmente en la disminución de FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC, mayor en hombres que en mujeres (Sharma G y Goodwin J, 2006) y que parece acelerarse tras los 70 años (Knudson RJ, 1989). El FEV<sub>1</sub> y el FVC comienzan a declinar desde la mitad de la tercera década con una tasa aproximada de 30 mL/año en hombres y 25 mL/año en mujeres (Janssens JP y cols, 1999). En el Cardiovascular Healt Study, en mayores de 65 años que nunca habían fumado, se midió una pérdida anual en FEV<sub>1</sub> de - 42ml/año en hombres y -37 ml/año en mujeres (Griffith KA y cols, 2001).

En estudios poblacionales, en sujetos de mediana edad se han detectado como posibles factores de riesgo para un exceso de pérdida anual en FEV<sub>1</sub>, el hábito tabáquico, la exposición ocupacional, la hiperreactividad bronquial, la expectoración crónica y la malnutrición (Griffith KA y cols, 2001); además otros autores señalan como otros posibles factores como una peor función pulmonar al inicio (Sears MR, 2007) y la atopia (Van Schayck y cols, 1991; Gottlieb DJ y cols, 1996; Weiss S y cols, 1998). Existe poca información sobre la historia natural de la función pulmonar en adultos con asma. En los asmáticos existe una pérdida acelerada cuya causa no está clara, pero se atribuye generalmente a la inflamación de la vía aérea y el remodelado de la vía aérea, de forma que los individuos con asma van a tener una disminución

más severa a lo largo del tiempo (Lange P y cols, 1998), sobre todo si además son fumadores (Burrows B y cols, 1991). Algunas publicaciones de series de pacientes seguidos en los años 80, como la de Almind y cols (1992), que siguen 343 pacientes asmáticos adultos de 1981 a 1988 en Dinamarca, observan una pérdida anual de -90 ml/año. En otras series publicadas posteriormente, esta disminución parece ser menor; por ejemplo, en el seguimiento a 15 años de población asmática adulta (mayores de 20 años) en Dinamarca (1976-1983), se observó una pérdida en FEV<sub>1</sub> de 38 ml/año, comparado con 22 ml en no asmáticos (Lange P y cols, 1998).

En asmáticos que nunca han fumado, en el estudio Busselton, que seguía a 9.317 pacientes, se midió una pérdida anual de 28,4 a 39,7 ml/año (James AL y cols, 2005). En dicho estudio observaban que los asmáticos que además fumaban tenían mayor pérdida anual. Sin embargo, en la mayoría de los estudios longitudinales sobre la pérdida de función pulmonar, no tienen en cuenta la presencia concomitante de otras enfermedades respiratorias que puedan ser factores de confusión (Sherrill D y cols, 2003). Así, por ejemplo en el trabajo de Lange y cols, que examinan la pérdida de FEV<sub>1</sub> en 1.506 participantes del Copenhagen City Heart Study, se observa que en ambos sexos la presencia de hipersecreción de moco (tos con expectoración al menos 3 meses al año durante 2 años seguidos) se asociaba de forma significativa a una mayor disminución en FEV<sub>1</sub>, pero no comparaban los asmáticos con hipersecreción de moco y los no asmáticos con hipersecreción de moco para determinar si existía alguna diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la función pulmonar. De igual forma en el estudio de Almind y cols (1992), que incluye 214 adultos con asma seguidos durante 7 años, el 58% de los pacientes asmáticos no alérgicos y el 39% de los alérgicos cumplían criterios de bronquitis crónica; en esta muestra se observa que la disminución de FEV<sub>1</sub> en los no alérgicos con bronquitis crónica concomitante era mayor que los que no tenían bronquitis crónica. No encontraban esta diferencia entre los alérgicos que tenían una pérdida de 95 ml/año frente a los 90 ml/año de los no alérgicos, pero esto que podría estar en relación con la alta prevalencia (75%) de fumadores activos en la población de estudio. Resultados similares obtiene Sherrill D y cols, (2003) al analizar 2.926 pacientes con edad media de 45 años, donde observan que la disminución anual no es más rápida en asmáticos (Sherrill D y cols, 2003).

En cuanto a la influencia de la gravedad del asma en el deterioro de la función pulmonar, Newby C, y cols, (2014), estudian la pérdida de función pulmonar en asma grave observando una disminución media de 25,7 ml/año a pesar de tratamiento con altas dosis de corticoides inhaladas y orales si era preciso (Newby C y cols, 2014). Identifica 3 cluster de pacientes según

la inflamación eosinofílica en esputo y su variabilidad durante el seguimiento: no eosinofílica con poca variabilidad (disminución media en 1963-75 a 1991-9).- 14 mL/año), hipereosinofilia con gran poca variabilidad (disminución media en 1963-75 a 1991-9). -19,2 mL/año), eosinofilia con gran variabilidad en la misma (disminución media en 1963-75 a 1991-9).-40,9 mL/año).

Bai y cols (2007) observan tasas de disminución en FEV<sub>1</sub> de 31,5 mL/año en asmáticos con reagudizaciones frecuentes frente a 14,6 ml/año en aquellos con exacerbaciones infrecuentes; aunque hay que señalar que estos 93 pacientes seguidos de 1962 a 1975 no recibían tratamiento con corticoides inhalados, sí con corticoides orales (ciclos o continuos), simpaticomiméticos inhalados y multergan oral o parenteral (metil sulfato thiazinamium, agente con propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas) (Bai TR y cols, 2007).

En cuanto al tratamiento, existe controversia en cuanto a si el tratamiento agresivo del asma podría prevenir este deterioro acelerado a largo plazo (Mathur SK, 2010). Dijkstra y cols (2006) observan que el tratamiento con corticoides inhalados a altas dosis en adultos asmáticos con asma moderada a severa se asocia a una reducción en la pérdida anual en FEV<sub>1</sub> en el seguimiento a 23 años (1963-75 a 1991-99) en hombres que han fumado menos de 5 paquetes/año). No observan este efecto sin embargo, en mujeres ni en fumadores de más de 5 paquetes/año. La pérdida anual media en FEV<sub>1</sub> pasa 36,6 ml/año en hombres y 24,7 ml/año en mujeres antes de introducir tratamiento con corticoides inhalados a una pérdida anual media en hombres 16, 1 ml/año en hombres (p= 0,011) y 21,5 ml en mujeres (p=0,73) (Dijkstra y cols, 2006). Muraki y cols (2010) encuentran una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento con LABAs desde el inicio y mejoras anuales en FEV<sub>1</sub>; sin embargo, la dosis de corticoides inhalados y el tratamiento con antileucotrienos o teofilinas no afectaban a los cambios en FEV<sub>1</sub>.

La pérdida acelerada en la función pulmonar no es invariable y muchos asmáticos mantienen la función pulmonar normal o casi normal a lo largo de la vida, mostrando reversibilidad tras empeoramientos agudos y regresando a la función previa. Contrariamente, algunos terminan presentando una obstrucción irreversible al flujo aéreo (Sears MR, 2007).



## **2. OBJETIVOS**



## **2.- OBJETIVOS**

### **2.1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El asma en la edad avanzada presenta elementos adicionales de complejidad en lo que se refiere al diagnóstico y tratamiento, particularmente la presencia de comorbilidades. Esta situación se podría asociar con mayor dificultad en el control adecuado de la enfermedad y la calidad de vida de estos pacientes, que pudiera ser detectable mediante los cuestionarios ACT y AQLQ.

### **2.2.- OBJETIVOS**

Los objetivos generales de este estudio son evaluar las características clínicas y funcionales de los pacientes con asma mayores de 65 años y valorar el efecto de las mismas, especialmente la presencia de diferentes comorbilidades sobre el control del asma, la calidad de vida y la función pulmonar.

Los objetivos específicos son:

1. Determinar las características clínicas y funcionales en pacientes mayores de 65 años diagnosticados de asma.
2. Analizar si la presencia de diferentes características clínicas, particularmente, género, atopia, duración y gravedad de la enfermedad, presencia de comorbilidades y exacerbaciones graves o la función pulmonar modifican el control del asma medido por cuestionarios validados (ACT).
3. Analizar si la presencia de diferentes características clínicas, particularmente, género, atopia, duración y gravedad de la enfermedad, presencia de comorbilidades y exacerbaciones graves o la función pulmonar modifican la percepción de la calidad de vida medida por cuestionarios de calidad de vida validados (AQLQ).
4. Determinar la posible asociación entre los resultados en los cuestionarios ACT y AQLQ, como medidas de control de asma y percepción de calidad de vida.

5. Analizar si la presencia de diferentes características clínicas, particularmente, género, atopia, duración y gravedad de la enfermedad, presencia de comorbilidades y exacerbaciones graves, grado de control o tratamiento farmacológico determinan diferencias en la variación anual de la función pulmonar.

## **3. MÉTODOS**



### **3.- MÉTODOS**

#### **3.1.- Diseño**

Estudio retrospectivo observacional de casos y controles anidado en una cohorte histórica, donde los casos son los pacientes mal o parcialmente controlados ( $ACT \leq 19$ ) y los controles son los pacientes con buen control de asma ( $ACT \geq 20$ ).

#### **3.2.- Sujetos del estudio**

El universo de referencia de la población estudiada fueron todos los pacientes diagnosticados de asma y atendidos en las consultas externas del Servicio de Alergología del Hospital 12 de Octubre de Madrid durante el año 2009. Dicho hospital pertenecía entonces al área sanitaria 11 de la Comunidad de Madrid que atendía a una población de referencia de más de 425.000 habitantes.

Durante el año 2009, fueron atendidos en el Servicio de Alergología del Hospital 12 de Octubre, 342 pacientes mayores de 65 años con síntomas sugestivos de asma. Se revisaron las historias clínicas y se incluyeron en el estudio de forma consecutiva aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión:

- Historia clínica compatible con asma.
- Tener 65 años o más.
- No ser fumador activo (pacientes que nunca habían fumado o que habían abandonado el hábito tabáquico con anterioridad a la consulta de 2009).
- Diagnóstico objetivo de asma (mediante espirometría con patrón obstructivo con test de reversibilidad a broncodilatadores positivo, test de reversibilidad con corticoides positivo o test de metacolina positivo) objetivado en el Laboratorio de Pruebas Funcionales Respiratorias del Hospital Universitario 12 de Octubre en el momento del diagnóstico o a lo largo del seguimiento en el servicio.
- Tener registro de espirometría basal de 2009 que cumpliera criterios de calidad de ATS/ERS Guidelines (Miller MR y cols, 2005).

- Test de control de asma y cuestionario de calidad de vida, recogidos en la visita de 2009.
- Registros de Historia clínica con información relativa a antecedentes médicos, espirometrías y revisiones previas.

El presente estudio se ha realizado con la preceptiva autorización del CEIC del Hospital Universitario 12 de Octubre obsteniéndose el dictamen favorable N°CEIC 14/175 con fecha 27/05/2014.

### **3.3.- Estimación del tamaño muestral**

Asumiendo un nivel de confianza del 95 % y una precisión del 7%, siendo muy escasos los trabajos donde se estime el porcentaje de parcial-mal controlados en este grupo de pacientes mayores de 65 años, se asumió la tasa que nos proporciona un mayor tamaño muestral que sería 50%. Bajo estas condiciones, el tamaño muestral adecuado sería de 196 pacientes mayores de 65 años. Si además tenemos en cuenta que se puede encontrar un 5% de datos incompletos o incoherentes para el análisis, se estima una muestra de 206 pacientes.

### **3.4.- Justificación del proceso de selección**

Se decidió realizar este estudio descriptivo al disponerse de poca información sobre las características clínicas y los posibles factores que interfieren en el control del asma y la calidad de vida relacionada con el asma en esta franja de edad.

La mayor parte de las enfermedades crónicas están causadas por la actuación conjunta de varios factores de riesgo.

El diseño del estudio (casos-controles) permite estudiar posibles asociaciones entre la presencia de comorbilidades u otras características clínicas del asma y el adecuado o inadecuado control de la enfermedad y el deterioro de la calidad de vida. También permite comparar patrones de enfermedad.

Este tipo de estudio requiere menos sujetos para el tamaño muestral y no suponen riesgo para el enfermo. Se eligió utilizar una cohorte histórica para poder reclutar los pacientes en menor tiempo, obteniendo la información de registros previos (historias clínicas) y poder analizar de forma retrospectiva la influencia de diferentes variables clínicas como atopia, fenotipo de asma, evolución de la función pulmonar, tratamiento recibido o posibles efectos secundarios debidos al tratamiento que a lo largo de la vida del paciente asmático han podido influir en el control actual de la enfermedad y en el impacto en la calidad de vida actual.

### **3.5.-Variables**

Se diseñó un formulario de recogida de datos que incluía las variables a estudio (Anexo I):

#### **I. Datos generales y datos clínicos en el momento del diagnóstico**

- 1. Edad:** Edad actual
- 2. Sexo:** Hombre/Mujer
- 3. Exfumador / No fumador** (nunca ha fumado)
- 4. Edad de comienzo del asma**
- 5. Edad al diagnóstico en el Servicio de Alergología**
- 6. Años de evolución de la enfermedad**

Tiempo (en años) transcurridos desde que el paciente comenzó a tener síntomas de asma hasta 2009.

#### **7. Años de seguimiento en el Servicio de Alergología**

Tiempo (en años) transcurridos desde que el paciente fue atendido por primera vez el Servicio de Alergología hasta 2009.

#### **8. Profesión:** Profesión desempeñada antes de la jubilación.

#### **9. Tipo de asma:** Categorías (Enright PL, 2012):

- a. De reciente comienzo (después de los 65 años).

- b. De larga evolución (iniciado antes de los 65 años y persistente desde entonces).

#### **10. Prueba realizada para el diagnóstico de asma.**

El diagnóstico del asma bronquial se basó en la demostración de obstrucción al flujo aéreo reversible de forma espontánea o tras tratamiento o la presencia de reactividad bronquial exagerada frente a diferentes estímulos según criterios (GEMA 2009).

##### **a. Espirometría con test de reversibilidad**

La espirometría es un test fisiológico que mide los volúmenes de aire exhalado en función del tiempo. Todos los pacientes realizaron espirometrías según las normas de ATS/ERS Guidelines (Miller MR y cols, 2005).

##### *Técnica de realización de la espirometría:*

Se recomendó suspender el uso de fármacos agonistas  $\beta$ -2-adrenérgicos seis horas antes y el de teofilinas o derivados 12 ó más horas antes de la prueba diagnóstica. El paciente no debe fumar en la hora anterior a la espirometría. No es necesario el ayuno, pero se deben evitar comidas abundantes y bebidas con cafeína en las horas previas.

El técnico que realiza la espirometría debe tener una suficiente formación en el procedimiento.

El paciente debe permanecer 15 minutos en reposo antes de la prueba y es imprescindible proporcionarle una explicación del procedimiento antes de iniciarlo. En general, se considera que la posición corporal idónea para llevar a cabo la espirometría es con el paciente sentado erecto.

El paciente deberá respirar a través de una boquilla indeformable y realizar una adecuada secuencia respiratoria para que la maniobra resulte correcta. Si se emplea un espirómetro seco o un neumotacógrafo, el paciente realizará una espiración máxima y forzada desde la posición de inspiración máxima hasta volumen residual. Se realizarán un mínimo de tres maniobras satisfactorias de espiración forzada. Si las maniobras obtenidas no son satisfactorias, se repetirán hasta un máximo de ocho maniobras (Miller MR y cols, 2005).

Los principales datos a valorar en una espirometría son:

**FCV: Capacidad vital forzada.** Es el volumen de aire exhalado durante una espiración tan rápida y tan completa como sea posible, partiendo desde una situación de inspiración máxima. Variable cuantitativa medida en ml.

**FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.** Es el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Variable cuantitativa medida en ml.

**Relación FEV<sub>1</sub>/FVC:** Es el porcentaje de la FVC que se espira durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada.

Los espirómetros suelen incorporar un ordenador donde quedan registradas todas las mediciones y se realizan de forma automática los cálculos de forma que a partir del valor obtenido en cada paciente, se compara con el teórico para su edad, sexo, talla y peso, expresándolo en porcentaje del valor observado respecto del teórico.

Los equipos utilizados a lo largo de los años en el Servicio de Alergología de Hospital 12 de Octubre para medir la función pulmonar han sido Pneumotach JAEGER® (Viasys Health Care GmbH, Hoechberg, Alemania) desde el año 2000; y anteriormente Sensor Medics, Anaheim, USA durante la década de los 90; Vitalograph Ltd, Buckingham, UK durante la década de los 80 y previamente espirómetros de campana, por lo que los pacientes seguidos desde entonces tendrán espirometrías obtenidos por diferentes aparatos, aunque siempre se han tomado como valores de referencia los valores los propuestos por la European Respiratory Society, que son los valores de la CECA (Comunidad Europea para el carbón y el acero) (Quanjer H, 1993). Cuando la espirometría, realizada según se ha indicado previamente mostraba un patrón obstructivo FEV<sub>1</sub>/FVC menor de 0,7 ó FEV<sub>1</sub> menor de 80%, se realizó una prueba broncodilatadora para valorar la reversibilidad de dicha obstrucción. Para la prueba de broncodilatación se administró cuatro inhalaciones sucesivas de 100 µg de salbutamol mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora o dos inhalaciones de terbutalina 500 mcgr y se repitió la espirometría a los 15 minutos. Se consideró respuesta positiva un aumento del FEV<sub>1</sub> del 12% o superior y de 200 ml o más respecto al valor basal (Pellegrino R y cols, 2005).

### ***b. Test de reversibilidad con corticoides***

Si tras la prueba broncodilatadora anterior era negativa se instauró tratamiento con corticoides orales 40 mg/día de prednisona durante 2 semanas o inhalados (1.500-2.000 mg/día de fluticasona) durante 2 a 8 semanas y se repitió de nuevo la espirometría, considerándose respuesta positiva un aumento del FEV<sub>1</sub> del 12% o superior y de 200 ml o más respecto al valor basal (Pellegrino R y cols, 2005).

### ***c. Test de metacolina***

Cuando la espirometría basal era normal (FEV<sub>1</sub> mayor de 80%) y no se objetivaba obstrucción reversible al flujo aéreo, se realizó un test de metacolina para detectar hiperrespuesta bronquial.

#### *Técnica de realización del test de metacolina*

En el procedimiento se utiliza Provocholine® 100 mg polvo para inhalación obteniéndose concentraciones de metacolina de 5, 25 y 50 mg/mL. Esta se administró vía inhalatoria mediante el método de las 5 inhalaciones modificado por Yan (nebulización intermitente con válvula manual activada durante la inspiración) (Yan K y cols, 1983) utilizando un nebulizador De Vilbiss 646 nebulizer (De Vilbiss Co, Somerset, PA, USA), con una generación de aerosol intermitente y un débito de salida de (0,28-0,30 ml/min). Al acabar una espiración a volumen corriente, en situación de capacidad residual funcional (FRC), el sujeto se conecta a la boquilla del nebulizador y hará una inspiración lenta (durante 5 segundos) hasta capacidad pulmonar total (TLC). Una vez alcanzada la inspiración máxima, mantendrá la apnea durante 5 segundos, para espirar lentamente a continuación. Con periodos intermedios de respiración tranquila se repetirá este procedimiento hasta completar cinco inhalaciones por cada concentración, en un periodo no superior a dos minutos. Entre los 30-90 segundos siguientes a la inhalación de cada concentración se realizará la espirometría. Se considera que una prueba es positiva si se produce un descenso del FEV<sub>1</sub> igual o mayor al 20% con respecto al mismo parámetro en la espirometría basal realizada previa a la administración de la primera dosis. La prueba se considera negativa si alcanzada la máxima concentración no se evidencia a nivel espirométrico descenso significativo del FEV<sub>1</sub>.

**11. Exacerbaciones graves referidas en el momento del diagnóstico:** nº eventos previos a la valoración inicial en el Servicio:

- a. Atenciones en urgencias
- b. Ingresos hospitalarios
- c. Ingresos en UCI

**12. Tratamiento indicado en el momento del diagnóstico:** Categorías: Agonista  $\beta$ -2-adrenérgico de acción corta inhalado, Corticoides inhalados, asociación Agonista  $\beta$ -2-adrenérgico de acción larga (LABA) asociados a corticoides, Antileucotrienos, Anticolinérgicos, Teofilinas, Corticoides orales (nº de ciclos anuales de esteroides), Corticoides Depot, Inmunoterapia específica.

**13. Dosis de corticoides inhalados en el tratamiento en el momento del diagnóstico** (según clasificación GEMA 2009) (Tabla 4):

Tabla 4: Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados.

Fármaco	Dosis baja ( $\mu\text{g}/\text{día}$ )	Dosis media ( $\mu\text{g}/\text{día}$ )	Dosis alta ( $\mu\text{g}/\text{día}$ )
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1000	1001-2000
Budesonida	200-400	401-800	801-1600
Fluticasona	100-250	251-500	501-1000
Ciclesonide	80-160	161-320	321-1280
Mometasona fuorato	200-400	401-800	801-1200

**14. Gravedad del asma en el momento del diagnóstico (según clasificación GEMA 2009):**

La gravedad del asma se divide en cuatro categorías, atendiendo en pacientes sin tratamiento de mantenimiento para el asma, a la frecuencia de síntomas, uso de

medicación de alivio (agonista  $\beta$ -2-adrenérgico de acción corta), interferencia con las actividades de la vida diaria y función pulmonar (Tabla 5).

Tabla 5: Clasificación de la gravedad del asma en adultos GEMA 2009.

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Síntomas diurnos</b>	No (2 días o menos a la semana)	Más de 2 días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias al día)
<b>Medicación de alivio (agonista <math>\beta</math>-adrenérgico de acción corta)</b>	No (2 días o menos a la semana)	Más de 2 días a la semana pero no diario	Todos los días	Varias veces al día
<b>Síntomas nocturnos</b>	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez por semana	Frecuentes
<b>Limitación de la actividad</b>	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
<b>Función pulmonar (FEV<sub>1</sub> o PEF)% teórico</b>	> 80%	> 80%	> 60% - < 80%	≤ 60%
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

En pacientes con tratamiento de mantenimiento para el asma, la gravedad viene determinada por la menor dosis de medicación requerida para mantener en control, distribuida en escalones (Tablas 6 y 7). Se clasificó como indeterminado cuando no se pudo determinar por falta de datos.

Tabla 6: Escalones terapéuticos Guía GEMA 2009.

Tratamiento	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
<b>de mantenimiento</b>						
De elección		Glucocorticoide inhalado a dosis bajas	Glucocorticoide inhalado a dosis bajas +  LABA	Glucocorticoide inhalado a dosis medias +  LABA	Glucocorticoide inhalado a dosis altas +  LABA	Glucocorticoide inhalado a dosis altas +  LABA + corticoides orales
Otras opciones		Antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias  Glucocorticoide inhalado a dosis bajas +  antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias + antileucotrieno	Añadir  Antileucotrieno y/o teofilina y/o omalizumab	Añadir  Antileucotrieno y/o teofilina y/o omalizumab
<b>A demanda</b>	<b>Agonista <math>\beta</math>-2 adrenérgico acción corta</b>	<b>Agonista <math>\beta</math>-2 adrenérgico acción corta</b>	<b>Agonista <math>\beta</math>-2 adrenérgico acción corta</b>	<b>Agonista <math>\beta</math>-2 adrenérgico acción corta</b>	<b>Agonista <math>\beta</math>-2 adrenérgico acción corta</b>	<b>Agonista <math>\beta</math>-2 adrenérgico acción corta</b>

LABA: agonista  $\beta$ -2 adrenérgico acción larga

Tabla 7: Clasificación de la gravedad del asma cuando está bien controlada con el tratamiento (distribución de escalones).

Gravedad	Intermitente		Persistente		
			Leve	Moderada	Grave
<b>Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control</b>		Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3  Escalón 4	Escalón 5  Escalón 6

**15. Atopia:** Categorías: Atópico/ No atópico

La existencia de sensibilización alérgica se estableció por la presencia de al menos un resultado positivo en las pruebas cutáneas y/o cuantificación de IgE específica a los aeroalérgenos que componen la batería habitual realizada en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario 12 de Octubre, incluyéndo:

- Pólenes: *Olea europaea*, *Platanus hybrida*, *Cupressus arizonica*, *Cupressus sempervivens*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Poa pratense*, *Phleum pratense*, *Plantago lanceolata*, *Chenopodium álbum*, *Parietaria judaica*, *Artemisia vulgaris*.
- Ácaros: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*.
- Epitelios: Perro (*Canis familiaris*) y gato (*Felix domesticus*).
- Hongos: *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*.
- Otros alérgenos (no incluidos en la batería habitual, estudiados en 3 pacientes): plumas, maderas, soja.

Las pruebas cutáneas y/o IgE específica se repitieron a lo largo de la evolución cuando sus médicos lo estimaron oportuno.

***Técnica de realización de las Pruebas cutáneas en prick:***

Se coloca una gota de cada extracto alérgico (ALK Abelló, Madrid, España) en la cara volar del antebrazo para la posterior introducción en la epidermis del paciente de una pequeña proporción del producto ( $3,3 \times 10^{-6}$  ml) por medio de una punción de la epidermis con una lanceta ALK- Lancet (ALK-Abello, Horsholm, Denmark). Se realizaron controles negativos y positivos con disolvente empleado en la preparación de los alérgenos o solución salina al 0,9% y clorhidrato de histamina (10mg/ml), respectivamente. Se consideró un resultado positivo cuando a los 15 minutos se obtuvo un a pápula de al menos 3 mm mayor al diámetro del control negativo (Bousquet J y cols, 2012).

***Determinación de IgE específica sérica:***

Se realizó por medio de las técnicas RAST (Radioalergoabsorbent test) (Phadia AB, Uppsala, Suecia), CAP FEIA (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Suecia), UniCap (Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB, Uppsala, Suecia) o ImmunoCAP Specific IgE (Thermo Fisher Scientific), según la disponibilidad en el momento de la solicitud. El valor de punto de corte positivo fue de  $\geq 0,35$  kUA/l, según indicaciones del fabricante.

**16. Factores agravantes del asma:** Irritantes, ejercicio, AINES, infecciones, relación laboral, influencia hormonal (embarazo/parto/menopausia).

En el caso de los AINES se consideró que era agravante del asma cuando en la historia clínica de Alergología constaba el diagnóstico de Intolerancia a AINES tras el estudio pertinente. En el caso de la relación laboral, se valoró la presencia de diagnóstico de asma ocupacional, invalidez por asma y cambios en la evolución tras la jubilación.

**II. Datos clínicos obtenidos en la revisión del 2009 (actualidad)**

**17. Exacerbaciones:** (nº de eventos/año) Se valoró recogiendo la información autorreferida por el paciente según constaba en la historia clínica:

- a. Atenciones en urgencias
- b. Ingresos hospitalarios
- c. Ingresos en UCI y/o ventilación mecánica.

**18. Tratamiento actual:** Agonista  $\beta$ -2-adrenérgico de acción corta inhalado, Corticoides inhalados, asociación Agonista  $\beta$ -2-adrenérgico de acción larga (LABA) asociado a corticoides, Antileucotrienos, Anticolinérgicos, Teofilinas, Corticoides orales (nº de ciclos anuales de esteroides), Corticoides Depot, Inmunoterapia específica.

**19. Dosis de corticoides inhalados en el tratamiento actual:** (según clasificación GEMA 2009). Categorías: Alta, Media, Baja (Tabla #).

**20. Gravedad del asma en la actualidad (según clasificación GEMA 2009):** Categorías: Leve intermitente; Leve persistente; Moderado persistente; Grave, según se ha indicado en las

Tablas 6 y 7. Se clasificó como indeterminado cuando no se pudo determinar por falta de datos.

**21. Evaluación de la técnica inhalativa:** Evaluada por el médico, siendo incorrecta si falla en alguno de los pasos (si/no).

- a. Preparación del dispositivo y carga correcta de la dosis en los dispositivos en polvo seco multidosis
- b. Espiración completa, manteniendo el inhalador fuera de la boca
- c. Inspirar profunda y rápidamente por la boca y retirar el inhalador de la boca (En los dispositivos MDI coordinación pulsación-inhalación: inspirar lentamente-pulsación-continuar la inspiración)
- d. Mantener la inspiración durante 8-10 segundos y después expulsar el aire lentamente

**22. Adherencia al tratamiento:**

- a. ¿Realiza el tratamiento indicado? Sí / No
- b. ¿Con el inhalador prescrito en la última visita? Sí / No
- c. ¿A la dosis indicada? Sí / No

**23. Efectos secundarios del tratamiento:**

Se recogió información de la historia clínica acerca de la presencia de efectos secundarios al tratamiento antiasmáticos referidos por el paciente en algún momento del seguimiento, de forma que constara en la historia clínica que el paciente había sufrido síntomas atribuibles al tratamiento antiasmático, precisando en algunos casos la retirada del mismo o el tratamiento específico en el caso de la candidiasis orofaríngea (habitualmente indicado por la sospecha clínica por su médico de atención primaria). Se recogieron:

- a. Efectos secundarios locales de los corticoides orales:
  - **Candidiasis:** La candidiasis orofaríngea es una infección oportunista, que consiste en la inflamación de la mucosa orofaríngea debida a una infección por levaduras,

principalmente por *Candida albicans*. El diagnóstico se hace con frecuencia por criterios clínicos, aunque debería completarse con un diagnóstico microbiológico. El tratamiento antifúngico tópico suele ser suficiente en casos leves.

- **Disfonía:** La disfonía es la pérdida del timbre normal de la voz por trastorno funcional u orgánico de la laringe. La afonía es la alteración máxima de la disfonía, la pérdida total de la voz.
- b. Efectos secundarios de broncodilatadores  $\beta$ -2-agonistas: Los efectos adversos son comunes a todos los broncodilatadores  $\beta$ -agonistas. Se observan con más frecuencia con el empleo de  $\beta$ -agonistas no selectivos, son dosis-dependiente y se explican por estimulación de receptores  $\beta$  extrapulmonares:
- **Temblor:** Temblor, que constituye el efecto adverso más común y se debe a estimulación de receptores  $\beta$ -2 en el músculo esquelético
  - **Taquicardia:** Arritmias, particularmente en sujetos con antecedentes de este trastorno, debido a estimulación de receptores  $\beta$ -1-miocárdicos y  $\beta$ -auriculares, y que los pacientes autorrefieren como palpitaciones tras el uso de dichos fármacos.
- c. Efectos secundarios de teofilinas: **molestias digestivas**. Los efectos colaterales más comunes son gastrointestinales (epigastralgia, náuseas, vómitos y diarrea).
- d. Los efectos adversos más frecuentes de los antileucotrienos incluyen **molestias digestivas y cefalea/somnolencia**.
- e. Además se valoró la presencia de osteoporosis y cataratas, que aunque de origen multifactorial, el tratamiento con corticoides a dosis altas, puede favorecer su aparición.

**Cataratas:** Su definición clínica es la disminución de la agudeza visual provocada por la opacificación del cristalino y habitualmente se presenta de manera bilateral. Hasta ahora, el único tratamiento curativo, es el quirúrgico. Consideramos la existencia de cataratas cuando en la historia clínica figuraba el antecedente diagnóstico y/o quirúrgico.

**Osteoporosis:** La osteoporosis es un trastorno esquelético sistémico, caracterizado por disminución de la masa ósea o alteración de la resistencia, que deteriora su microestructura y, consecuentemente, incrementa la fragilidad del hueso y lo hace

susceptible a fracturas. En base a la masa ósea medida por densitometría, se considera normal cuando la puntuación T es mayor a -1 DE; osteopenia si la puntuación T es igual o menor a -1, pero mayor de -2.5 DE, y osteoporosis, si la puntuación T es de -2.5 DE o menor. Consideramos osteoporosis en cuando en la historia clínica figuraba el antecedente diagnóstico, existían estudios de densitometría con dicho diagnóstico y/o seguía tratamiento farmacológico para dicha patología.

#### **24. Comorbilidades:** Cada comorbilidad (si/no)

Para valorar la presencia de comorbilidades se recogió información de la historia clínica acerca los diagnósticos médicos emitidos en informes previos de otros especialistas, los antecedentes médicos referidos por el paciente en la anamnesis y los tratamientos farmacológicos activos referidos por el paciente en la consulta de 2009.

Se valoró la presencia de comorbilidades clásicamente asociadas al asma y otras que son prevalentes por la edad y también pueden afectar al asma, como la enfermedad cardiovascular, así como enfermedades cuyo tratamiento pudiera interferir con el asma, como ocurre con el glaucoma. Se valoró la presencia de:

##### *Comorbilidades clásicamente asociadas a asma o mal control del asma*

**Rinitis:** La rinitis es la inflamación de la mucosa nasal, caracterizada clínicamente por uno o más síntomas: rinorrea, estornudos en salva, prurito nasal, congestión nasal.

Se consideró que existía rinitis cuando figuraba dicho diagnóstico en informes de los Servicios de Alergología u Otorrinolaringología.

**Poliposis nasosinusal:** La poliposis nasosinusal es una rinosinusitis crónica bilateral que se caracteriza por la aparición de pólipos en las cavidades nasosinusales. Se consideró el diagnóstico de poliposis nasosinusal cuando dicho diagnóstico figuraba en informes de Otorrinolaringología. En algunos casos existían registros de cirugías previas por dicha patología.

**Reflujo gastroesofágico:** La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una enfermedad que se produce cuando el reflujo gastroesofágico ocasiona síntomas molestos, que deterioran la calidad de vida de los pacientes, o complicaciones. El reflujo gastroesofágico se define como el tránsito de contenido del estómago al esófago. Para el diagnóstico de la

ERGE es suficiente la historia clínica del paciente: presencia de pirosis, con o sin regurgitaciones que deteriora su calidad de vida, que aparece tras la ingesta, al acostarse o agacharse, que cede con alcalinos y se previene con fármacos antisecretores. La endoscopia oral se realiza con frecuencia en pacientes con ERGE pero no es necesaria para el diagnóstico. Se consideró que existía reflujo gastroesifágico cuando figuraba en los antecedentes médicos y/o recibía tratamiento antisecretor como tratamiento habitual.

**Apnea del sueño:** El Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHOS) se caracteriza por somnolencia diurna excesiva, trastornos cardiorrespiratorios y cognitivos, secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño. Suele afectar a pacientes obesos y los síntomas más importantes son los ronquidos y las pausas respiratorias repetidas. Cada apnea y/o hipopnea condiciona una puntual caída en la saturación que altera la media nocturna y termina ocasionando serios problemas cardiovasculares a medio-largo plazo. El diagnóstico se realiza mediante polisomnografía o poligrafía respiratoria. El tratamiento médico más eficaz es la aplicación de presión positiva en la vía aérea (CPAP). Se consideró que existía apnea del sueño cuando figuraba el diagnóstico o el paciente tenía indicada CPAP nocturna.

**Obesidad:** La obesidad es una enfermedad que se caracteriza por el exceso de grasa corporal. Se acepta como punto de corte para definir la obesidad valores para el IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. La obesidad se valoró mediante el IMC (índice de masa corporal), calculado con el peso (kg) y talla (cm) que figuraban en el registro de la espirometría de 2009, considerando obesidad en caso de IMC  $\geq 30$ .

**Depresión:** La depresión o enfermedad depresiva es un trastorno muy frecuente que se caracteriza por una perturbación del estado de ánimo en la que predomina un sentimiento de tristeza injustificado, y que casi siempre se acompaña de ansiedad, ideas repetidas de tipo pesimista, sentimientos de culpa y minusvalía personal, así como también de síntomas somáticos, entre los que destacan el insomnio, la fatiga, las molestias gastrointestinales, la pérdida o exceso de apetito, y la disminución o ausencia del deseo sexual. Existen diferentes escalas para evaluar la depresión, teniendo dichas escalas un valor orientativo y en todo caso, útiles para investigación, aunque el diagnóstico clínico, se basa en la entrevista clínica. Se consideró que existía depresión cuando figuraba entre los antecedentes médicos y/o recibía tratamiento antidepresivo según la historia clínica.

*Comorbilidades con alta prevalencia en la edad avanzada y que por sí mismas o por su tratamiento pueden afectar al control del asma y/o la calidad de vida.*

**Hipertensión arterial:** La hipertensión arterial se define como una presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o una presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg. Se consideró que existía hipertensión arterial cuando en la historia clínica figuraba el antecedente diagnóstico y/o seguía tratamiento habitual con un fármaco antihipertensivo.

**Hipercolesterolemia:** En general, el colesterol total debe ser  $\leq 200$  mg/L (5,2 mmol/l) y el cLDL  $\leq 130$  mg/dl (3,4 mmol/L), aunque si existen factores de riesgo cardiovascular el límite recomendado puede ser inferior. Se consideró que existía hipercolesterolemia cuando en la historia clínica figuraba el antecedente diagnóstico y/o seguía tratamiento farmacológico para dicha patología.

**Artrosis:** La artrosis se define como un proceso degenerativo articular, consecuencia de trastornos mecánicos y biológicos que desestabilizan el equilibrio entre la síntesis y la degradación del cartílago articular, estimulando el crecimiento del hueso subcondral y con la presencia de sinovitis crónica. Consideramos la existencia de artrosis cuando en la historia clínica figuraba el antecedente diagnóstico.

**Enfermedad tiroidea:** Las enfermedades del tiroides tienen una elevada prevalencia en todas las edades y especialmente en el sexo femenino. Se incluyeron en este apartado, la presencia de hipotiroidismo o hipertiroidismo, valorándose su presencia cuando en la historia clínica figuraba el antecedente diagnóstico y/o seguía tratamiento farmacológico para dicha patología.

**Cardiopatía isquémica:** Dentro de las enfermedades cardiovasculares las que afectan las arterias coronarias, son las más frecuentes y engloban procesos que van desde la angina de pecho, Infarto Agudo del Miocardio, hasta la muerte súbita. Consideramos la existencia de cardiopatía isquémica cuando en la historia clínica figuraba el antecedente diagnóstico y/o seguía tratamiento farmacológico para dicha patología.

**Trastornos de ritmo:** Se incluyeron en este apartado los trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco como la fibrilación auricular, que es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente. Consideramos la existencia de trastornos del ritmo cuando en la historia clínica

figuraba el antecedente diagnóstico y/o seguía tratamiento farmacológico para dicha patología.

**Otras cardiopatías:** Se incluyeron en este apartado las valvulopatías, la insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías estructurales como miocardiopatía hipertrófica. Consideramos la existencia de otras cardiopatías cuando en la historia clínica, en especial en los informes de Cardiología, figuraba el diagnóstico.

**Otras enfermedades respiratorias:** Se incluyeron en este apartado la presencia de antecedentes de tuberculosis pulmonar tratada, tromboembolismo pulmonar o bronquiectasias cuando en la historia clínica figuraba el antecedente diagnóstico, en especial en los informes de Neumología.

**Glaucoma:** El glaucoma se trata de una neuropatía óptica progresiva del adulto en la cual la presión intraocular (PIO) y otros factores de riesgo contribuyen al daño de las células ganglionares, de sus axones y a las características patológicas de la cabeza del nervio óptico, en ausencia de otra patología ocular que las causara y en presencia de un ángulo abierto y que puede conducir a ceguera. Los betabloqueantes tópicos (selectivos o no selectivo) siguen siendo el tratamiento de primera elección, pudiendo tener efectos perjudiciales en el paciente asmático al producir broncoconstricción.

**Tratamiento farmacológico de comorbilidades que pueden interferir con el asma o la calidad de vida:** AINES, fármacos betabloqueantes tópicos o sistémicos, antidepresivos.

**25. Escala de disnea MCR-ATS:** Escala modificada del MRC (Medical Research Council) (Fletcher CM,1960), consta de cinco estadios numerados de 0 al 4; mayor grado, menor tolerancia a la actividad debido a la disnea :

- a. Sin disnea, excepto ejercicios extenuantes: Nada (Grado 0)
- b. Al caminar rápidamente en plano o subir pendiente leve: Leve (Grado 1)
- c. Ha de caminar más lentamente o detenerse en terreno plana: Moderada (Grado 2)
- d. No puede caminar más de 100 metros sin detenerse: Grave (Grado 3)
- e. La disnea le impide salir de casa: Muy grave (Grado 4)

## 26. Cuestionario de control de asma (ACT):

Se utilizó el Asthma Control Test (ACT) (Nathan RA y cols, 2004), en su versión en castellano (Vega JM y cols, 2007). Se recogió únicamente la puntuación obtenida en la revisión de 2009. Este cuestionario está diseñado para medir el control de asma sin usar los valores de función pulmonar. Se detalla en el Anexo II. Hay 5 opciones posibles puntuadas de 1 (peor) a 5 (mejor). La puntuación final puede ir de 5 (representando el peor control de asma) a 25 (representando el control óptimo). Se emplearon como puntos de corte, de acuerdo a la guía GEMA 2009 (Tabla 8), los siguientes:

- 20-25 puntos: Asma bien controlada
- 16-19 puntos: Asma parcialmente controlada
- 5-15 puntos: Asma mal controlada

Tabla 8: Clasificación del control del asma en adultos según la GEMA 2009.

	<b>BIEN controlada</b> (todos los siguientes)	<b>PARCIALMENTE controlada</b> (cualquier medida en cualquier semana)	<b>MAL controlada</b>
<b>Síntomas diurnos</b>	Ninguno o $\leq 2$ días a la semana	$> 2$ días a la semana	
<b>Limitación de actividades</b>	Ninguna	Cualquiera	
<b>Síntomas nocturnos/ Despertares</b>	Ninguno	Cualquiera	Si $\geq 3$ características de asma parcialmente controlada
<b>Necesidad de medicación de alivio (rescate) (agonista <math>\beta_2</math> adrenérgico de acción corta)</b>	Ninguna o $\leq 2$ días a la semana	$> 2$ días a la semana	
<b>Función pulmonar</b> - FEV <sub>1</sub> - PEF	$> 80\%$ del valor teórico $> 80\%$ del valor teórico	$< 80\%$ del valor teórico $< 80\%$ del valor teórico	
<b>Cuestionarios validados de síntomas</b> - ACT - ACQ	$\geq 20$ $\leq 0,75$	16-19 $> 1,5$	$\leq 15$ no aplicable
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	$\geq 1$ /año	$\geq 1$ en cualquier semana

## **27. Cuestionario de calidad de vida:**

Se midió la calidad de vida en asma mediante el cuestionario Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (Marks GB y cols, 1992), en su versión validada en castellano (Perpiñá M y cols, 1995), detallado en el Anexo III. Se recogió la puntuación obtenida en la revisión de 2009.

Se trata de un cuestionario de 20 ítems que cubre 4 dimensiones (disnea, estado de ánimo, limitación social y preocupaciones) que proporciona una puntuación total y para cada una de las subescalas. Los pacientes tienen que responder a una serie de afirmaciones describiendo la forma en que el asma (o su tratamiento) le afecta y puntuar según la escala dada en referencia a las últimas 4 semanas. Las posibles respuestas (en una escala de Likert) pueden ser: Nada, algo, a veces, a menudo o muy a menudo, puntuando de 0 a 4.

La puntuación final se calcula como la media de la puntuación de todos los ítems multiplicada por 2,5, con valores que van del 0 para el no deterioro de la calidad de vida a 10 para el máximo deterioro de la calidad de vida. Las subescalas tienen nombres descriptivos de los componentes de los que derivan y también puntúan hasta 10 (es la media de todos los ítems asociados multiplicados por 2,5).

### **III. Datos de función pulmonar**

## **28. Función pulmonar**

La función pulmonar se midió mediante espirometría, con la técnica detallada previamente. Los pacientes realizaron espirometrías de forma anual como parte de su seguimiento habitual y no se les indicó suspender su medicación habitual.

En caso de disponer de varias espirometrías en el mismo año, se escogía siempre la que mostraba mejores valores (mayor FEV<sub>1</sub>). Los datos recogidos fueron: Capacidad vital forzada (CVF), Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), relación FEV<sub>1</sub>/FVC. Se recogieron datos de la mejor espirometría del año del diagnóstico (espirometría basal) y la mejor del último año evaluado (2009).

### **29. Evolución de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>):**

Para evitar la variabilidad del asma, se estudiaron 192 pacientes que tenían más de 2 espirometrías recogidas y al menos 2 años de seguimiento. Se creó la variable categórica *evolución de la función pulmonar* mediante la fórmula FEV<sub>1</sub> actual (ml) – FEV<sub>1</sub> basal (ml), con dos posibles categorías: disminución en FEV<sub>1</sub> o no disminución en FEV<sub>1</sub> (aumenta o se mantiene).

### **30. Pérdida de función pulmonar en ml/año, según las fórmulas (Schikowski T y cols, 2013):**

Para evitar la variabilidad del asma, se estudiaron 192 pacientes que tenían más de 2 espirometrías recogidas y al menos 2 años de seguimiento.

- a. FEV<sub>1</sub> actual (ml) – FEV<sub>1</sub> basal (ml) / años de seguimiento.
- b. FEV<sub>1</sub> actual % – FEV<sub>1</sub> basal % / años de seguimiento.
- c. FVC actual (ml) – FVC basal (ml) / años de seguimiento.
- d. FEV<sub>1</sub>/FVC actual – FEV<sub>1</sub>/FVC basal / años de seguimiento.

### **3.6.- Recogida y análisis de datos**

Para la creación de la base de datos y para el análisis de los datos se contó con la colaboración de la Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica del Hospital/Instituto de Investigación, que construyó la base de datos y asesoró en el estudio estadístico.

El proceso de recogida de datos se realizó a partir de la historia clínica, almacenando los datos clínico-asistenciales relativos al estudio en una base de datos informatizada diseñada específicamente para este propósito. Dicha base de datos no almacena datos de carácter personal, al ser anonimizados en el proceso de recogida de datos desde la historia clínica.

El contraste de la distribución entre variables dicotómicas y categóricas se realizó mediante tablas de contingencia con el estadístico Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según corresponda.

La comparación de medias entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba T-Student, cuando se compararon dos medias, o análisis de la varianza de un factor, cuando se compararon más de dos medias, si cumplían criterios de normalidad. Si no se podía trabajar bajo el supuesto de normalidad de la variable de interés, se utilizaron los test no paramétricos U de Mann-Whitney o H de Kruskal-Wallis para comparar la igualdad en la distribución de la variable cuantitativa en dos grupos o en más de dos grupos, respectivamente. Para contrastar la normalidad de las variables se utilizó el test no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliford, debido a que se desconocían los parámetros poblacionales de la distribución normal y se utilizó una estimación de dichos parámetros calculados en la muestra.

Las correlaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante los coeficientes R<sup>2</sup> de Pearson, si la distribución de las variables era normal y el tipo de asociación entre ellas lineal (ya que solamente mide relación lineal), y Rho de Spearman, donde no se necesitan los supuestos de normalidad y además, se puede medir cualquier tipo de relación. La correlación entre variables cualitativas se realizó mediante el coeficiente tau-b de Kendal. Todos estos coeficientes se interpretan de la misma forma, ya que, al ser adimensionales, toman valores entre -1 y 1 de forma que, cuando el coeficiente está próximo a cero, indica que no existe relación entre las variables, mientras que cuando se acerca a los extremos (valores 1 y -1) indica una relación más fuerte (directa o inversa, respectivamente). Para los coeficientes de correlación se calculó el contraste de hipótesis habitual, dando su p-valor y analizando si dichos coeficientes eran significativos o no.

El análisis multivariable se llevó a cabo mediante regresión lineal, en el caso del cuestionario de calidad de vida al ser las variables dependientes numéricas, introduciendo como variable dependiente las cuatro dimensiones de la calidad de vida y su puntuación total (disnea, estado de ánimo, limitación social y preocupaciones o inquietudes y total) y como variables independientes las que obtuvieron significación estadística en el análisis bivariante o aquellas que podían tener una implicación clínicamente plausible, obteniendo para cada modelo su coeficiente de determinación lineal R<sup>2</sup>. También se utilizó la regresión logística cuando se analizó el mal control de la enfermedad en los pacientes de la muestra, ya que la variable era dicotómica. En este caso se utilizó como variables independientes, igual que en el caso anterior, las que resultaron significativas en el análisis bivariantes o podían tener implicación clínica. Para su validación se analizó la validez de criterio del modelo mediante el contraste de hosmer-lemeshow y su calibración usando el c-statistics.

### 3.7.-Limitaciones del estudio

Al tratarse de un estudio transversal de casos y controles, presenta las limitaciones propias de este tipo de estudios, no permitiendo establecer relaciones de causalidad (sólo asociación) ni permitiendo calcular incidencias. Tampoco podremos establecer la secuencia temporal de los acontecimientos. Por otro lado, presenta la limitación propia también de este tipo de estudios en cuanto a la representatividad de la muestra, y por consiguiente, a la factibilidad de generalizar los resultados obtenidos del estudio a la población en general.

Es posible que existan sesgos de selección ya que la definición de caso o control se realizó a través de un cuestionario de control de la enfermedad, que aunque validado y adaptado culturalmente a nuestro idioma, no incluyó medidas objetivas como podría ser la función pulmonar. No obstante, dicho cuestionario se obtuvo por sus médicos habituales, que están entrenados en el mismo al ser una herramienta clínica de la práctica diaria.

Los instrumentos de medida (espirómetros, aparatos del laboratorio) han ido cambiando a lo largo de los años por lo que para algunas variables, no todos los datos están medidos con el mismo aparato, con los posibles errores que pueda conllevar.

Al ser un estudio que se realiza en un contexto hospitalario existe el sesgo potencial de que los individuos derivados al hospital tengan patrones de referencia diferentes (sesgo de *Berkson*); por lo que podrían representar un espectro de la enfermedad asmática más grave, peor controlada o con mayor comorbilidad que los asmáticos atendidos en atención primaria. Además, al tratarse de consultas ambulatorias, pacientes mayores ingresados en instituciones sanitarias o cuyas limitaciones físicas, psíquicas o sociales les impidan acudir a controles en dicho régimen ambulatorio no estarán representados en la muestra.

La información depende de la calidad de los registros (historias clínicas). En algunos casos la información podrá estar ausente, incompleta o ser de mala calidad. El seguimiento de la calidad de registro se realizó mediante la revisión de los datos por dos investigadores.

## **4. RESULTADOS**



## 4.- RESULTADOS

### 4.1.-DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

#### 4.1.1.- Características demográficas.

Se incluyeron 209 pacientes de 65 años o más con diagnóstico objetivo de asma. La edad media del grupo fue de 73,55 años, con una desviación típica (DT) de 5,44 años. En cuanto al género, el grupo de estudio estaba formado por 149 mujeres (71,29%) y 60 hombres (28,71%), sin diferencias en la edad ( $p = 0,159$ ).

#### 4.1.2.-Edad de diagnóstico del asma y años de evolución de la enfermedad

La edad media al comienzo de la enfermedad fue de 46,76 (DT 15,76) años, abarcando un rango de los 3 a los 80 años. La media de años con enfermedad fue de 26,77 (DT 15,38) años (Tabla 9).

Los datos acerca de la edad al diagnóstico por el especialista en Alergología y los años de seguimiento en el Servicio de Alergología, se recogen en la Tabla 9.

Tabla 9: Datos referentes a la edad actual, edad al inicio de la enfermedad, edad al diagnóstico, años de evolución de la enfermedad y años de seguimiento en nuestro servicio.

	n*	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
<b>Edad</b>	209	73,55	5,44	65	89
<b>Edad de comienzo del asma</b>	208	46,76	15,76	3	80
<b>Edad de diagnóstico en el Servicio de Alergología</b>	207	57,30	10,11	29	80
<b>Años de evolución de la enfermedad</b>	208	26,77	15,38	1	71
<b>Años de seguimiento en el Servicio Alergología</b>	207	16,26	9,12	1	40

\* Algunos datos no disponibles en todos los pacientes.

Ciento ochenta y tres pacientes 183 (87,98%) referían un asma de larga duración, que se había iniciado antes de los 65 años. Veinticinco pacientes (12,02%) habían iniciado el asma después de los 65 años (asma de inicio tardío), como se muestra en la Figura 2.

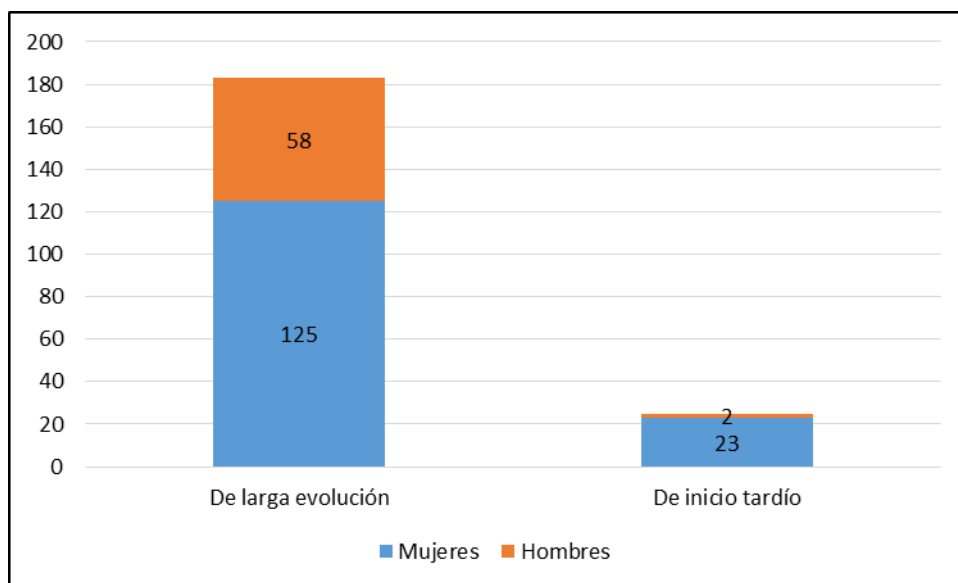


Figura 2: Clasificación del asma según edad de inicio y sexo (n= 208).

El asma comenzó fundamentalmente en la 4ª, 5ª y 6ª década, tal y como aparece en la siguiente figura (Figura 3).

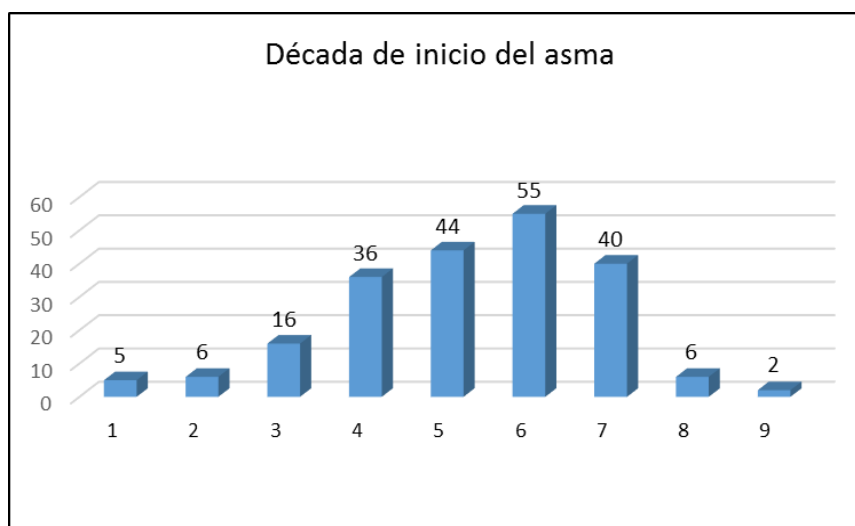


Figura 3: Década de inicio del asma.

La edad de comienzo en hombres fue de 43,51 años (DT 14,68) y en las mujeres 48,08 (DT 16,05) ( $p = 0,048$ ). Había más mujeres en el grupo de asma de comienzo tardío ( $p = 0,014$ ).

La media de años de evolución de la enfermedad fue de 29,58 años (rango de 4 a 71 años) para los que comenzaron con síntomas antes de los 65 años y de 6,28 años (rango de 1 a 21) para los de reciente comienzo (iniciada después de los 65 años) (Figura 4).

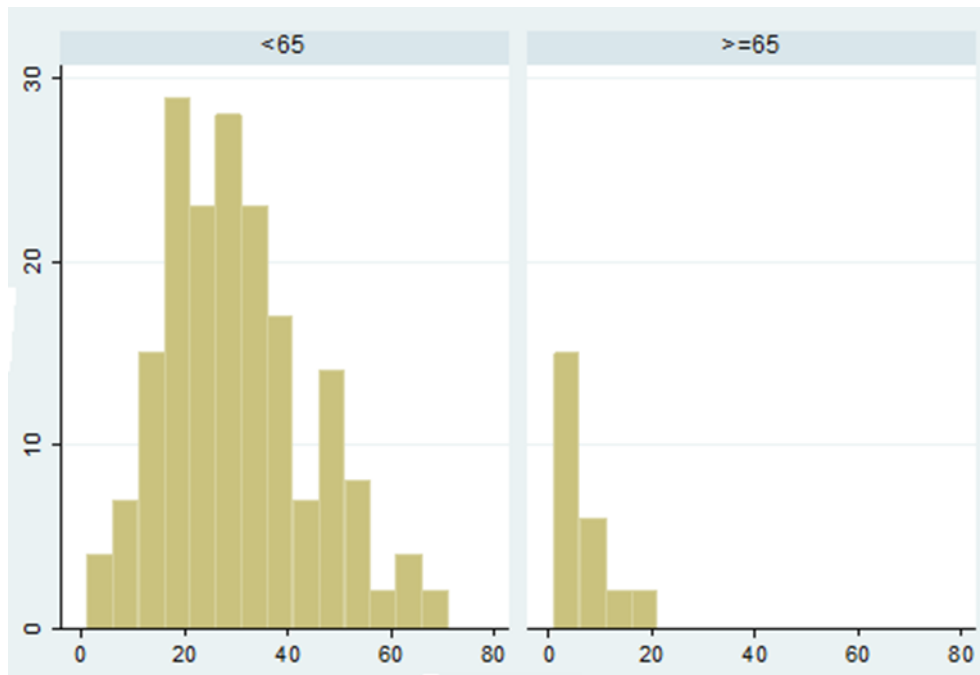


Figura 4: Distribución de la frecuencia (eje vertical) de los años de evolución de la enfermedad (eje horizontal) en pacientes con asma de larga evolución y en los de comienzo tardío.

#### 4.1.3.- Hábito tabáquico

No había fumadores activos en el grupo de estudio ya que era criterio de exclusión. El 20,57% de los pacientes (n=43) referían ser exfumadores (32 hombres y 11 mujeres) y el 79,43% de los pacientes (n= 166) referían no haber fumado nunca (28 hombres y 138 mujeres); siendo la distribución por género estadísticamente significativa ( $p= 0,000$ ).

#### 4.1.4.-Prueba realizada para el diagnóstico de asma.

El diagnóstico de asma, se realizó mediante una espirometría con test de reversibilidad positivo en 153 pacientes, mediante test de metacolina en 50 pacientes y mediante test de reversibilidad con corticoides en 6 pacientes (Figura 5).

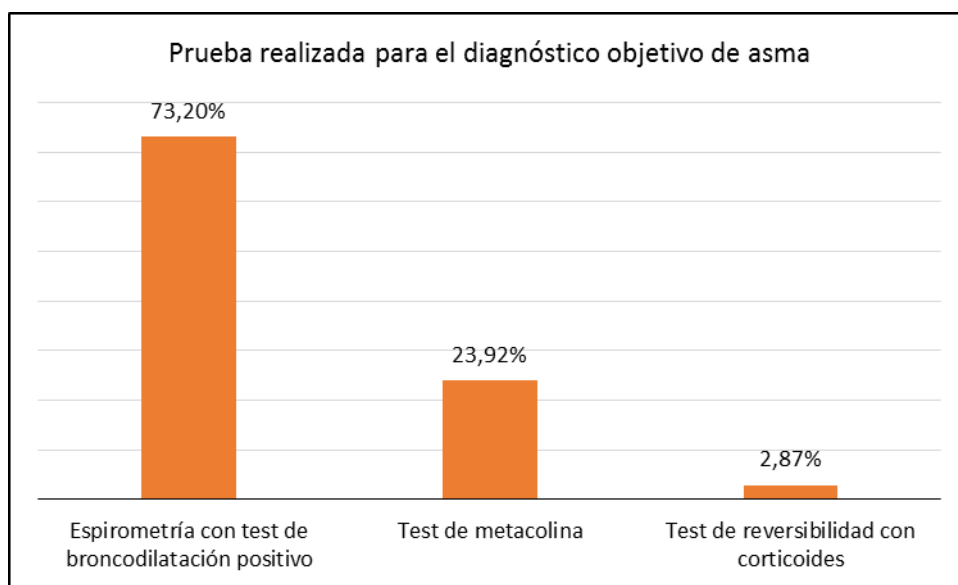


Figura 5: Prueba necesaria para realizar el diagnóstico objetivo de asma.

#### 4.1.5.- Características clínicas.

##### 4.1.5.1.-Sensibilización a alérgenos (Atopia).

Se consideró asma alérgica cuando presentaba sensibilización a al menos un alérgeno (pruebas cutánea en *prick* o IgE sérica específica positiva). El 64,59% (135) de los pacientes estaban diagnosticados de asma no alérgica y el 35,41% (74), de asma alérgica.

Dentro de los pacientes sensibilizados, los pólenes eran los alérgenos más relevantes, de forma que el 24,88% (52 pacientes) tenían pruebas cutáneas y/o IgE específica positiva para al menos algún polen. Las sensibilizaciones a otros grupos de alérgenos se muestran en la Figura 6. Algunos pacientes estaban sensibilizados a más de un grupo de alérgenos.

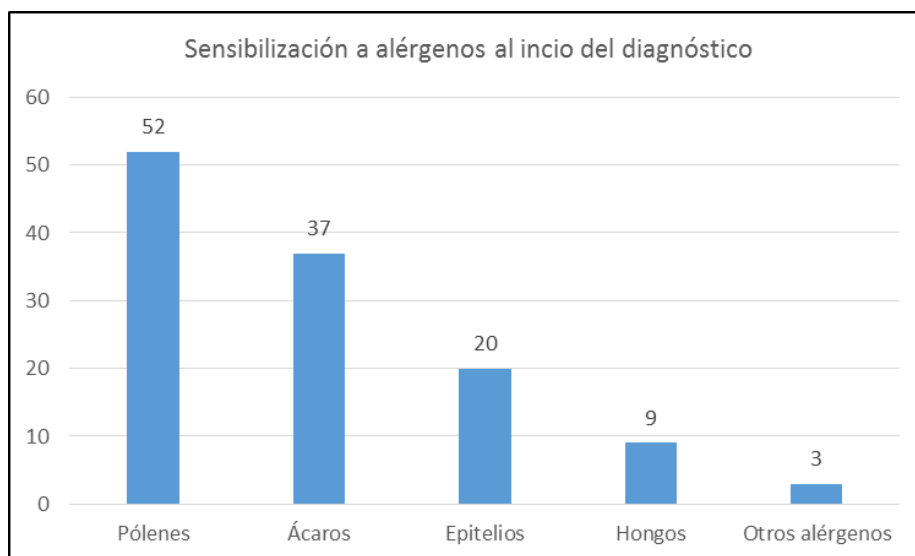


Figura 6: Sensibilización a los diferentes grupos de alérgenos en el momento del diagnóstico (nº de pacientes sensibilizados a cada grupo de alérgenos).

El asma tuvo un componente alérgico con mayor frecuencia en los varones (45,00 %) frente a un 31,54 % en el caso de las mujeres. Aunque la frecuencia fue mayor en los varones, la diferencia no fue estadísticamente significativa como puede observarse en la Tabla 10.

No hay diferencias en la edad de comienzo del asma en pacientes con atopía 45,64 (DT 16,40), o sin atopía 47,05 (DT 15,65) ( $p = 0,061$ ).

Tabla 10: Diagnóstico de atopía según sexos al inicio.

Inicial	Asma alérgica	Asma no alérgica	p-valor
Hombre	27 (45,00 %)	33 (55,00 %)	0,066
Mujer	47 (31,54 %)	102 (68,46 %)	

En el momento de la recogida de datos, la mayoría de los pacientes estaban diagnosticados de asma no alérgico 139 (66,51%) mientras que 70 (33,49%) estaban diagnosticados de asma alérgica (26 hombres (43,33%) y 44 mujeres (29,49%);  $p = 0,056$ ).

#### 4.1.5.2.-Factores desencadenantes o agravantes del asma.

Dentro de los factores desencadenantes o agravantes del asma reconocidos por los pacientes, las infecciones respiratorias fueron las más importantes (66,51%), seguidas por los irritantes inespecíficos (27,75%), los AINES (11,00%) y el esfuerzo físico (7,18%), como se muestra en la Figura 7.

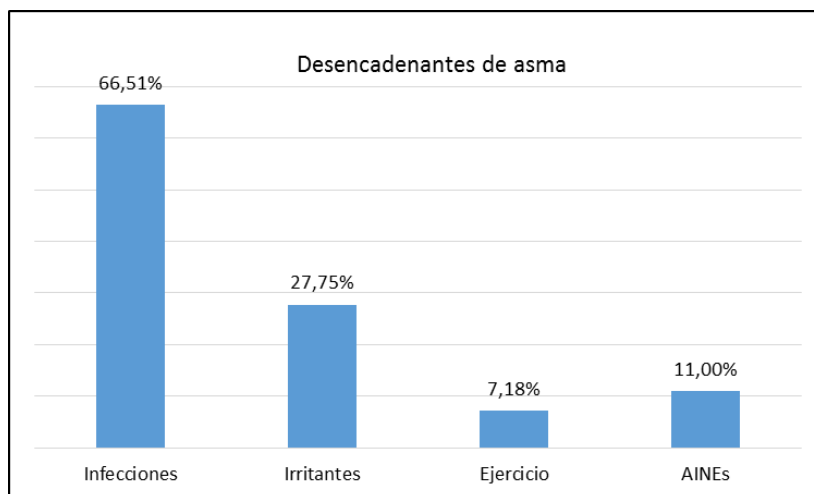


Figura 7: Factores desencadenantes o agravantes del asma referidos por los pacientes.

En cuanto a otros posibles factores desencadenantes o agravantes de asma, relevantes en el momento del diagnóstico o a lo largo de evolución de la enfermedad, se recogió que 61 pacientes (29,19%) referían que el asma comenzó tras una infección respiratoria. El asma comenzó tras embarazo/parto en 4 pacientes y en 21 pacientes el asma apareció o empeoró tras la menopausia. Ocho pacientes (3,88%) recibían tratamiento con fármacos betabloqueantes por otras patologías.

El asma fue causa de incapacidad laboral o jubilación anticipada en 9 pacientes, aunque otros 19 referían mejoría clínica tras la jubilación. En 2 pacientes se diagnosticó asma ocupacional.

#### 4.1.6- Gravedad del asma en el momento del diagnóstico.

##### 4.1.6.1.- Exacerbaciones: Ingresos y asistencias a urgencias.

En la primera valoración realizada en el Servicio de Alergología, 61 pacientes referían ingresos previos por reagudización asmática y 13 pacientes habían precisado ingreso en UCI.

#### 4.1.6.2.- Tratamiento farmacológico.

Al inicio del diagnóstico y seguimiento en nuestro servicio, el 75,12% (157 pacientes) recibió tratamiento con corticoides inhalados, siendo la dosis de corticoides inhalados: bajas en 12 pacientes, medias en 70, altas en 86 y desconocidas en 11 pacientes. El 46,89% (98 pacientes) seguían tratamiento con teofilinas orales y el 20,10% (42 pacientes) recibieron inmunoterapia específica.

El 26,79% de los pacientes (56 pacientes) requirió al menos un ciclo de corticoides orales al año; de los cuales 21 pacientes (10,04%) eran corticodependientes (es decir, seguían tratamiento con corticoides orales para el asma de forma mantenida) y además, 23 pacientes (11,00%) seguían tratamiento con corticoides depot por poliposis nasosinusal y/o asma (Figura 8).

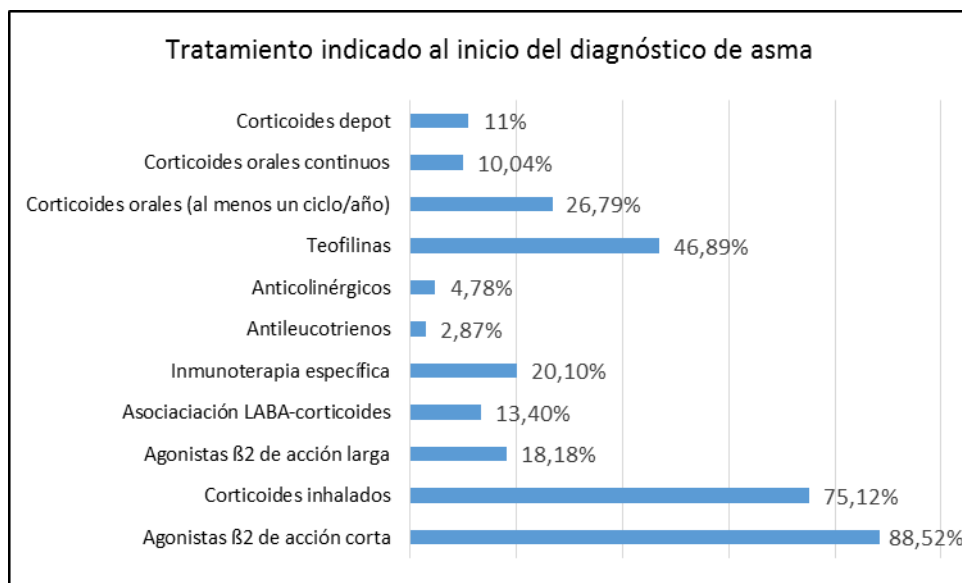


Figura 8: Tratamiento indicado para el asma al inicio del diagnóstico.

#### 4.1.6.3.- Función pulmonar en el momento del diagnóstico.

En la primera espirometría evaluada, el 16,35% (34 pacientes) tenía FEV<sub>1</sub> menor de 60% del valor predicho, el 25,96% (54 pacientes) tenía FEV<sub>1</sub> entre el 60 y el 80% y el 57,69% (120 pacientes) tenía FEV<sub>1</sub> mayor de 80%. El 83,09% (172) pacientes tenían en el momento del diagnóstico FEV<sub>1</sub>/FVC mayor o igual a 70.

La edad media en pacientes con FEV<sub>1</sub> menor de 60% fue de 56,2 años (DT 11,2), en pacientes con FEV<sub>1</sub> 60-80% fue de 55,6 años (DT 10,8) y con FEV<sub>1</sub> mayor de 80% fue de 58,3 años (DT 9,45), no habiendo diferencias significativas entre ellas ( $p = 0,222$ ), pero sí se distribuye de forma diferente según el género, de forma que las mujeres tenían mejor función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) al inicio del diagnóstico ( $p = 0,034$ ) (Tabla 11).

Tabla 11: FEV<sub>1</sub>% en el momento del diagnóstico en hombres y mujeres.

	Hombres	Mujeres
< 60%	25%	12,84%
60-80%	30%	24,32%
> 80%	45%	62,84%

#### 4.1.6.4- Clasificación de la gravedad en el momento del diagnóstico.

En cuanto a la gravedad del asma en el momento del diagnóstico, basándonos en la clasificación de la GEMA 2009, la mayoría de los pacientes tendrían asma persistente moderada (35,10%) o grave (44,23%), como refleja la Figura 9.

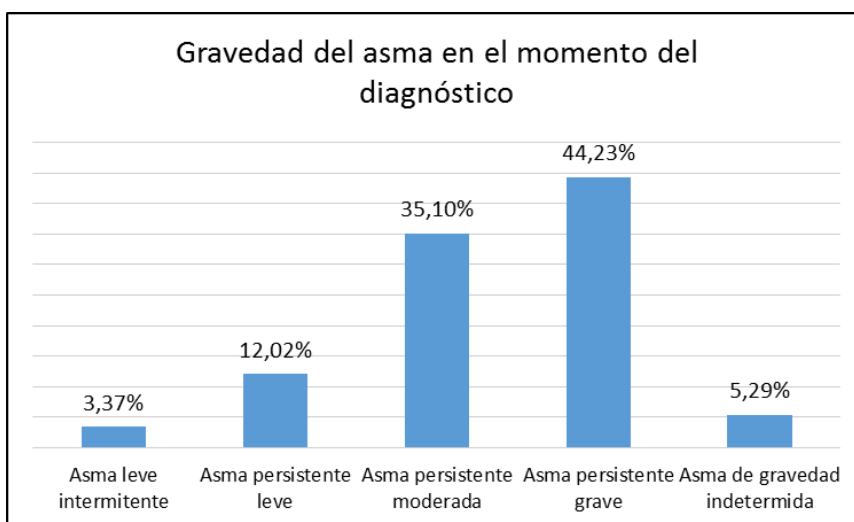


Figura 9: Gravedad del asma en el momento del diagnóstico (Clasificación según GEMA 2009).

#### **4.1.7.- Gravedad del asma en la actualidad y su evolución.**

##### **4.1.7.1- Exacerbaciones: Ingresos y asistencias a urgencias.**

En el último año evaluado, 23 pacientes (11%) sufrieron exacerbaciones graves que precisaron al menos una asistencia en urgencias y/o un ingreso hospitalario durante el año anterior. Ocho pacientes (3,8%) ingresaron por reagudización asmática, uno de ellos en la UCI.

##### **4.1.7.2.- Tratamiento farmacológico para el asma en la actualidad.**

La mayoría de los pacientes 189 (90,43%) recibían corticoides inhalados en asociación con LABA. El 97,6% de los pacientes seguían tratamiento con corticoides inhalados. En cuanto a la dosis de corticoides inhalados, éstas eran bajas en 35 pacientes (17,16%), medias en 71 (34,80%) y altas en 98 (48,04%).

Además, aumentó el porcentaje de pacientes en tratamiento con antileucotrienos 80 (38,28%) y anticolinérgicos 36 (17,20%), mientras que disminuyeron los pacientes en tratamiento con teofilinas 6 (2,87%). Ningún paciente realizaba tratamiento con inmunoterapia específica.

Respecto a la necesidad de corticoides orales, el 15,78% (n=33) de los pacientes precisó al menos un ciclo de corticoides orales al año. Sólo 3 pacientes necesitaban corticoides orales de forma mantenida; además, 3 pacientes seguían tratamiento con corticoides depot por poliposis nasosinusal y 5 pacientes realizaban tratamiento continuo con corticoides orales a bajas dosis por patología reumatológica (Figura 10).

El 59,33% (124 pacientes) se vacuna anualmente de la gripe y el 22,97% (48 pacientes) se había vacunado para el neumococo.

No había diferencias entre hombres y mujeres respecto al tratamiento recibido: dosis de corticoides ( $p = 0,773$ ), antileucotrienes ( $p = 0,058$ ), ni anticolinérgicos ( $p = 0,892$ ).

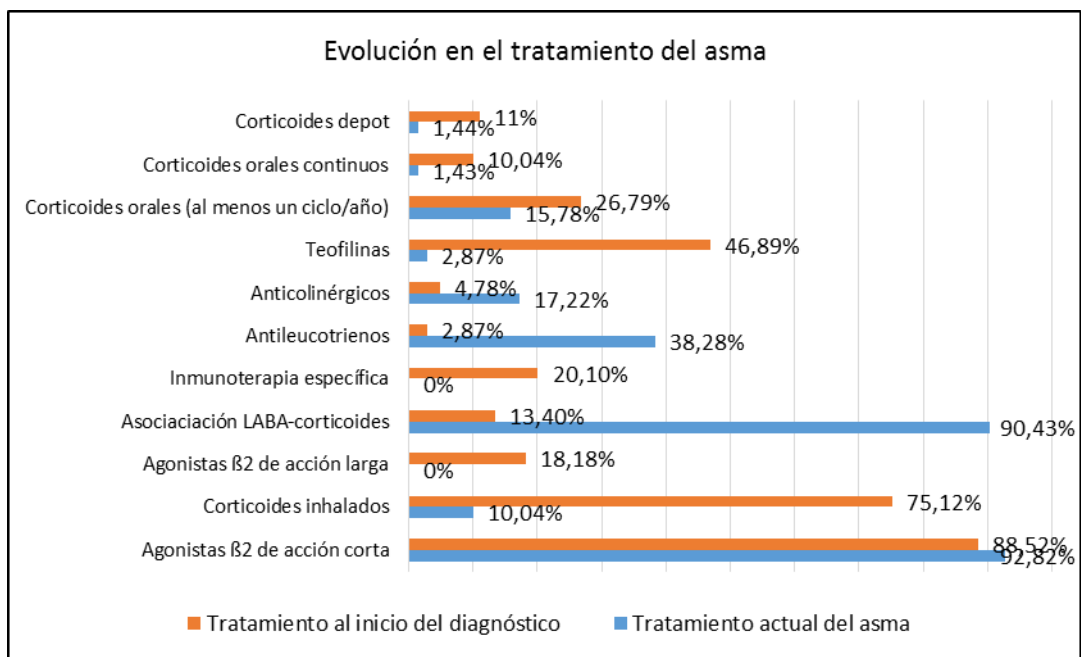


Figura 10: Tratamiento para el asma al inicio del diagnóstico y en el momento actual.

#### 4.1.7.3.- Gravedad del asma en la actualidad.

En cuanto a la gravedad del asma, según la clasificación GEMA 2009, la mayoría tenían asma persistente moderada (99 pacientes; 47,60%) o grave (98 pacientes; 47,12%) (Figura 11).

124 (59,33%) de los pacientes mantiene requerimientos terapéuticos para el escalón de gravedad diagnosticado al inicio. De forma que de los 92 pacientes que debutaron con asma grave al inicio, 66 (71,73%) mantuvieron el mismo tipo de tratamiento, 23 (25,00%) reducen las necesidades de tratamiento a las propias de asma persistente moderada 2 (2,17%) pasarían a tratarse como un asma persistente leve (y desconocemos la evolución en un paciente).

De igual forma, de los 7 pacientes que debutaron con asma leve intermitente, 5 evolucionaron posteriormente, precisando tratamiento de asma leve persistente en 1 paciente (14,29%) y de asma moderada persistente en 4 pacientes (57,14%).

En el caso de asma leve persistente, de los 25 pacientes que debutaron con esta gravedad, 16 pacientes (64,00%) pasaron a necesitar tratamiento de asma moderada persistente y 6 (24,00%) de asma persistente grave y en un caso se pudo reducir al escalón de asma leve intermitente (4,00%). Finalmente de los 73 pacientes con asma moderada persistente, 18

pasaron a necesitar tratamiento de asma grave (24,65%) y solo 2 de ellos (2,73%) redujeron su medicación a la correspondiente a asma leve persistente.

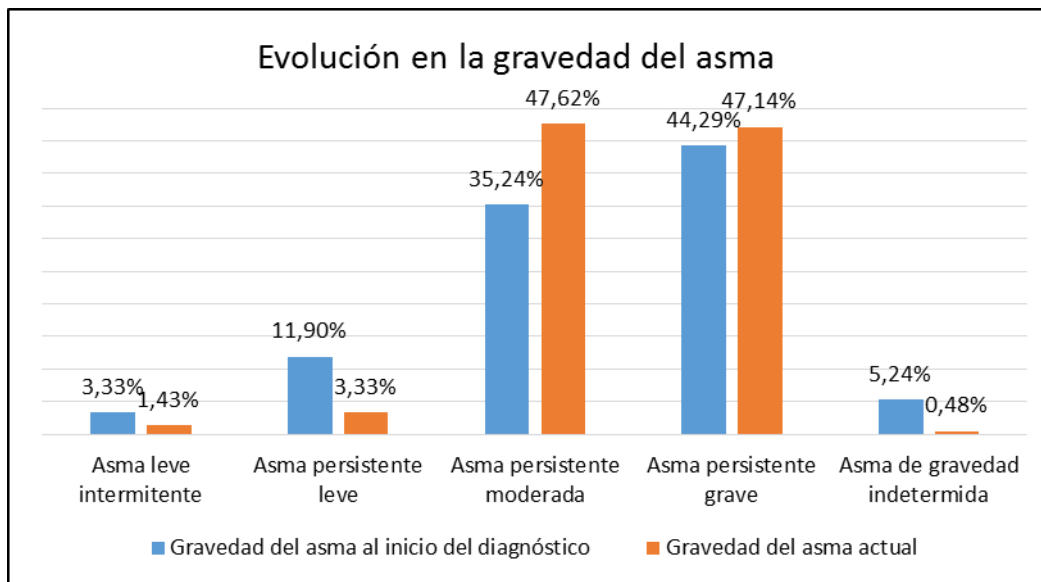


Figura 11: Gravedad del asma en el momento del diagnóstico y en la actualidad (Clasificación según GEMA 2009).

#### 4.1.7.4.- Función pulmonar en la actualidad

En cuanto a la función pulmonar medida por espirometría, se observó que la mayoría, el 69,68% (146 pacientes) tenía un FEV<sub>1</sub>% mayor del 80% del teórico, el 25,84% (54 pacientes) tenía FEV<sub>1</sub> 60-80% y el 4,31% (9 pacientes) tenía FEV<sub>1</sub> menor del 60% del teórico, sin diferencias en la edad media en cada grupo (Tabla 12 y Figura 12), pero con diferencias en la distribución por grupos en cuanto al sexo, de forma que hay más mujeres con FEV<sub>1</sub> normal ( $p = 0,003$ ) en el momento actual (Tabla 13 y Figura 13). Además, el 64,59% (135 pacientes) tenía un índice FEV<sub>1</sub>/FVC mayor o igual a 0,70, mientras que un 35,41% (74 pacientes) tenía un índice FEV<sub>1</sub>/FVC menor de 0,7.

Tabla 12. Edad media para cada grupo de valores de FEV<sub>1</sub>%.

	<60	60-80	>80	p-valor
<b>Edad</b>	74,4 (±7,68)	74,10 (±5,70)	73,28 (±5,21)	0,678

Tabla 13. Distribución por género y según valores de FEV<sub>1</sub>%, (p = 0,003).

	Hombres	Mujeres
< 60%	5%	4,03%
60-80%	41,67%	19,46%
> 80%	53,33%	76,51%

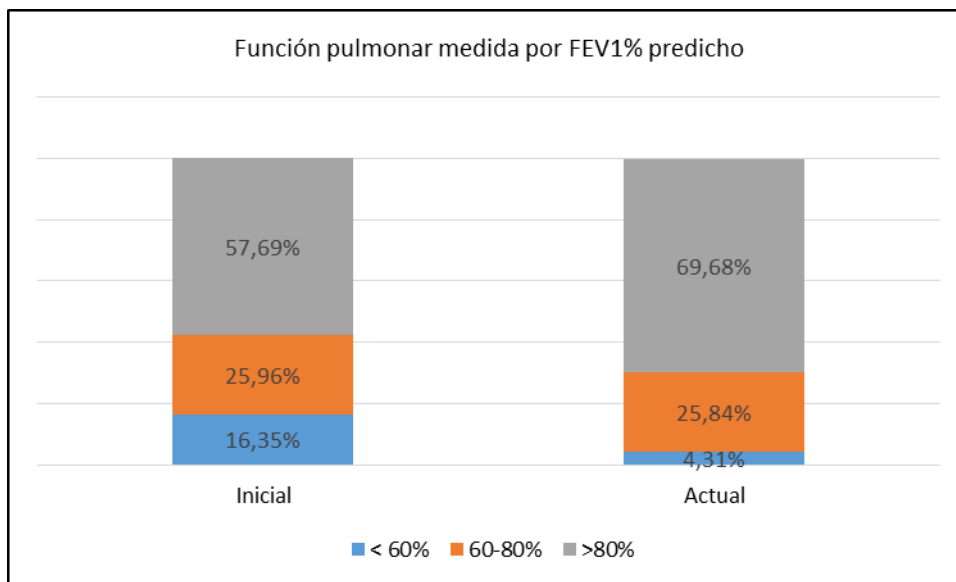


Figura 12: Frecuencias de FEV<sub>1</sub>% al inicio del diagnóstico y en la última evaluación.

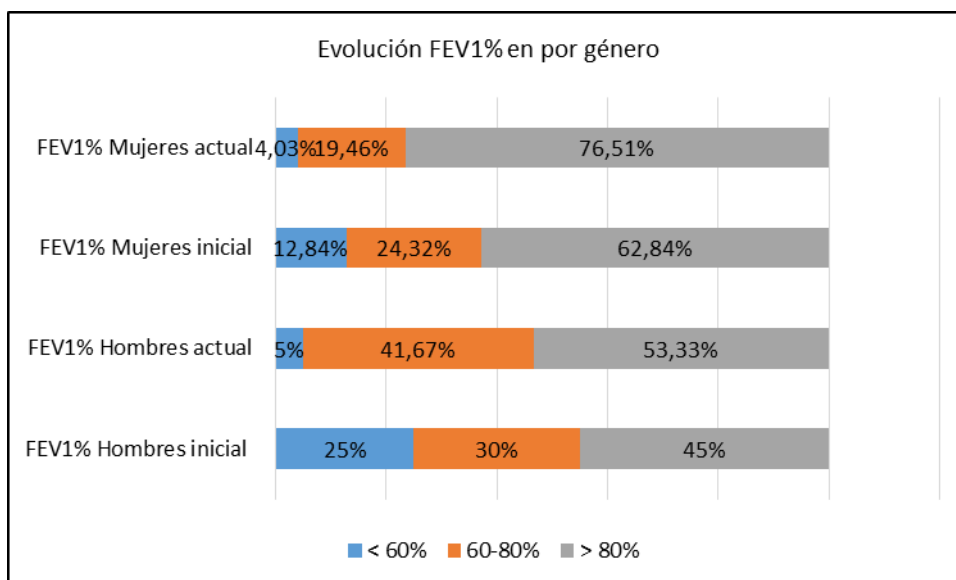


Figura 13: Frecuencias de FEV<sub>1</sub>% al inicio del diagnóstico y en la última evaluación, por género.

Los pacientes exfumadores (n=43), no tenían mayor obstrucción que los no fumadores (Tabla 14).

Tabla 14: Función pulmonar FEV<sub>1</sub>% y FEV<sub>1</sub>/FVC en exfumadores y no fumadores.

	Exfumador		No fumador		p-valor
	frecuencia	porcentaje	frecuencia	porcentaje	
FEV <sub>1</sub> % actual					0,064
<60	1	2,33%	8	4,82%	
60-80	17	39,53%	37	22,29%	
>80	25	58,14%	121	72,89%	
FEV <sub>1</sub> / FVC actual					0,321
<70	18	41,86%	56	33,73%	
>=70	25	58,14%	110	66,27%	

#### 4.1.8.- Comorbilidades en el momento actual

La mayoría de los pacientes tenían comorbilidades asociadas. Las comorbilidades más frecuentes se recogen en la Figura 14.

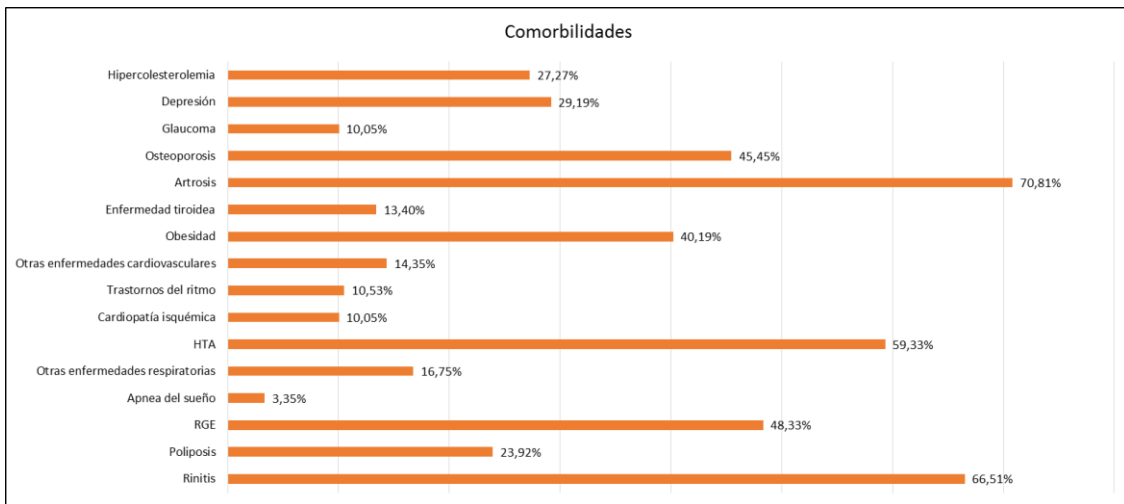


Figura 14: Presencia de comorbilidades estudiadas en nuestros pacientes.

Cuatro pacientes (1,91%) presentaban sólo asma; la mayoría de los pacientes padecían además otras enfermedades, siendo frecuente que tuvieran 5 o más comorbilidades como refleja la Figura 15. El número de comorbilidades no fue diferente al considerar pacientes mayores o menores de 75 años ( $p = 0,876$ ) ni tampoco se correlacionaba con la edad (edad cronológica en años) ( $p = 0,776$ ).

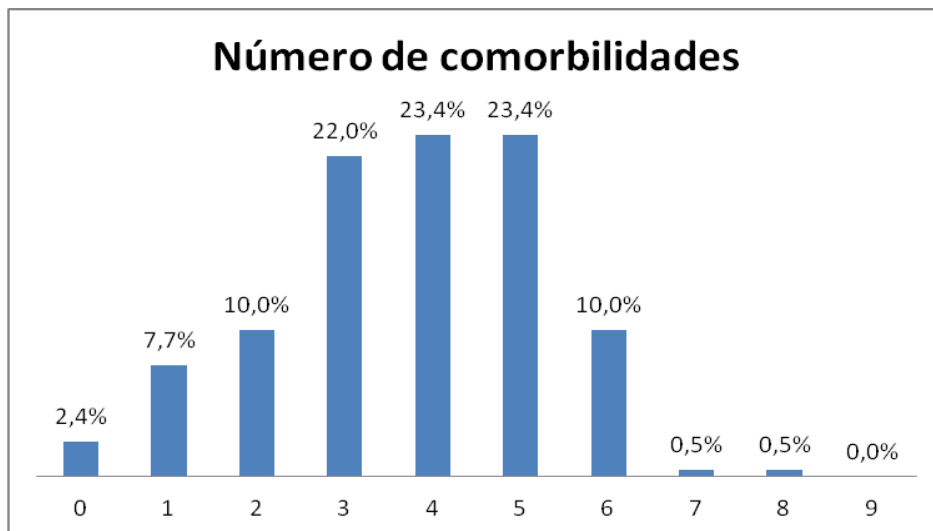


Figura 15: Pacientes asmáticos clasificados según número de comorbilidades asociadas.

El número de comorbilidades no se correlacionaba con la gravedad de asma ( $p = 0,132$ ) ni con la función pulmonar (% de FEV<sub>1</sub>) ( $p = 0,968$ ) (Tabla 15).

Tabla 15: Correlación entre el número de comorbilidades, la gravedad del asma y la función pulmonar.

Correlaciones	Número de comorbilidades	
	Rho Spearman	p-valor
Gravedad actual	0,104	0,132
Espirometría (% de FEV <sub>1</sub> )	-0,008	0,916

Aunque el número de comorbilidades no fue diferente según el género ( $p= 0,181$ ), algunas comorbilidades tenían frecuencias de distribución diferentes en hombres y mujeres (Figura 16).

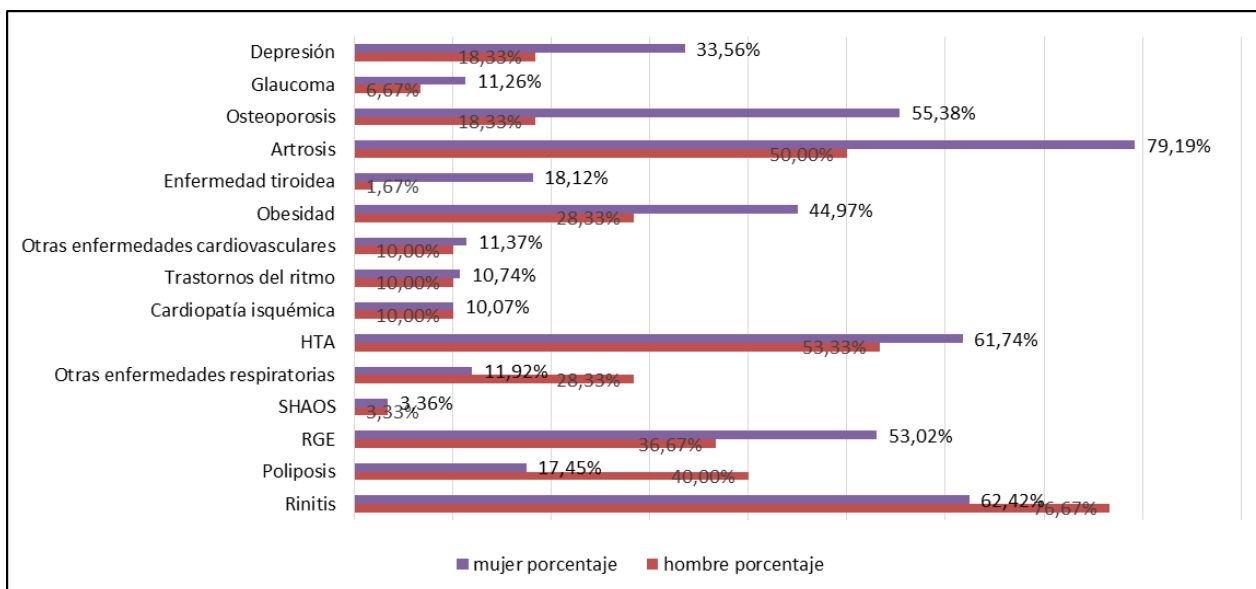


Figura 16: Diferencias en la frecuencia de las comorbilidades según sexo

La rinitis y la poliposis nasosinusal y otras enfermedades respiratorias (que incluyen antecedentes de TBC, bronquiectasias, TEP) eran más frecuentes en hombres, mientras que el RGE, la obesidad, la enfermedad tiroidea, la artrosis, la osteoporosis y la depresión eran más prevalentes en mujeres (Tabla 16). La presencia de otras comorbilidades según el género, incluidas las patologías cardiovasculares, no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 16: Diferencias en la frecuencia de comorbilidades según el sexo.

Comorbilidades	hombre		mujer		p-valor
	frecuencia	porcentaje	frecuencia	porcentaje	
Rinitis	46	76,67%	93	62,42%	0,048
Poliposis	24	40,00%	26	17,45%	0,001
RGE	22	36,67%	79	53,02%	0,032
Otras enf respiratorias	17	28,33%	18	11,92%	0,004
Obesidad	17	28,33%	67	44,97%	0,026
Enfermedad tiroidea	1	1,67%	27	18,12%	0,002
Artrosis	30	50,00%	118	79,19%	0,000
Osteoporosis	11	18,33%	84	56,38%	0,000
Depresión	11	18,33%	50	33,56%	0,029

#### 4.1.9.- Adherencia al tratamiento y efectos secundarios

En cuanto al cumplimiento terapéutico, el 92,34% refería realizar el tratamiento indicado por sus médicos, utilizando el inhalador prescrito en consultas el 94,26%, y a la dosis indicada el 80,86%. Las diferencias en función del género en la adherencia al tratamiento se muestran en la Tabla 17). La técnica con los dispositivos de inhalación multidosis (evaluada por personal sanitario) era incorrecta en al menos uno de los pasos en el 44,98% (94 pacientes), con mayor frecuencia en mujeres que en hombres ( $p=0,032$ ) (Tabla 17).

Tabla 17: Diferencias de género en la adherencia al tratamiento.

Adherencia correcta al tratamiento	Hombres (n= 60)	Mujeres (n= 149)	p- valor
Tratamiento indicado	58 (96,67%)	135 (90,60%)	0,136
Dosis indicada	54 (90%)	115 (77,18%)	0,033
Técnica correcta	40 (66,67%)	75 (50,34%)	0,032

En relación con los efectos indeseables de los fármacos utilizados para tratar el asma, a nivel orofaríngeo, el 19% había presentado alguna vez candidiasis y el 28% disfonía.

Como efectos indeseables de los inhaladores broncodilatadores  $\beta$ -2-agonistas, se recogieron la presencia de temblores y palpitations en relación al uso de los mismos, que aparecieron en el 15,31% y 14,83% respectivamente de los pacientes.

Otros efectos secundarios referidos (39 pacientes), fueron intolerancia digestiva a antileucotrienos (3,3%) o teofilinas (2,84%) y otros efectos secundarios de los antileucotrienos (cefalea/trastornos del sueño) en el (1,89%). Globalmente, 112 pacientes (53%) referían al menos un efecto indeseable de los reseñados a la mediación antiastmática. Los efectos secundarios más frecuentes se muestran en la Tabla 18.

Además, 95 pacientes (45,45%) estaban diagnosticados de osteoporosis y 72 pacientes (34,45%) de cataratas.

Tabla 18: Efectos secundarios más frecuentes asociados a la terapia antiastmática.

Efectos secundarios	n
Candidiasis orofaríngea	40 (19,14%)
Afonía	58 (27,75%)
Temblor	32 (15,31%)
Taquicardia	31 (14,83%)
Intolerancia digestiva a teofilinas	7 (3,34%)
Intolerancia digestiva a antileucotrienos	6 (2,87%)
Otros efectos 2º antileucotrienos Cefalea/trastornos sueño	4 (1,91%)

#### 4.1.10.- Escala de disnea

Los resultados de la evaluación del grado de disnea, según la escala de disnea de la ATS se muestran en la Figura 17.

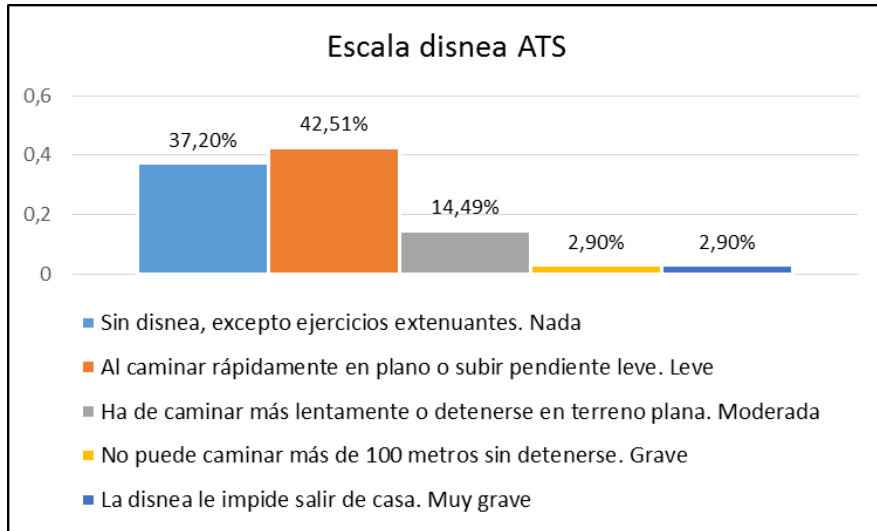


Figura 17: Grado de disnea según la Escala de disnea modificada del MCR.

La puntuación en la escala de disnea se correlacionó con la edad ( $p < 0,001$ ), siendo el coeficiente de correlación 0,246 (que indica que a mayor edad, mayor valor en la escala de disnea) y con el sexo ( $p = 0,002$ ) (Tabla 19), presentando las mujeres mayor nivel de disnea que los hombres. La puntuación en la escala de disnea de la ATS no se relacionó con la función pulmonar ( $FEV_1\%$ ) ( $p = 0,294$ ).

Tabla 19: Escala de disnea modificada del MCR por sexos.

	hombre	mujer
<b>0</b>	51,67%	31,29%
<b>1</b>	43,33%	42,18%
<b>2</b>	1,67%	19,73%
<b>3</b>	3,33%	2,72%
<b>4</b>	0,00%	4,08%

#### 4.1.11.- Control del asma (cuestionario ACT)

Los resultados del control de los síntomas de la enfermedad medido por el cuestionario ACT se muestran en la Figura 18. En 145 pacientes se obtuvo una puntuación mayor o igual a 20 (asma bien controlada) (69%), 35 pacientes (16%) tuvieron una puntuación de 19-16 (asma parcialmente controlada) y 29 pacientes (13%) una puntuación menor o igual 15 (asma mal controlada).

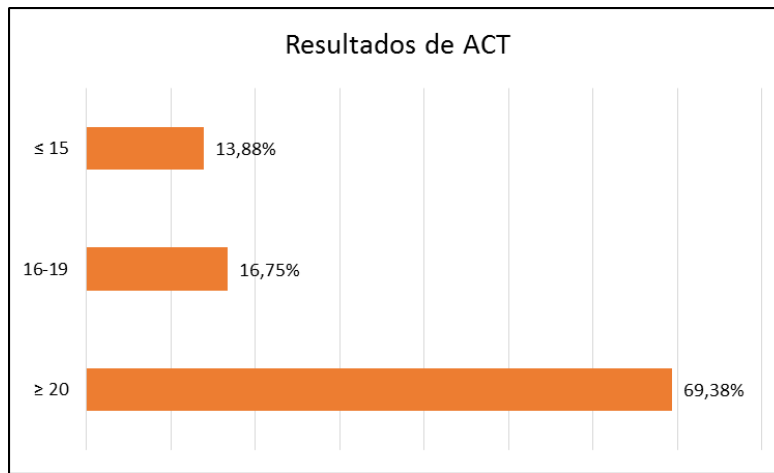


Figura 18: Número de pacientes en cada grupo según puntuación total obtenida en el cuestionario de control de asma ACT.

#### 4.1.12.- Calidad de vida

Se midió la calidad de vida en asma mediante el cuestionario Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), con valores de 0 (no deterioro de la calidad de vida) a 10 (máximo deterioro de la calidad de vida).

Se obtuvo un valor medio de 3,33 (DT 2,67) en la subescala de estado de ánimo; un valor medio de 1,92 (DT 2,11) en la subescala disnea; 1,90 (DT 2,01) en la subescala preocupaciones; 1,66 (DT 2,25) en la subescala limitación social y 2,18 (DT 1,88) en la puntuación total (Figura 19).

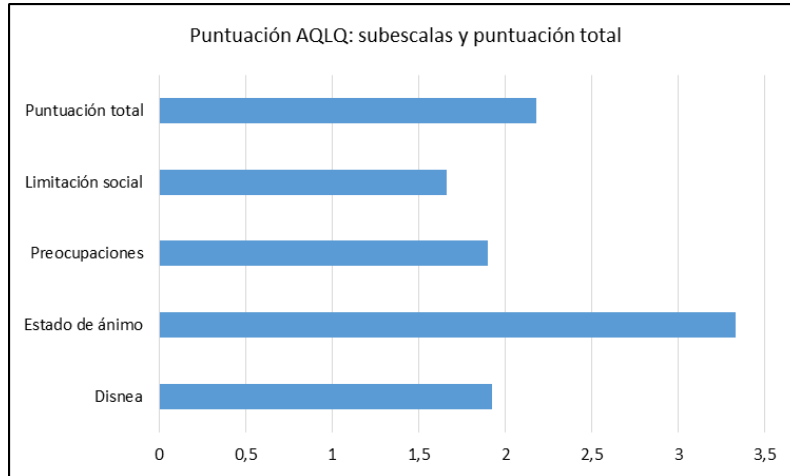


Figura 19: Puntuación media total y para cada subescala del cuestionario de calidad de vida AQLQ.

## 4.2.- FACTORES ASOCIADOS AL CONTROL DEL ASMA

### 4.2.1.-Factores asociados al control del asma: análisis bivariante.

Para valorar este aspecto, se clasificó a los pacientes en 2 grupos (casos y controles), donde los casos fueron los pacientes mal o parcialmente controlados 64 (30,62%) ( $ACT \leq 19$ ) y los controles fueron los pacientes con buen control de asma ( $ACT \geq 20$ ) 145 (69,38%) (Figura 20).

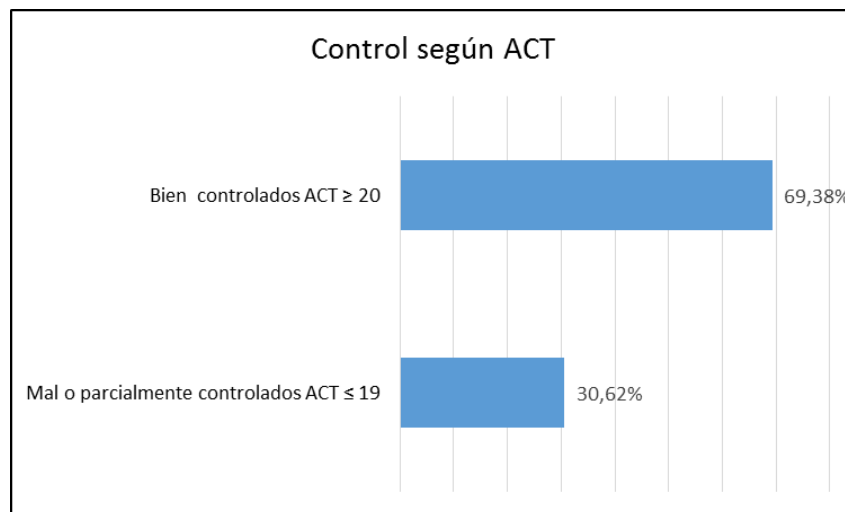


Figura 20: Pacientes mal o parcialmente controlados ( $ACT \leq 19$ ) y bien controlados ( $ACT \geq 20$ ).

En las siguientes tablas se describen las variables principales en función del control del asma  $ACT \leq 19$  o  $ACT \geq 20$ . Las tablas siguientes (Tablas 20 y 21) muestran el grado de control en función de las variables demográficas y clínicas de la enfermedad.

Tabla 20: Factores demográficos y clínicos según control de asma medido a través del ACT.

Variable	Nivel de control de asma		p-value
	ACT <=19 (n=64)	ACT >=20 (n=145)	
<b>Sexo</b>			0.001
Hombres	8 (12,50%)	52 (35,86%)	
Mujeres	56 (87,50%)	93 (64,14%)	
<b>Edad (años)</b>			0,821
< 75	36 (56,25%)	84 (57,93%)	
>= 75	28 (43,75%)	61 (42,07%)	
<b>Atopia</b>			0,648
Asma alérgica	20 (31,25%)	50 (34,48%)	
Asma no alérgica	44 (68,75%)	95 (65,52%)	
<b>ASA triada</b>			0,144
No	60 (93,75%)	126 (86,90%)	
Sí	4 (6,25%)	19 (13,10%)	
<b>Exfumador</b>	10 (15,63%)	33 (22,76%)	0,240
<b>Grado de severidad del asma</b>			0,355
Leve Intermitente	0 (0,00%)	3 (2,08%)	
Persistente leve	2 (3,03%)	5 (3,47%)	
Persistente moderada	27 (49,91%)	73 (50,69%)	
Persistente grave	37 (56,06%)	62 (43,06%)	
Indeterminada	0 (0,00%)	1 (0,69%)	

En la comparación entre grupos, no se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa en función de la edad, la atopia, diagnóstico de ASA triada, condición de exfumador, los años de duración de la enfermedad o la gravedad del asma, aunque sí en función del sexo, encontrando un significativo peor control del asma en mujeres (Tabla 20).

Tabla 21: Función pulmonar y tratamiento según control de asma medido a través del ACT.

Variable	Nivel de control de asma		p-value
	ACT ≤19 (n=64)	ACT >=20 (n=145)	
<b>FEV1/FVC (%)</b>			0,602
≥70	43 (67,19%)	92 (63,45%)	
<70	21 (32,81%)	53 (36,55%)	
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>			0,165
<60	3 (4,69%)	6 (4,14%)	
60-80	11 (17,19%)	43 (29,66%)	
>80	50 (78,13%)	96 (66,21%)	
<b>Tratamiento (%)</b>			
LABA-corticoides	60 (93,75%)	129 (88,97%)	0,278
Antileucotrienos	26 (40,63%)	54 (37,24%)	0,643
Anticolinérgicos	18 (28,13%)	18 (12,41%)	0,006
<b>Dosis corticoides inhalados</b>			0,102
Baja	10 (15,87%)	25 (17,73%)	
Media	16 (25,40%)	55 (39,01%)	
Alta	37 (58,73%)	61 (43,26%)	
<b>Exacerbaciones graves</b>			0,000
No	49 (76,56%)	137 (94,48%)	
Si	15 (23,44%)	8 (5,52%)	

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en función de los datos de la espirometría o las necesidades de tratamiento salvo los anticolinérgicos, que con mayor frecuencia están indicados en los mal/parcialmente controlados como tratamiento (Tabla 21).

Se observó una mayor tasa de exacerbaciones en los pacientes mal o parcialmente controlados que en los bien controlados ( $p < 0,001$ ).

La presencia de comorbilidades clásicamente asociadas a asma como rinitis, poliposis u otras asociadas a mal control del asma como RGE, obesidad, depresión y comorbilidades frecuentes a estas edades no se asociaron de forma estadísticamente significativa a un peor control de asma (Tabla 22).

Tabla 22: Comorbilidad según control de asma medido a través del ACT.

Variable	Nivel de control de asma		p-value
	ACT <=19 (n=64)	ACT >=20 (n=145)	
<b>Comorbilidad</b>			
<b>Obesidad (BMI &gt;=30)</b>	26 (40,63%)	58 (40,00%)	0,932
<b>HTA</b>	41 (64,06%)	83 (57,24%)	0,355
<b>Hipercolesterolemia</b>	13 (20,31%)	44 (30,34%)	0,133
<b>Cardiopatía isquémica</b>	5 (7,81%)	16 (11,03%)	0,475
<b>Trastornos del ritmo</b>	6 (9,38%)	16 (11,03%)	0,719
<b>Enfermedad tiroidea</b>	11 (17,19%)	17 (11,72%)	0,285
<b>Otras enfermedades cardiovasculares</b>	14 (21,87%)	16 (11,03%)	0,411
<b>Glaucoma</b>	8 (12,50%)	13 (8,97%)	0,433
<b>Artrosis</b>	47 (73,44%)	101 (69,66%)	0,579
<b>Osteoporosis</b>	32 (50,00%)	63 (43,45%)	0,381
<b>Apnea del sueño</b>	2 (3,13%)	5 (3,45%)	0,905
<b>Otras enfermedades respiratorias</b>	8 (12,50%)	18 (12,41%)	0,474
<b>Rinitis</b>	46 (71,88%)	93 (64,14%)	0,275
<b>Poliposis</b>	12 (18,75%)	38 (26,21%)	0,244
<b>RGE</b>	32 (50,00%)	69 (47,59%)	0,748
<b>Depresión</b>	22 (34,88%)	39 (26,90%)	0,273

Los pacientes deprimidos que recibían tratamiento para la depresión (n = 32) tenían buen control de síntomas (ACT  $\geq$  20) en el 78,13% (25 pacientes), mientras que de los pacientes deprimidos que no recibían tratamiento antidepresivo (n= 29), sólo 14 (48,28%) tenían buen control de síntomas (p = 0,015). La presencia de depresión no se asoció a la adherencia incorrecta al tratamiento (p= 0,825).

El número de comorbilidades según grado de control de asma (bien/ parcial o mal controlados) no resultó ser estadísticamente significativo (p= 0,448), mostrando una mediana de número de comorbilidades asociadas de 4 enfermedades para cada uno de los dos grupos (Figura 23).

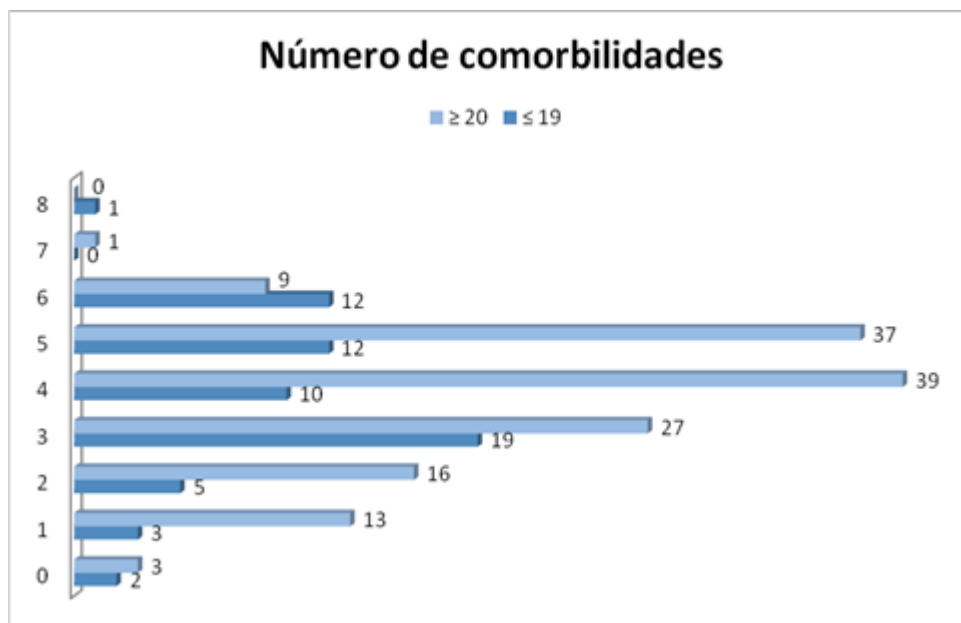


Figura 23: Número de comorbilidades en pacientes mal o parcialmente controlados (ACT ≤ 19) y bien controlados (ACT ≥ 20).

Con respecto al tratamiento, la correcta adherencia se asoció al control del asma, tanto si se valora la realización del tratamiento farmacológico indicado ( $p= 0,021$ ) como la dosis indicada ( $p= 0,010$ ), de forma que es más frecuente la adherencia correcta en los pacientes bien controlados. Sin embargo, la técnica correcta con el dispositivo de inhalación no se asocia al control de la enfermedad (Tabla 23).

Tabla 23: Adherencia correcta al tratamiento y control del asma medido por ACT.

Adherencia al tratamiento	ACT ≤ 19 (n=64)	ACT ≥ 20 (n=145)	p_value
Tratamiento indicado	55 (85,94%)	138 (95,17%)	0,021
Dosis indicada	45 (70,31%)	124 (85,52%)	0,010
Técnica correcta	32 (50%)	83 (57,24%)	0,332

La puntuación total obtenida en el ACT se relaciona con el grado de disnea medido por la escala de la ATS, observándose una correlación de -0,478 (p-valor < 0,001), lo que indica que a menor grado de disnea, mayor puntuación en el ACT que equivale a mejor control.

En la puntuación del cuestionario de calidad de vida, tanto en los diferentes dominios como en la puntuación total, los pacientes mal controlados tienden a tener una mayor puntuación, lo que significa una mayor afectación en la calidad de vida (Tabla 24).

Tabla 24: Puntuación de AQLQ (total y subescalas) según grado de control de asma medido por ACT.

Variable	Nivel de control de asma		p-value
	ACT <=19 (n=64)	ACT >=20(n=145)	
AQLQ			
Estado de ánimo	5,07 (2,49)	2,56 (2,37)	0,000
Disnea	3,93 (2,18)	1,01 (1,32)	0,000
Preocupaciones	3,34 (2,13)	1,27 (1,59)	0,000
Limitación social	3,19 (2,60)	0,98 (1,69)	0,000
Total	3,87 (1,84)	1,44 (1,34)	0,000

#### 4.2.2.-Factores asociados al control del asma estratificado por género

Se analizaron de forma estratificada según el género los factores asociados al control para tratar de identificar si se comportan de forma diferente en cada grupo.

Tabla 25: Factores demográficos y clínicos según control de asma medido a través del ACT y estratificado por género.

Variable	Nivel de control de asma					
	ACT <= 19			ACT >=20		
	Hombres (n=8)	Mujeres (n=56)	p-value	Hombres (n=52)	Mujeres (n=93)	p-value
Edad (años)			0,703			0,174
< 75	5 (62,50%)	31(55,36%)		34 (65,38%)	50 (53,76%)	
>= 75	3 (37,50%)	25(44,64%)		18 (34,62%)	43 (46,24%)	
Atopia			0,268			0,138
Asma alérgica	4 (50%)	17 (30,36%)		22 (42,31%)	28 (30,11%)	
Asma no alérgica	4 (50%)	39 (69,64%)		30 (57,69%)	65 (69,89%)	
ASA triada			0,435			0,262
No	8 (100%)	52 (92,86%)		43 (82,69%)	83 (89,25%)	
Sí	0 (0,00%)	4 (7,14%)		9 (17,31%)	10 (10,75%)	
Duración de la enfermedad	31,5(16,63)	26,94(16,69)	0,382	28,38(14,86)	25,35(15,27)	0,171
Grado de severidad del asma			0,495			0,326
Leve intermitente	0 (0,00%)	0 (0,00%)		0 (0,00%)	3 (3,23%)	
Persistente leve	0 (0,00%)	2 (3,57%)		1 (1,92%)	4 (4,30%)	
Persistente moderada	2 (25,00%)	24 (42,86%)		24 (46,15%)	49 (52,69%)	
Persistente grave	6 (75,00%)	30 (53,57%)		27 (51,92%)	35 (37,63%)	
Indeterminada	0 (0,00%)	0 (0,00%)		0 (0,00%)	2 (2,15%)	

Al estratificar por género, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en función de los factores demográficos y clínicos (la edad, la atopia, la presencia de ASA triada, los años de duración de la enfermedad o la gravedad del asma) (Tabla 24). Las mujeres con mal control de asma tenían una mayor prevalencia de obesidad ( $p= 0,012$ ) y depresión ( $p=0,029$ ) (Tabla 26).

Tabla 26: Comorbilidad y función pulmonar según control de asma medido a través del ACT (2 categorías) y estratificado por sexo.

Variable	Nivel de control de asma					
	ACT <= 19			ACT >=20		
	Hombres (n=8)	Mujeres (n=56)	p-value	Hombres (n=52)	Mujeres (n=93)	p-value
Comorbidity (%)						
Obesidad (BMI >=30)	0 (0,00%)	26 (46,43%)	0,012	17 (32,69%)	41 (44,09%)	0,179
HTA	4 (50,00%)	37 (66,07%)	0,376	28 (53,85%)	55 (59,14%)	0,537
Hipercolesterolemia	1 (12,50%)	3 (5,35%)	0,412	12 (23,08%)	18 (19,35%)	0,596
Cardiopatía isquémica	0 (0,00%)	5 (8,93%)	0,379	6 (11,54%)	10 (10,75%)	0,885
Trastornos del ritmo	0 (0,00%)	6 (10,71%)	0,331	6 (11,54%)	10 (10,75%)	0,885
Enfermedad tiroidea	0 (0,00%)	11 (19,64%)	0,168	1 (1,92%)	16 (17,20%)	0,006
Otras enf cardiovasculares	0 (0,00%)	14 (25,00%)	0,109	6(11,54%)	10 (10,75%)	0,885
Glaucoma	1 (12,50%)	7 (12,50%)	0,999	3 (5,77%)	10 (10,75%)	0,310
Artrosis	3 (37,50%)	44 (78,57%)	0,014	27 (51,92%)	74 (79,57%)	0,001
Osteoporosis	2 (25,00%)	30 (53,57%)	0,131	9 (17,31%)	54 (58,06%)	0,000
Apnea del sueño	0 (0,00%)	2 (3,57%)	0,587	2 (3,85%)	3 (3,23%)	0,844
Otras enf respiratorias	1 (12,50%)	7 (12,50%)	0,999	11 (21,15%)	7 (7,53%)	0,017
Rinitis	7 (87,50%)	39 (69,64%)	0,293	39 (75,00%)	54 (58,06%)	0,041
Poliposis	3 (37,50%)	9 (16,07%)	0,146	21 (40,38%)	17 (18,28%)	0,004
RGE	2 (25,00%)	30 (53,57%)	0,131	20 (38,46%)	49 (52,69%)	0,100
Depresión	0 (0,00%)	22 (39,29%)	0,029	11 (21,15%)	28 (30,11%)	0,244

Tabla 27: Puntuación de AQLQ (total y subescalas) según grado de control de asma medido por ACT y estratificada por sexo.

Variable	Nivel de control de asma					
	ACT <= 19			ACT >=20		
	Hombres	Mujeres	p-valor	Hombres	Mujeres	p-valor
AQLQ*						
Estado de ánimo	4,56 (2,85)	5,15 (2,46)	0,514	1,99 (2,19)	2,88 (2,41)	0,017
Disnea	3,12 (1,62)	4,05 (2,23)	0,349	0,62 (0,98)	1,23 (1,43)	0,007
Preocupaciones	3,23 (1,18)	3,36 (2,24)	0,807	1,09 (1,62)	1,37 (1,58)	0,135
Limitación social	3,38 (2,03)	3,16 (2,68)	0,625	0,76 (1,79)	1,10 (1,62)	0,080
Total	3,35 (1,23)	3,94 (1,91)	0,496	1,09 (1,19)	1,64 (1,38)	0,006

Con respecto al control de la enfermedad, según la calidad de vida y estratificada por género, se observó que los pacientes mal controlados tenían peor calidad de vida sin diferencias según el género. Sin embargo, las mujeres bien controladas tenían peor calidad de vida que los hombres bien controlados, sobre todo, en los dominios estado de ánimo y disnea (Tabla 27).

Aplicando el mismo análisis a la función pulmonar, se observó que dentro del grupo de los pacientes bien controlados, las mujeres mostraban una mejor función pulmonar (Tabla 28), No hubo diferencias en las exacerbaciones graves en función del género (Tabla 29).

Tabla 28: Función pulmonar según control de asma medido a través del ACT y estratificado por sexo.

Variable	Nivel de control de asma					
	ACT <= 19			ACT >=20		
	Hombres (n=8)	Mujeres (n=56)	p-value	Hombres (n=52)	Mujeres (n=93)	p-value
FEV1/FVC (%)			0,268			0,012
	≥70	4 (50,00%)	39 (69,64%)	26 (50,00%)	66 (70,97%)	
	<70	4 (50,00%)	17 (30,36%)	26 (50,00%)	27 (29,03%)	
FEV1 (%)			0,406			0,016
	<60	1 (12,50%)	2 (3,57%)	2 (3,85%)	4 (4,30%)	
	60-80	2 (25,00%)	9 (16,07%)	23 (44,23%)	20 (21,51%)	
	>80	5 (62,50%)	45 (80,36%)	27 (51,92%)	69 (74,19%)	

Tabla 29: Exacerbaciones graves según control de asma medido a través del ACT y estratificado por sexo.

Variable	Nivel de control de asma					
	ACT <= 19			ACT >=20		
	Hombres (n=8)	Mujeres (n=56)	p-value	Hombres (n=52)	Mujeres (n=93)	p-value
Exacerbaciones graves			0,435			0,156
	No	7 (87,50%)	42 (75,00%)	51 (98,08%)	86 (92,47%)	
	Si	1 (12,50%)	14 (25,00%)	1 (1,92%)	7 (7,53%)	

#### 4.2.3.- Análisis multivariante de los factores asociados al control del asma (ACT).

En el análisis multivariante del control del asma (ACT) se analizaron las variables que previamente se habían asociado de forma estadísticamente significativa al control de asma, es decir, el sexo, AQLQ total y las subescalas, las variables referentes a la adhesión al tratamiento y la presencia de exacerbaciones graves. La incorrecta adherencia al tratamiento (no realizar el tratamiento farmacológico prescrito por sus médicos) se asociaba a un mayor riesgo (OR 8,33) de estar mal o parcialmente controlado (Tabla 30).

De igual forma, otro factor asociado al control de la enfermedad fueron las exacerbaciones graves, de forma que un paciente con exacerbaciones tenía 5,29 veces más riesgo de pertenecer al grupo de pacientes no controlados.

Por otro lado, por cada unidad que se puntuó de más en el AQLQ (puntuación total o subescala de disnea) se elevó el riesgo de mal control 1,51 y 1,88 veces respectivamente.

En el análisis multivariante, el género no se sostuvo como variable independiente que afectara al control del asma.

Tabla 30: Resultados del análisis multivariante de ACT.

	<i>Odds ratio</i>	<i>p-valor</i>	<i>95% Intervalo confianza</i>
<b>No realizar el tratamiento indicado</b>	8,33	0,002	2,22-30,30
<b>Puntuación total AQLQ</b>	1,58	0,024	1,06-2,23
<b>Puntuación subescala disnea</b>	1,82	0,001	1,28-2,59
<b>Exacerbaciones graves</b>	5,29	0,006	1,60-17,52

### 4.3.- FACTORES ASOCIADOS A LA CALIDAD DE VIDA

#### 4.3.1.-Factores asociados a la calidad de vida: análisis bivariante

Las mujeres puntuaron más en todas las subescalas y en la puntuación total, lo que indicaba una mayor afectación de la calidad de vida (Tabla 31):

Tabla 31: Puntuación de AQLQ (total y subescalas) según el género.

Variable	Hombres	Mujeres	p-value
AQLQ	n=60	n=149	
Disnea	0,95(1,37)	2,29 (2,24)	0,000
Estado de ánimo	2,3( 2,42)	3,73(2,66)	0,000
Preocupaciones	1,37(1,73)	2,12(2,09)	0,005
Limitación social	1,11 (2,02)	1,87(2,30)	0,006
Total	1,39 (1,42)	2,50(1,95)	0,000

El análisis comparativo de los diferentes dominios de la calidad de vida (AQLQ) según las variables clínicas y la función pulmonar se muestra en las Tablas 32, 33 y 34. No se detectó ninguna diferencia significativa en función de la atopía, severidad de la enfermedad, duración de la enfermedad o función pulmonar. La presencia de comorbilidades como la depresión, la osteoporosis y el reflujo gastroesofágico, se asoció a una peor calidad de vida en la puntuación total. En el caso de la depresión se asocia a una mayor afectación en todas las subescalas además de la puntuación total (Tabla 33).

Los pacientes deprimidos que recibían tratamiento para la depresión (n = 32) percibían mejor calidad de vida, con una puntuación total media en AQLQ de 2,65(DT 1,87) que los pacientes con depresión sin tratamiento (n= 29) que obtenían una puntuación total en AQLQ de 3,65(DT 2,07) (p = 0,0431).

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el número de comorbilidades y una peor calidad de vida, para cada subescala y para la puntuación total, de forma que cuantas más comorbilidades tenía el paciente peor calidad de vida refería (Tabla 35).

Tabla 35: Relación entre el número de comorbilidades y la puntuación en el cuestionario de calidad de vida.

Correlaciones	número de comorbilidades	
	Rho Spearman	p-valor
Disnea	0,151	0,028
Estado de ánimo	0,303	0,000
Preocupaciones	0,156	0,034
Limitación social	0,156	0,024
Total	0,223	0,000

Además, como se ha referido previamente, los pacientes con peor control de asma tenían una peor calidad de vida medida por AQLQ (Tabla 24).

En relación con la calidad de vida, para cada subescala y para la puntuación total, a mayor disnea mayor puntuación, lo que implica mayor afectación de la calidad de vida (Tabla 36).

Tabla 36: Relación entre la escala de disnea modificada del MRC y cuestionario de calidad de vida AQLQ.

	Escala de disnea	
	coeficiente	p-valor
Disnea	0.5433	0,000
Estado de ánimo	0.2884	0,000
Preocupaciones	0.3815	0,000
Social	0.4134	0,000
Puntuación total	0.4976	0,000

Por otro lado, los pacientes que habían tenido una exacerbación grave en el año anterior, con necesidad de acudir a urgencias u hospitalización, tenían también peor calidad de vida como se observa en la Tabla 37.

Tabla 37: Puntuación de AQLQ (total y subescalas) según la presencia de exacerbaciones.

Variable	Exacerbaciones graves		p-valor
	Sí n=23	No n=186	
AQLQ			
Disnea	3,28 (2,43)	1,74(2,01)	0,000
Estado de ánimo	3,91(2,64)	3,26(2,67)	0,225
Preocupaciones	2,53(1,91)	1,83(2,02)	0,0342
Limitación social	2,35(2,03)	1,57(2,26)	0,0112
Total	3,05(1,88)	2,08(1,85)	0,0085

#### 4.3.2.- Análisis multivariante de los factores asociados a la calidad de vida

El análisis multivariante de la calidad de vida (Tabla 38) muestra que los factores que influían en la calidad de vida eran el control de asma (ACT) y la presencia de otras comorbilidades como la depresión, el reflujogastroesofágico o la osteoporosis. Con respecto a las variables demográficas el sexo no se comportó como variable independiente. Tampoco la presencia de exacerbaciones graves tampoco se comportó como variable independiente en el análisis multivariante.

Tabla 32: Relación entre puntuación en las diferentes subescalas y la puntuación total del AQLQ y los diferentes factores.

	CALIDAD DE VIDA: SUBESCALAS														
	Disnea			Estado de ánimo			Preocupaciones			Limitación social			Total		
	media	DT	p-value	media	DT	p-value	media	DT	p-value	media	DT	p-value	media	DT	
Edad (años)			0,026			0,802			0,772			0,682			0,691
< 75	1,79	2,05		3,36	2,67		1,84	1,97		1,58	2,22		2,13	1,85	
>= 75	2,07	2,19		3,28	2,67		1,98	2,08		1,76	2,29		2,26	1,92	
Atopia			0,334			0,381			0,923			0,652			0,327
Asma alérgica	1,82	2,11		3,18	2,79		1,82	1,92		1,44	2,05		2,01	1,77	
Asma no alérgica	1,95	2,12		3,41	2,60		1,95	2,07		1,78	2,34		2,28	1,93	
ASA triada			0,649			0,927			0,957			0,696			0,963
No	1,94	2,13		3,44	2,68		1,90	2,02		1,64	2,26		2,19	1,88	
Sí	1,67	1,96		3,23	2,61		1,90	1,98		1,80	2,22		2,17	1,86	
Duración de la enfermedad*	0,04		0,547	-0,02		0,825	0,06		0,357	0,11		0,098	0,05		0,465
Grado de severidad del asma			0,676			0,937			0,089			0,314			0,378
Leve intermitente	0,50	0,50		4,33	3,54		1,03	1,05		0,70	1,21		1,58	1,52	
Persistente leve	1,42	1,36		3,00	1,50		1,30	0,98		0,78	1,04		1,66	0,93	
Persistente moderada	1,74	1,97		3,22	2,72		1,49	1,67		1,28	1,72		1,89	1,61	
Persistente grave	2,16	2,31		3,44	2,69		2,38	2,30		2,16	2,67		2,53	2,13	
Indeterminada	1,50	1,41		3,00	2,12		2,25	2,75		2,10	2,96		2,18	2,21	

\* coef de correlacion

Tabla 33: Relación entre puntuación en las diferentes subescalas y la puntuación total del AQLQ y los diferentes factores.

Se han incluido únicamente aquellas comorbilidades que resultaron significativas en alguna de las subescalas por simplificar la tabla.

Variable	CALIDAD DE VIDA: SUBESCALAS														
	Disnea			Estado de ánimo			Preocupaciones			Limitación social			Total		
	media	DT	p-value	media	DT	p-value	media	DT	p-value	media	DT	p-value	media	DT	
Enf tiroidea			0,241			0,625			0,761			0,034			0,293
no	1,82	2,02		3,28	2,63		1,91	2,04		1,58	2,22		2,13	1,85	
si	2,46	2,58		3,64	2,93		1,87	1,89		2,18	2,41		2,52	2,03	
Glaucoma			0,821			0,01			0,137			0,899			0,231
no	1,89	2,08		3,19	2,67		1,85	2		1,66	2,24		2,15	1,88	
si	2,09	2,41		4,59	2,32		2,38	2,15		1,67	2,36		2,52	1,86	
Artrosis			0,022			0,049			0,581			0,465			0,068
no	1,41	1,84		2,73	2,33		1,78	1,91		1,48	1,91		1,81	1,6	
si	2,11	2,19		3,58	2,76		1,95	2,06		1,73	2,38		2,34	1,96	
Osteoporosis			0,007			0,004			0,007			0,032			0,001
no	1,55	1,87		2,84	2,49		1,54	1,72		1,31	1,95		1,78	1,61	
si	2,33	2,31		3,91	2,76		2,34	2,25		2,07	2,51		2,66	2,07	
RGE			0,097			0,027			0,026			0,041			0,009
no	1,66	1,92		2,95	2,6		1,53	1,58		1,19	1,59		1,81	1,54	
si	2,17	2,28		3,73	2,69		2,31	2,33		2,16	2,71		2,59	2,11	
Depresión			0,003			0,000			0,000			0,034			0,000
no	1,67	2,02		2,61	2,41		1,56	1,71		1,39	1,93		1,81	1,68	
si	2,48	2,23		5,06	2,51		2,75	2,41		2,31	2,79		3,11	2,02	

Tabla 34: Relación entre puntuación en las diferentes subescalas y la puntuación total del AQLQ y la función pulmonar.

	CALIDAD DE VIDA: SUBESCALAS														
	Disnea			Estado de ánimo			Preocupaciones			Limitación social			Total		
	media	DT	p-value	media	DT	p-value	media	DT	p-value	media	DT	p-value	media	DT	p-value
FEV1/FVC (%)			0,522			0,611			0,697			0,242			0,445
<70	1,79	2,02		3,23	2,74		2	2,25		1,61	2,4		2,11	1,95	
≥70	1,97	2,16		3,38	2,62		1,85	1,88		1,68	2,17		2,23	1,84	
FEV1 (%)			0,642			0,079			0,832			0,675			0,601
<60	2,5	2,43		3,94	3,49		2,58	2,81		1,75	2,08		2,69	2,35	
60-80	1,85	2,32		2,61	2,36		2	2,02		1,8	2,43		2,08	1,93	
>80	1,89	2,02		3,56	2,69		1,83	1,96		1,6	2,21		2,19	1,83	

Tabla 38: Modelo multivariante. Regresión lineal donde se utiliza como variable dependiente las diferentes subescalas del cuestionario AQLQ y la puntuación total y como variables independientes aquellos factores que se relacionan con éstas.

	MULTIVARIANTE -REGRESIÓN LINEAL														
	Disnea			Estado de ánimo			Preocupaciones			Limitación social			Total		
	Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value
Edad (años)			0,690			0,362			0,747			0,859			0,583
< 75	ref			ref			ref			ref			ref		
>= 75	0,93	0,23		- 0,28	0,31		- 0,78	0,24		- 0,50	0,284		- 0,11	0,20	
Sexo															
Hombre	ref		0,258	ref		0,790	ref		0,537	ref		0,837	ref		0,351
Mujer	0,34	0,30		0,10	0,40		0,19	0,31		0,75	0,36		0,24	0,26	
Atopia															
Asma alérgica	ref		0,532	ref		0,798	ref		0,370	ref		0,562	ref		0,577
Asma no alérgica	- 0,15	0,24		-0,08	0,33		-0,023	0,25		- 0,17	0,30		- 0,12	0,21	
Grado de severidad del asma															
Leve intermitente	ref			ref			ref			ref			ref		
Persistente leve	0,16	1,13	0,888	- 1,75	1,53	0,256	- 0,03	1,18	0,974	- 0,56	1,39	0,685	- 0,50	0,99	0,609
Persistente moderada	0,49	0,98	0,617	- 1,70	1,32	0,200	0,03	1,02	0,974	- 0,19	1,20	0,869	- 0,36	0,85	0,673
Persistente grave	0,38	1,00	0,702	- 1,53	1,35	0,258	0,62	1,04	0,547	0,37	1,22	0,760	- 0,60	0,87	0,945
Indeterminada	1,35	1,51	0,371	- 0,50	2,04	0,806	1,88	1,57	0,234	1,83	1,65	0,323	1,09	1,31	0,409

Tabla 38: Modelo multivariante. Regresión lineal donde se utiliza como variable dependiente las diferentes subescalas del cuestionario AQLQ y la puntuación total Y como variables independiente aquellos factores que se relacionaron con éstas.

Variable		MULTIVARIANTE -REGRESIÓN LINEAL														
		Disnea			Estado de ánimo			Preocupaciones			Limitación social			Total		
		Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value
Enf tiroidea	No	ref		0,848	ref		0,414	ref		0,071	ref		0,939	ref		0,433
	Sí	0,06	0,34		- 0,38	0,46		- 0,65	0,36		0,03	0,42		-0,23	0,30	
Glaucoma	No	ref		0,814	ref		0,133	ref		0,259	ref		0,788	ref		0,749
	Sí	- 0,91	0,38		0,79	0,52		0,45	0,40		-0,12	0,47		0,08	0,33	
Artrosis	No	ref		0,108	ref		0,919	ref		0,357	ref		0,838	ref		0,697
	Sí	0,43	0,26		0,03	0,36		- 0,25	0,28		-0,06	0,32		0,09	0,23	
Osteoporosis	No	ref		0,125	ref		0,023	ref		0,063	ref		0,200	ref		0,021
	Sí	0,39	0,25		0,79	0,34		0,50	0,26		0,40	0,31		0,52	0,22	
RGE	No	ref		0,237	ref		0,644	ref		0,014	ref		0,010	ref		0,026
	Sí	0,28	0,24		0,15	0,32		0,62	0,25		0,77	0,29		0,47	0,21	
Depresión	No	ref		0,185	ref		0,000	ref		0,001	ref		0,051	ref		0,000
	Sí	0,34	0,25		2,26	0,34		0,95	0,26		0,62	0,31		0,99	0,22	

Tabla 38: Modelo multivariante. Regresión lineal donde se utiliza como variable dependiente las diferentes subescalas del cuestionario AQLQ y la puntuación total y como variables independiente aquellos factores que se relacionaron con éstas.

		MULTIVARIANTE -REGRESIÓN LINEAL														
		Disnea			Estado de ánimo			Preocupaciones			Limitación social			Total		
		Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value	Coefficiente	SE	p-value
FEV1 (%)	<60	ref			ref			ref		0,969	ref			ref		
	60-80	-0,02	0,59	0,967	-0,66	0,80	0,410	0,02	0,62		0,69	0,73	0,345	0,03	0,51	0,943
	60-80	-0,67	0,59	0,257	-0,09	0,79	0,903	-0,34	0,61		0,25	0,71	0,726	-0,22	0,51	0,663
ACT				0,000			0,000			0,000			0,000			0,000
	≤ 19	ref			ref			ref			ref			ref		
	≥ 20	2,78	0,26		2,26	0,35		2,00	0,27		2,16	0,32		2,28	0,22	
Exacerbaciones graves				0,308			0,62			0,345			0,610			0,867
	No	ref			ref			ref			ref			ref		
	Si	0,39	0,38		-0,25	0,52		-0,38	0,40		-0,24	0,47		-0,05	0,33	
R cuadrado		0,479			0,400			0,373			0,306			0,496		

#### 4. 4.- EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR

##### 4.4.1.-Evolución de la de función pulmonar

En 127 de 192 pacientes se detectó una disminución en FEV<sub>1</sub> (ml) desde el inicio de la enfermedad, mientras que en 65 pacientes se mantiene o incluso mejora. Ésta variación se ha analizado en función de diferentes variables clínicas (Tabla 39).

Tabla 39: Evolución de FEV<sub>1</sub> a lo largo de la evolución en función de diferentes características clínicas.

Variable	Disminución FEV <sub>1</sub>		p-valor
	si (n=127)	no (n=65)	
Edad al comienzo	45,35 (15,02)	45,81 (15,63)	0,665
Género			0,993
Hombre	39 (30,71%)	20 (30,77%)	
Mujer	88 (69,29%)	45 (69,23%)	
Edad de comienzo asma			0,707
<65 años	118 (92,91%)	58 (90,63%)	
>=65 años	9 (7,09%)	6 (9,38%)	
Atopia			0,912
No	99 (77,95%)	54 (83,08%)	
Sí	28 (22,05%)	11 (16,92%)	
Exacerbaciones graves			0,377
No	112 (88,19%)	60 (92,31%)	
Si	15 (11,81%)	5 (7,69%)	
Exfumador			0,743
No	99 (77,95%)	13 (20,00%)	
Si	28 (22,05%)	52 (80,00%)	
ACT			0,124
≥ 20	84(62,69%)	50(37,31%)	
≤ 19	42(74,14%)	15(25,86%)	

Se encontró correlación estadísticamente significativa entre los años de duración de la enfermedad y la función pulmonar actual medida en FEV<sub>1</sub>% teórico (p = 0,008), de forma que a más años de enfermedad menor FEV<sub>1</sub>% del predicho e igualmente menor FEV<sub>1</sub> medido en litros (p = 0,019) y menor índice FEV<sub>1</sub>/FVC (p = 0,002) (Tabla 40).

Tabla 40: Correlación entre los años de evolución del asma y la función pulmonar.

Correlaciones	Años de duración de la enfermedad	
	Rho Spearman	p-valor
Espirometría (FEV <sub>1</sub> l)	-0,162	0,019
Espirometría (% de FEV <sub>1</sub> )	-0.181	0,008
FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70	-0.209	0,002

#### 4.4.2.-Variación anual de función pulmonar

Se calculó la variación anual en ml/año para los principales parámetros de la espirometría, según se ha indicado previamente. La descripción de las variables se muestra en la siguiente tabla (Tabla 41):

Tabla 41: Valores de la media, desviación típica y rango para la variación anual de FEV<sub>1</sub> (ml), FEV<sub>1</sub>%, FVC (ml) y FEV<sub>1</sub>/FVC.

	n	Media	Desviación Típica	Min	Max
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> (ml)/ año	192	-7,56	36,97	-110	242,5
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> %/año	192	0,756	1,672	-6,000	9,7
$\Delta$ FVC (ml)/año	192	2,34	47,72	-195,00	267
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> /FVC/año	191	-0,505	0,866	-5,84	2

#### 4.4.3.- Factores asociados a la variación de función pulmonar

A continuación analizamos la posible relación de la evolución de la función pulmonar medida por los indicadores construidos (variación anual de FEV<sub>1</sub> (ml) y FEV<sub>1</sub>%, (con diferentes variables recogidas en el estudio. Esta relación se muestra en las siguientes tablas (Tabla 42).

Tabla 42: Variación anual en FEV<sub>1</sub> (ml) y FEV<sub>1</sub>% según diferentes variables demográficas y clínicas.

Variable (n = 192 <sup>#</sup> )	FEV <sub>1</sub> (ml)	p-valor *	FEV <sub>1</sub> (%)	p-valor *
Género		0,855		0,115
Hombre (n=59)	-0,36(51,08)		0,73 (1,67)	
Mujer(n=133)	-10,76(28,25)		0,77(1,67)	
Edad comienzo asma		0,889		0,237
<65 años(n=176)	-8,55 (29,41)		0,73 (1,17)	
>=65 años(n=15)	3,42 (87,70)		1,06 (4,56)	
Atopia		0,591		0,127
No alérgico (n=62)	-5,93 (38,66)		0,56 (1,44)	
Alérgico(n=130)	-8,34 (36,27)		0,85 (1,76)	
Tabaco				
Exfumadores (n=41)	1,05(53,45)	0,157	0,95(1,76)	0,986
No fumadores(n=151)	-9,90(30,87)		0,70(1,64)	
Gravedad del asma		0,875**		0,207**
Leve persistente (n=5)	-13,94(7,11)		0,75(0,70)	
Moderada persistente(n=86)	-5,55(35,31)		1,00(1,74)	
Grave persistente(n=96)	-7,84(38,82)		0,62(1,51)	
Adherencia al tratamiento		0,430		0,614
Correcta (n=163)	-6,39(37,47)		0,80 (1,64)	
Incorrecta(n=27)	-13,83(34,74)		0,53 (1,90)	
Dosis de corticoides inhalados		0,676**		0,092
Bajas (n=29)	-4,43(34,58)		0,95(1,46)	
Medias(n=63)	-3,81(46,13)		1,03(2,04)	
Altas(n=96)	-10,42(29,02)		0,53(1,23)	
LABA-Corticoides		0,514		0,552
No (n=17)	-12,70(46,71)		0,21(1,89)	
Sí( n=175)	-7,06 (36,02)		0,81(1,64)	
Exacerbaciones graves		0,100		0,063
No(n=172)	-6,55(36,70)		0,81(1,70)	
Sí(n=20)	-16,31(39,16)		0,24(1,32)	
ACT (2 categorías)		0,044		0,188
≥ 20 (n=134)	-3,72(39,86)		0,90(1,70)	
≤ 19(n=58)	-16,44(27,56)		0,41(1,55)	

<sup>#</sup>Algunos datos no disponibles en todos los pacientes.

\*\*p valor obtenido por el contraste de H de Kruskal Wallis

\*p valor obtenido por el contraste de U de Mann Whitney

En nuestro trabajo hemos considerado 2 grupos de pacientes, donde los casos son los pacientes mal o parcialmente controlados ( $ACT \leq 19$ ) y los controles son los pacientes con buen control de asma ( $ACT \geq 20$ ). En la variación anual de la función pulmonar, encontramos diferencias entre ambos grupos para disminución anual media en FEV<sub>1</sub> en ml ( $p = 0,044$ ), siendo éste menor en los bien controlados (-3,72 ml de media (desviación estándar 39,86) frente a -16,44 de media (desviación estándar 27,56) en los mal a parcialmente controlados (Figura 21).

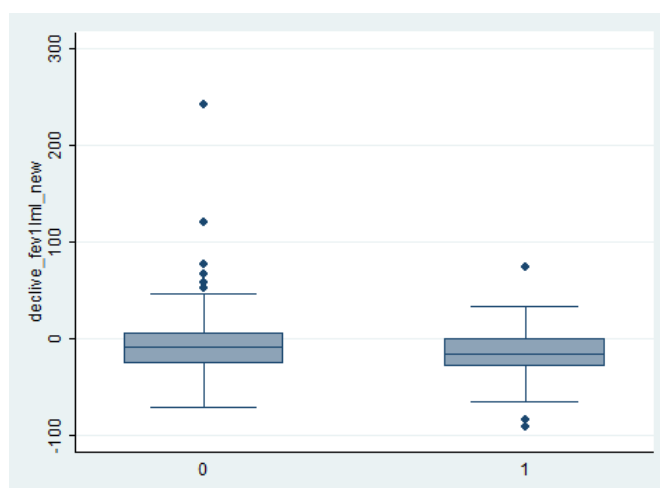


Figura 21: Comparación de disminución anual media en FEV<sub>1</sub> (ml) por control del asma medido por ACT: mal o parcialmente controlados ( $ACT \leq 19$ ) (0) y bien controlados ( $ACT \geq 20$ ) (1) ( $p = 0,021$ ) ( $p$  valor obtenido por el contraste de U Mann Whitney).

Analizamos también la posible relación de la evolución de la función pulmonar medida por los indicadores construidos con las principales comorbilidades. Esta relación se muestra en la siguiente tabla (Tabla 43).

La presencia de rinitis, poliposis nasosinusal, reflujo gastroesofágico, EREA (enfermedad respiratoria exacerbada por AAS o ASA triada), la enfermedad cardiológica (HTA, arritmias,

cardiopatía isquémica y otras cardiopatías) o la obesidad no se asoció a diferencias en el deterioro anual de la función pulmonar.

Tabla 43: Variación anual media en FEV<sub>1</sub> (ml) y FEV<sub>1</sub>% según la presencia de diferentes comorbilidades.

Variable	FEV1 (ml)	p-valor	FEV1 (%)	p-valor
Rinitis		0,656		0,133
No (n= 65)	-8,54(28,59)		0,98(1,74)	
Sí (n=127)	-7,06(40,70)		0,64(1,63)	
Poliposis		0,769		0,272
No (n= 143)	-8,00(33,64)		0,78(1,67)	
Sí (n=49)	-6,27(45,72)		0,67(1,67)	
RGE		0,865		0,706
No (n=98)	-8,65(343,94)		0,71(1,41)	
Sí (n=94)	-6,43(40,04)		0,80(1,91)	
ASA Triada		0,142		0,645
No (n=170)	-8,08(38,63)		0,75(1,75)	
Sí (n=22)	-3,59(20,10)		0,80(0,74)	
Enfermedad cardiológica		0,333		0,345
No (n=64)	-5,33(35,94)		0,89(1,69)	
Sí (n=128)	-8,68(37,57)		0,68(1,66)	
Obesidad		0,072		0,102
No (n=115)	-9,40(40,06)		0,59(1,61)	
Sí (n=77)	-4,81(31,87)		0,99(1,73)	

\* p valor obtenido por el contraste de U de Mann Whitney

## **5.- DISCUSIÓN**



## 5.- DISCUSIÓN

### 5.1- Características clínicas

El asma en la edad avanzada (AEA), se suele dividir en 2 categorías o fenotipos: pacientes adultos cuyos síntomas comenzaron en la infancia o inicio de la juventud y persisten desde entonces (*longstanding asthma*) o pacientes adultos que presentan por primera vez síntomas de asma en edades avanzadas (*late-onset asthma*) (Hanania NA y cols, 2011; Enright PL, Barr RG, 2012). Generalmente, el asma que aparece después de los 65 años se considera de inicio tardío, aunque en algunos trabajos la edad que utilizan para clasificar los grupos en asma de reciente o inicio tardío puede ser inferior.

Según la literatura, la mayoría de los asmáticos de edad avanzada comienzan con la enfermedad en la edad media de la vida o en años posteriores (Enright PL y cols, 1994; Bauer BA y cols, 1997; Reed CE, 1999; Moorman JE y cols, 2007). La muestra estudiada se ajusta a esta descripción ya que **está formada fundamentalmente por pacientes con asma de larga duración que habían iniciado la enfermedad a edades medias de la vida (media 46,76 años)** (Tabla 9).

**En el grupo estudiado predominan las mujeres**, en consonancia con los datos publicados por otros autores y en relación con la mayor incidencia y prevalencia asma en el sexo femenino en la edad adulta. Está descrito que el asma en edades avanzadas (AEA) es más frecuente en mujeres que en hombres (Reed CE, 2010; Milanese M y cols, 2014; Hwang EK y cols, 2012). Esto puede ser debido a la historia natural de la enfermedad, ya que hasta la pubertad el asma es más frecuente en varones, aumentando posteriormente la prevalencia en el género femenino, que tiene el doble de riesgo que los hombres de desarrollar asma (Leynaert B y cols, 2012). Otro factor que puede influir en el predominio femenino de la muestra, es la mayor longevidad de las mujeres (que hace que la población mayor de 65 años esté compuesta en mayor proporción por mujeres) y la exclusión de los fumadores, con mayor frecuencia de varones en esa generación. Se decidió excluir a los fumadores activos y a los que presentaban una enfermedad con obstrucción fija al flujo aéreo desde el inicio del diagnóstico y sin datos de reversibilidad en la evolución, para obtener una muestra con diagnóstico cierto de asma, ya que como refleja la literatura sobre AEA (Yañez A y cols, 2014), la principal

dificultad diagnóstica en estas edades es el diagnóstico diferencial con EPOC. De esta forma, se tenía la posibilidad de obtener datos sobre el diagnóstico inicial a edades medias de la vida y datos sobre las características clínicas y la evolución que permitían asegurar que se trataba realmente de AEA. Se mantuvo sin embargo, a los exfumadores (43 pacientes) con asma, sin tener en cuenta el índice paquetes/año ni el tiempo que llevaban sin fumar, por lo que algunos de los pacientes con función pulmonar actual con índice  $FEV_1/FVC < 70$  (74 pacientes), sobre todo entre los exfumadores (18 pacientes) probablemente podrían diagnosticarse a día de hoy como ACOS o síndrome de solapamiento asma-EPOC.

### 5.1.1.- Comorbilidades

Se sabe que los asmáticos ancianos tienen un mayor riesgo de comorbilidades (Boulet LP y Boulay MÈ, 2011), con una prevalencia de hasta un 22% más que los controles sanos de similar edad (Boulet LP, 2009). Las comorbilidades están presentes en más del 80% en AEA, siendo frecuente encontrar 5 o más comorbilidades en este tipo de pacientes (Boyd CM y cols, 2005). En el grupo de estudio, **sólo cuatro pacientes padecían únicamente asma**, sufriendo el resto otras enfermedades, **con frecuencia cinco o más comorbilidades** (Figura 15). Sin embargo, **el número de comorbilidades no se correlacionaba con mayor gravedad del asma ni con peor función pulmonar** (Tabla 15).

El AEA se asocia con HTA y enfermedad cardiovascular, sobre todo en mujeres. Se asocia con depresión, diabetes mellitus, dislipemia, osteoporosis, rinosinusitis, rinitis alérgica y reflujo gastroesofágico (Cazzola M y cols., 2011). **En la muestra estudiada, las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron artrosis 70%, rinitis 66%, HTA 59%, RGE 48%, osteoporosis 45%, obesidad 40%, depresión 29%, y poliposis nasosinusal en el 23%** (Figura 14), incidencia similar e incluso superior a las reportadas por otros autores (Wijnhoven HA y cols; 2003 Yildiz F, 2013). Se observó que **las comorbilidades se distribuían de forma diferente según el género**, de forma que las mujeres, con mayor frecuencia, presentaban RGE, obesidad, enfermedad tiroidea, artrosis, osteoporosis y depresión, mientras que los hombres, con mayor frecuencia tenían rinitis, poliposis y otras enfermedades respiratorias (antecedentes de TBC, bronquiectasias, tromboembolismo pulmonar) (Tabla 16).

### 5.1.2.- Función pulmonar

En el momento del diagnóstico los asmáticos de edad avanzada suelen tener un asma más grave y peor función pulmonar que los jóvenes, siendo frecuente una espirometría anormal al inicio del diagnóstico, en probable relación con el retraso en el diagnóstico y en la instauración del tratamiento (Chotirmall SH y cols, 2009; Tsai CL y cols, 2013). Plaza y cols. (2000), compararon la función pulmonar de asmáticos adultos mayores y menores de 65 años reclutados en el centro de salud, siendo este parámetro peor en los mayores de 65 años: FEV<sub>1</sub> 59 % versus 79% (p 0,001). En cuanto a la gravedad del asma, más pacientes con asma severo se encontraron entre el grupo de los mayores (55% frente a 17% p < 0,001) en contraste con el asma leve que era más frecuente en los adultos jóvenes. Sin embargo, otros autores no encuentran diferencias en FEV<sub>1</sub> en asmáticos mayores de 65 años al comparar el asma de larga evolución (inicio antes de los 39 años) o de instauración tardía (después de los 40 años), aunque este último parece precisar más medicación (Baptist AP y cols, 2013). De forma similar, en el Estudio Rochester, se observó que existían casos en los que no había una clara correlación entre la duración en años del asma y el deterioro de FEV<sub>1</sub>, ya que muchos ancianos con obstrucción grave decían ser sintomáticos desde hacía unos meses o pocos años (Bauer BA, 1997).

En la población estudiada, **la edad de diagnóstico del asma no se asoció a una mayor obstrucción (medida en FEV<sub>1</sub>%), no existiendo diferencias significativas en la obstrucción inicial, que era menor en las mujeres. Sin embargo, los años de evolución de la enfermedad, se correlacionaron de forma inversa con un menor FEV<sub>1</sub>% teórico para la edad del paciente (p=0,008) aunque manteniéndose la mayoría de los pacientes (69,7%) un FEV<sub>1</sub>% mayor del 80% del teórico para su edad y un índice FEV<sub>1</sub>/FVC mayor o igual a 0,70 en el 64,6% (Tabla 12). Tanto al inicio del diagnóstico (Tabla 11) como en la última evaluación (Tabla 13), las mujeres tenían mejor función pulmonar que los hombres, dato ya observado en otras series (Sherrill D y cols, 2003).**

### 5.1.3.- Atopia

Un aspecto que la mayoría de los trabajos analizan relacionado con la edad de comienzo del asma es la presencia de atopia. En este sentido, en el grupo estudiado, no se encontraron diferencias significativas en la edad de comienzo en asmáticos alérgicos y no alérgicos.

Se había considerado tradicionalmente que el asma no atópica (asma intrínseca) era mucho más frecuente en las personas mayores, sobre todo en aquellos con asma de inicio tardío (Kay AB, 1996; Reed CE, 2011), siendo en estos pacientes, rara vez mediada por anticuerpos IgE (Reed CE, 2010). **En nuestro grupo de estudio, en dos tercios de los casos el diagnóstico fue de asma no alérgica (66,5%),** estando dichos resultados acordes con esta consideración. Sin embargo, en las últimas dos décadas, varios trabajos, observan que la presencia de atopia (definida como sensibilización IgE a al menos un alérgeno) no es infrecuente. El porcentaje de atópicos en este grupo de edad dependería de la población estudiada pudiendo alcanzar el 70% - 80% en algunas series (Huss K y cols, 2001; Busse P y Kilaru K, 2009; Smith AM y cols, 2012). En trabajos recientes, como el de Milasene y cols (2014) en población italiana mayor de 65 años con asma, el 50% de los pacientes tenían pruebas cutáneas positivas para neuroalérgenos; y en los de Hwang EK y cols (2012) y Marincu I y cols (2015), también en pacientes mayores de 60 o 65 años, en el 49% y el 48% de los casos, respectivamente, se diagnosticó asma atópico (por presencia de pruebas cutáneas o IgE específica positiva para al menos algún neuroalérgeno).

**En nuestro estudio se observaron diferencias en relación al sexo** (43,33% en hombres y 29,49% en mujeres;  $p=0,056$ ), siendo el resultado global (33,5%) inferior a lo que describen los autores previamente mencionados. Esto podría deberse a la selección de la muestra y al perfil de sensibilización alérgica predominante en la zona donde se ha realizado el estudio. La sensibilización fundamental en Madrid tal y como se observa en la serie presentada es a pólenes, que producen síntomas estacionales a diferencia de la sensibilización a ácaros y cucaracha descrita en otros trabajos (Rogers L y cols, 2002; King MJ y cols, 2004; Busse PJ y cols, 2010; Milanese M y cols, 2014) que ocasionan asma persistente habitualmente de mayor gravedad. El predominio de hombres con sensibilización alérgica podría deberse a las diferencias de género con respecto a la etiología del asma. Es conocido que la incidencia de asma alérgica y no alérgica en adultos varía según el género, siendo similar la incidencia de

asma alérgica en ambos sexos pero siendo significativamente mayor la incidencia de asma no alérgica en mujeres (Leynaert B y cols, 2012).

El papel de las infecciones respiratorias en el desarrollo y control del asma se ha investigado fundamentalmente en población pediátrica. Sin embargo, la inmunosenescencia va a afectar tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, siendo su mayor consecuencia el aumento de la susceptibilidad a las infecciones virales o bacterianas (Yañez A y cols, 2014). Diferentes estudios sugieren que infecciones respiratorias por virus o por *Chlamydia pneumoniae* pueden jugar un papel más importante que la atopia en el asma de inicio tardío (Bauer BA y cols, 1997; Gern JE, 2004). **En la serie el 29% de los pacientes (61 pacientes) referían que el asma comenzó tras una infección respiratoria** y además éstas eran la causa más importante de exacerbaciones, de forma que **el 66%, reconocía tener reagudizaciones secundarias a las mismas**, cifra similar a las publicadas por otros autores (Moorman JE y cols, 2007) (Figura 7).

#### **5.1.4.- Gravedad del asma y tratamiento**

El asma se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad. La gravedad es una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas y que implica tanto la intensidad del proceso como la respuesta al tratamiento. Habitualmente se evalúa cuando el paciente está tratado y se clasifica en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento que se requieren para alcanzar el control de los síntomas y las exacerbaciones. La gravedad no es una característica necesariamente constante, sino que puede variar con el tiempo (en meses o en años), por lo que es necesaria reevaluarla periódicamente (Plaza Moral y cols, 2015).

En la serie estudiada, **la mayoría de los pacientes, se diagnosticaron al inicio como asma persistente moderada (35%) o grave (44%), manteniendo la misma gravedad durante el seguimiento la mayoría de ellos (59%)**. En el último año evaluado, había aumentado sobre todo la proporción de pacientes con asma persistente moderada (47,6%) y en menor medida la de asma grave (47,1%) (Figura 11).

Hay varios trabajos que detectan que el asma en adultos de edad avanzada está infratratada ya que los corticoides inhalados se aplican en porcentajes que varían del 30 al 66% (Bauer BA y cols, 1997; Enright PL y cols, 1999; Smith AM y cols 2012; Huss K, 2001). **En la población**

**estudiada, desde el inicio del seguimiento, en la mayoría de pacientes (75%), se instauró tratamiento con corticoides inhalados, aumentando en el momento del estudio al 97,6%. En ese momento la mayor parte de los pacientes (90,4%) recibían corticoides inhalados en asociación con LABA** siendo las dosis de corticoides inhalados medias en el 34,8% y altas en el 48% (Figura 10).

## **5.2.- Control de la enfermedad**

Una vez que se inicia el tratamiento del asma, el manejo clínico y terapéutico de la enfermedad debe dirigirse a lograr y mantener el control. El control del asma tiene como finalidad la mejoría de los síntomas y de la función pulmonar y evitar riesgos futuros como empeoramiento clínico, exacerbaciones, disminución de la función pulmonar y efectos adversos del tratamiento. Con el fin de estandarizar y facilitar la evaluación del control, se han desarrollado diversos cuestionarios fáciles de cumplimentar por el paciente y validados en la población española. En la práctica clínica habitual del Servicio de Alergología se utiliza el cuestionario ACT que cuenta con puntos de corte bien definidos, de forma que una puntuación mayor o igual a 19 es muy consistente con asma bien controlada, puntuaciones entre 19 y 16 con asma no bien controlada y puntuaciones menor o igual a 15 con asma mal controlada. Conviene señalar, que el ACT es un cuestionario de síntomas, pero no tiene en cuenta la función pulmonar ni la presencia de exacerbaciones. Sin embargo, cuando se habla de control de la enfermedad según GINA o según GEMA, sí están incluidas la función pulmonar y las exacerbaciones de forma que si el FEV<sub>1</sub> es menor del 80% o se ha sufrido una o más exacerbaciones, el asma ya no estaría bien controlada. En el Expert Panel Report III, la clasificación es similar aunque permite una exacerbación al año sin perder el buen control. En el presente trabajo, cuando se hable de control, se refiere al control sintomático según ACT.

El estudio multicéntrico sobre el manejo del asma Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) demostró que se puede conseguir un buen control del asma en la mayoría de los pacientes (Bateman ED y cols, 2004). Sin embargo, en estudios en los que se investiga el grado de control, (Chapman KR y cols, 2008; Demoly P y cols, 2009) se observa consistentemente que sólo entre el 33 y el 55% de los pacientes con asma están bien controlados. Demoly y cols (2009) en un estudio epidemiológico sobre prevalencia del control del asma en población europea (incluida España) observa que el 50,5% de los pacientes no están bien controlados,

obteniendo puntuaciones de ACT  $\leq$  19. Chapman y cols (2008), en pacientes asmáticos atendidos en atención primaria en Canadá encuentran que sólo el 23% están totalmente controlados. En estos dos trabajos el buen control era más frecuente en pacientes jóvenes.

Se estima que el AEA tiene con mayor frecuencia que en pacientes jóvenes un mal control de la enfermedad, lo que conduce a un aumento en la morbilidad y mortalidad (Demoly P y cols, 2009; Gibson PG y cols, 2010; Hanania NA y cols, 2011; Talreja N y Baptist AP, 2011, Boluet LP, 2014). Sin embargo, Ponte y cols (2014), recientemente han publicado un estudio en el que concluyen que la edad avanzada no predice por sí misma el control ni las visitas a urgencias si el asma se trata de forma adecuada, fundamentalmente, con corticoides inhalados de forma mantenida.

Los trabajos enfocados en el control de asma en AEA son escasos. Milasene y cols. (2014), analizan el control del asma en 350 pacientes mayores de 64 años, reclutados en consultas de Neumología y Alergología de diferentes clínicas de Italia encontrando que más de un tercio de los pacientes (39%) están mal o parcialmente controlados (ACT  $\leq$  19). Por su parte, Hwang y cols. (2012) en Corea estudian 108 pacientes de más de 60 años reclutados en el servicio de Alergología de un hospital universitario, encontrando también un ACT menor o igual a 19 en el 35,2%. Más recientemente, Marincu y cols. (2015) en Rumanía, obtienen similares resultados (30,15 % con ACT menor de 19) en una muestra de 126 asmáticos mayores de 65 reclutados en un Servicio de Neumología.

Las poblaciones estudiadas en estos trabajos son parecidas a la nuestra por la edad de los pacientes y porque han sido reclutados en consultas especializadas. Nuestros resultados son similares ya que, **casi un tercio de los pacientes (30,6%) no alcanzan un buen control de síntomas de la enfermedad medida mediante el cuestionario ACT** (Figuras 18).

Junto con el tratamiento subóptimo, entre los motivos de la mayor dificultad para el control del asma en AEA figuran, la pobre adherencia al tratamiento, la mala técnica con los inhaladores y la aparición frecuente de efectos secundarios del tratamiento antiasmático, además de menor percepción de la disnea y presencia de comorbilidades, incluida la depresión (Hanania NA y cols, 2011; Yañez A y cols, 2014).

Con el fin de analizar qué factores podían influir en el grado de control de nuestros pacientes se compararon dos grupos, los pacientes mal o parcialmente controlados ACT  $\leq$  19 (n=66;

31,3%) y los pacientes bien controlados  $ACT \geq 20$  ( $n = 145$ ; 68,7%) y se analizaron qué características demográficas, clínicas, fenotípicas o funcionales podían influir en el grado de control.

Respecto a las características demográficas, en el análisis inicial, **no se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la edad actual, pero sí según el género**, de forma que **entre los pacientes mal controlados había un mayor porcentaje de mujeres** ( $p = 0,001$ ) (sólo 8 hombres frente a 56 mujeres) (Tabla 20). Sin embargo, en el análisis multivariante, **el género no se comportó como una variable independiente** que afectara al control del asma, al igual que sucede en otros trabajos previamente mencionados (Demoly P y cols, 2009; Hwang EK y cols, 2012; Milanese M y cols, 2014), aunque otros autores como Chapman y cols, (2008) sí encuentran asociación positiva entre buen control del asma y sexo masculino, en una población más joven que la que aquí se describe.

En la muestra estudiada, **ninguna de las características clínicas del asma analizadas se asociaron a un peor control; así ni los años de evolución de la enfermedad ni la atopia parecían influir en el control** al igual que ocurre en otros trabajos (Hwang EK y cols, 2012; Milanese M y cols, 2014; Marincu I y cols, 2015) (Tabla 20). En cuanto al hábito tabáquico, los pacientes exfumadores del estudio no estaban peor controlados que los pacientes que nunca habían fumado (Tabla 20). Estos resultados están en consonancia con los obtenidos por Milanese y cols (2014) y otros trabajos epidemiológicos que incluyen pacientes más jóvenes (Chapman y cols, 2008; Demoly P y cols, 2009). El hábito tabaquico activo sí pudiera ser un factor de riesgo para el mal control (Demoly P y cols, 2009; Marincu I y cols 2015), aunque no todos los autores encuentran dicha asociación (Chapman y cols, 2008; Hwang EK y cols, 2012; Milanese N y cols, 2014). Este trabajo no incluye fumadores activos, por lo que no se pudo analizar dicha variable.

**Tampoco la gravedad, la función pulmonar según valores de % predicho de  $FEV_1$  ni el índice  $FEV_1/FVC$  se asociaban al control en el estudio realizado** (Tabla 21). La gravedad sí parece ser un factor relacionado con el control en algunos trabajos (Demoly P y cols, 2009). No obstante, en dicha serie, la mayoría de los pacientes tenían asma leve intermitente mientras que en la nuestra la mayoría son pacientes con asma moderada o grave, lo que puede influir en esta discrepancia. Respecto a la función pulmonar, tampoco los resultados son unánimes ya que Hwang y cols (2014) no detectan asociación entre control y  $FEV_1\%$ , mientras que Marincu y

Milanese sí asocian mal control con obstrucción persistente aunque refieren que esta observación podría estar en el contexto de ACOS. Como se ha comentado previamente el ACOS se trata de un síndrome de solapamiento de asma y EPOC, siendo imprescindible para su diagnóstico la presencia de un índice FEV<sub>1</sub>/FVC postbroncodilatador menor de 0,7. Este síndrome es de reciente descripción, habiéndose publicado un consenso sobre su diagnóstico (proyecto conjunto GINA y GOLD) en 2014. En cualquier caso, **un índice FEV<sub>1</sub>/FVC menor de 70 no se asoció en el estudio realizado a un peor control sintomático del asma medido por ACT** (Tabla 21).

Otro de los factores relacionados con la gravedad y el control del asma son las exacerbaciones de la enfermedad. A día de hoy, la presencia y el número de exacerbaciones forman parte del nivel del control de asma y la prevención de las mismas es un objetivo prioritario ya que las exacerbaciones agudas son fuente importante de morbi-mortalidad. Sin embargo, la disminución en la sintomatología bronquial no siempre va acompañada de la disminución en el número y gravedad de las mismas, ya que aunque el asma este bajo control, los asmáticos permanecen vulnerables a las exacerbaciones durante las infecciones respiratorias (Reddel H y cols, 1999). En el grupo de estudio, **la presencia exacerbaciones graves en el último año se asoció al mal/parcial control del asma medido por el ACT (Odds ratio = 5,29)** (Tabla 30), igual que en los trabajos previamente referidos de Milanese M y cols (2014) y Hwang EK y cols (2012), donde las exacerbaciones graves y los ingresos hospitalarios se asociaban a un mal control del asma medido por ACT. En el trabajo de Marincu y cols. (2015), las exacerbaciones predicen el asma no controlado con una OR= 3,95.

Como se ha comentado previamente, una de las causas del mal control de la enfermedad asmática puede ser el tratamiento sub-óptimo, fundamentalmente con corticoides inhalados. Este fue al menos el resultado de la encuesta de Control del Asma en Europa con participación de diversos hospitales españoles (Cazzoletti L y cols, 2007). Seis de cada siete europeos adultos asmáticos en tratamiento con corticoides inhalados no alcanzaron el control de la enfermedad ya que no se estaban siguiendo las recomendaciones terapéuticas de la guía GINA. Por el contrario el Estudio GOAL puso de manifiesto que optimizando el tratamiento con la subida escalonada de corticoides inhalados asociados a LABA se podía conseguir el control, incluso total, en la mayoría de los pacientes asmáticos. En el trabajo que se presenta, **el 30% de los pacientes estaban mal controlados (ACT ≤ 19) a pesar de tener indicado la mayoría de ellos**

**tratamiento de los escalones 4 y 5 de la guía GEMA 2009**, de forma similar a lo que ocurría en la serie de Milanese y cols (2014) (Tabla 21).

El control de la enfermedad va a depender no sólo del tratamiento indicado por los médicos sino también de la adherencia al mismo por parte de los pacientes. La adherencia al tratamiento prescrito es esencial para que éste tenga efecto. Además de aceptar tomar la medicación, los pacientes tienen que seguir el tratamiento como se ha indicado, y mantenerlo en el tiempo (Boulet LP y cols, 2012). Bårnes CB y cols. (2015), han publicado recientemente un metanálisis sobre adherencia a corticoides inhalados en asma en el que concluyen que los pacientes deberían mejorar la adherencia para mejorar los síntomas clínicos y la función pulmonar. La buena adherencia se asocia además a menores tasas de exacerbaciones y hospitalización. En el presente estudio, **el análisis de factores relacionados con el ACT mostró una asociación significativa con la adherencia al tratamiento, de forma que la falta de adherencia mostraba en el análisis multivariante un mayor riesgo de mal o parcial control del asma (OR 8,33)** (Tabla 30).

Entre el 30% y el 70% de los pacientes con asma no realizan el tratamiento indicado (Braido F y cols, 2013). En el caso de los corticoides inhalados la tasa de adhesión se estima entre el 22 al 63%, aumentando tras la reagudizaciones (Bårnes CB y cols, 2015).

En el grupo estudiado, **la tasa de cumplimiento fue del 92%, cifra muy superior a las habitualmente publicadas, en probable relación a que la información acerca de la misma se obtuvo mediante la entrevista clínica.** El procedimiento más frecuente para valorar la adhesión es el autoinforme, preguntando al paciente cómo ha seguido las indicaciones, aunque su fiabilidad es baja, con una relación moderada con otros procedimientos más objetivos como recuento de medicación o medidas electrónicas y está descrito que los médicos en particular tienden a sobreestimar la adhesión de los pacientes (Jerant A y cols, 2008). Sin embargo, la tasa de cumplimiento de nuestros pacientes podría ser realmente alta ya que aunque tradicionalmente la edad avanzada se había considerado un predictor de pobre adherencia al tratamiento (NAEPP working group) en algunas revisiones más recientes son los jóvenes los que tienen una peor adherencia (Bårnes CB y cols, 2015), siendo los pacientes mayores de 70 los que mejor adherencia muestran (Bender y cols, 2006). Además el asma más leve también se asocia a menor adherencia (Bårnes CB y cols, 2015) y en el estudio que se presenta la mayoría de los pacientes tenían asma persistente moderada o grave. Aunque no se

encontraron diferencias entre sexos en cuanto a la adherencia en global, las mujeres, con mayor frecuencia que los hombres, incumplían la dosificación indicada. Este peor cumplimiento por parte de las mujeres ha sido observado también por otros autores (Bender BG y cols, 2006; Gamble J y cols, 2009).

La falta de adherencia puede ser intencional o no intencional, estando esta última asociada a barreras sociodemográficas o físicas para el uso de la medicación como problemas con el uso del dispositivo (Goeman D y cols, 2007). Los pacientes de edad avanzada pueden tener dificultades mecánicas al utilizar los dispositivos de inhalación; según algunos estudios, la mayoría de pacientes mayores son incapaces de utilizar un dispositivo MDI de forma correcta (Anderson JC y cols, 1996). En cuanto a los dispositivos en polvo seco, aunque más fáciles de utilizar, la frecuencia de inhalaciones inefectivas por uso incorrecto del inhalador es del 40% en pacientes mayores de 60 años y de casi el 60% en mayores de 80 años (Wieshammer S y Dreyhaupt J, 2008). En la población estudiada, **la técnica con los dispositivos de inhalación (evaluada por personal sanitario) era incorrecta en el 45,50%** (96 pacientes) en al menos alguno de los pasos con los dispositivos multidosis, en consonancia con lo descrito en otras series, a pesar de realizar seguimiento en una consulta especializada.

La falta de adherencia intencional resulta de la decisión personal tras valorar riesgos y beneficios de realizar el tratamiento y de la aceptación del diagnóstico de asma. En este caso, los pacientes prefieren no realizar tratamiento farmacológico o creen que no lo necesitan o les preocupa la eficacia, dependencia, adicción o tolerancia a los fármacos o sus efectos adversos inmediatos o futuros (Goeman D y cols, 2007). Una de las posibles causas de la mala adherencia al tratamiento tiene que ver con la aparición de efectos secundarios de la medicación antiasmática, que en este grupo de edad parecen ser más frecuentes (Mathur MK, 2010; Expert Panel Report 3, 2007). De hecho en la serie analizada, **más de la mitad de los pacientes refería al menos un efecto secundario achacable a su tratamiento antiasmático a lo largo de la vida.**

Dentro de los efectos secundarios locales de los corticoides inhalados, hasta el 7% de los pacientes mayores de 65 años tratados con éstos pueden presentar candidiasis orofaríngea (Mattishent K y cols, 2014) y la disfonía puede alcanzar el 20% y hasta un 36% en mujeres y en mayores de 65 años (Ishizuka T y cols, 2007). En la población estudiada, la **aparición de candidiasis orofaríngea (19%)** estuvo por encima de lo descrito en la literatura aunque los

pacientes son advertidos de la necesidad de enjuagarse la boca después de la administración del inhalador, mientras que la **disfonía** apareció en porcentajes parecidos a los que hay publicados (Tabla 18).

Aunque la osteoporosis y las cataratas son efectos secundarios más frecuentemente descritos con los corticoides orales, la administración de corticoides inhalados a dosis altas puede asociarse también a su aparición. Estas entidades son de origen multifactorial y pueden ser secundarias más que al tratamiento tópico al número de ciclos de corticoides orales que estos pacientes han recibido a lo largo de su evolución. La prevalencia de cataratas en población general es del 15-30%, aumentando con la edad, siendo del 60% en la población entorno a los 70/75 años (Acosta R, 2006). En la población estudiada tenían **antecedentes de cataratas el 34% de los pacientes no detectando por tanto mayor riesgo que en población general**. Respecto a la osteoporosis la prevalencia en población española es en mujeres mayores de 50 años del 31,8%, alcanzando el 39,9% para la franja de edad 70-74 años y 49,3% en mayores de 75 años (Sanfélix-Genovés J y cols, 2010). En la serie estudiada **el 55% de las mujeres estaban diagnosticadas de osteoporosis** (Figura 16), cifra por encima de la que se observa en población general para la edad media de la muestra, y que puede estar en relación con un mayor diagnóstico debido a la implantación de protocolos de prevención en el Servicio de Alergología.

Respecto a los **efectos secundarios de los  $\beta$ -agonistas inhalados el 16% refería temblor y el 15% palpitaciones** (Tabla 18). En la literatura se describe que el 6% de los pacientes que utilizan LABA (salmeterol) pueden tener temblor. Es un efecto secundario dependiente de la dosis y puede ser más problemático a estas edades sobre todo en pacientes con enfermedad de Parkinson. También se conoce que por cada dosis de  $\beta$ -2-agonistas que se administra, aumenta la frecuencia cardiaca 9,2 lpm. Sin embargo la mayor preocupación con la utilización de estos fármacos es el riesgo de que se produzcan exacerbaciones graves de asma (Gupta P y O'Mahony M, 2008), sobre todo cuando se administran sin corticoides asociados por lo que todos nuestros pacientes los recibían en asociación a ser posible en el mismo dispositivo. Al igual que refieren Serra Batles y cols. (2011), en la población analizada no detectamos aumento en el número de exacerbaciones graves con la utilización de estos fármacos sino que globalmente éstas disminuyeron.

Según algunos autores lo que realmente va a afectar profundamente a la presentación clínica,

diagnóstico y control de la enfermedad es la presencia de comorbilidades asociadas. Por ejemplo Yildiz F (2013) encuentra una asociación entre el **número de comorbilidades y el control del asma**. En nuestro análisis **no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ese sentido**, al igual que ocurre en el trabajo de Milanese y cols, 2014.

Diferentes estudios encuentran una asociación entre asma mal controlada y comorbilidades y el correcto tratamiento de algunas comorbilidades podría contribuir a un exitoso control del asma (Boulet LP y Boulay MÈ, 2011; Patel MR y cols, 2013; Doz M, 2013), por lo que en nuestro trabajo se pretendió analizar si alguna patología en concreto se asociaba a un peor control del asma en este grupo de pacientes mayores de 65 años.

La comorbilidad más frecuentemente asociada a asma (95%) es la rinitis tanto alérgica como no alérgica. En realidad, ambas entidades podrían formar parte del mismo proceso, lo que se conoce como enfermedad de la vía aérea única. La literatura sugiere que los pacientes adultos y niños con ambas comorbilidades tienen más visitas al médico, a urgencias, ingresan más y consumen más tratamiento, aunque para algunos autores la magnitud de este efecto es desconocido. Otra comorbilidad típica del asma es el RGE. Aparecen síntomas de RGE hasta en el 59% de los asmáticos, siendo 1,6 veces más frecuente que en población general, estando en la serie estudiada presente en el 48% de los pacientes (Figura 14). En los últimos años se está dando mucha importancia a la obesidad. Ambas entidades podrían compartir mecanismos patogénicos, comorbilidades (como RGE y SAHOS) y alteraciones en la función pulmonar. En el grupo estudiado, la obesidad estaba presente en el 40% de los pacientes (Figura 14), siendo más frecuente en mujeres. Lo cierto es que la obesidad ha dado lugar a un fenotipo asmático bien definido de mujeres con resistencia a corticoides, que mejoran al perder peso o con cirugía bariátrica, que posiblemente esté representado en nuestra serie por las mujeres obesas mal controladas (Boulet LP, 2009).

Respecto a los factores psicosociales, la ansiedad puede estar presente, según el método diagnóstico que se utilice en el 14-40% de los asmáticos y la depresión en los mismos porcentajes. Ambos procesos generan mal control del asma y mayor consumo de recursos. En la serie estudiada estaban diagnosticados de depresión el 29% de los pacientes (Figura 14). La depresión puede causar mal control del asma por varios mecanismos, habitualmente los pacientes deprimidos pueden tener mayor percepción de la disnea y peor tolerancia a esta, pueden tener patrones de respiración anómalos e hiperventilación que por si misma puede

provocar broncoconstricción y por último son pacientes menos adherentes al tratamiento.

Las personas mayores pueden tener además de las comorbilidades clásicas asociadas al mal control del asma, patologías que pueden incidir de alguna manera en la sintomatología bronquial como otras enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares, o enfermedades osteomusculares.

En el análisis estadístico inicial realizado, **ninguna de estas comorbilidades se asoció a peor control del asma** (Tabla 22). Dado que las comorbilidades se distribuyen de forma diferente en nuestro grupo según el género, se llevó a cabo un segundo análisis estratificando por género y se observó que **las mujeres con mal control tenían mayor prevalencia de obesidad y depresión** (Tabla 26), **sin embargo en el análisis multivariante el género no se comportó como una variable independiente que afectase al control.**

En el caso de la depresión, los pacientes del estudio que recibían tratamiento antidepresivo tenían mejor puntuación en el ACT que los pacientes que no recibían tratamiento ( $p= 0,015$ ). Este aspecto no se estudió para el resto de comorbilidades, sin embargo, puede que explique en el motivo por el que no se han detectado asociaciones de algunas patologías con el mal control, siendo posible que si las comorbilidades están correctamente tratadas no se afecte al control del asma. Por la forma de recogida de los datos, en la mayoría de los casos, las comorbilidades estaban tratadas, teniendo en cuenta además, que son pacientes en seguimiento en un hospital de tercer nivel, donde se valora de forma habitual si existen comorbilidades que puedan interferir en el control del asma y se deriva al especialista correspondiente para su diagnóstico y tratamiento.

En trabajos similares y comentados ya previamente en esta discusión como los de Hwang EK y cols (2012) y Milanese M y cols (2014), también valoran si la presencia de diferentes comorbilidades muy prevalentes en pacientes mayores de 60 o 65 años afecta al control del asma. En el de Milanese M y cols (2014), sólo el diagnóstico de ACOS (Sd solapamiento asma y EPOC) diagnosticado en el 29% de la muestra, se asociaba al mal control. En nuestro caso, el diseño del estudio excluía explícitamente a los pacientes fumadores, factor de riesgo conocido para EPOC y además excluía también los pacientes que al inicio no tuvieran diagnóstico objetivo de asma, excluyendo probablemente a la mayoría de los casos de solapamiento asma-EPOC, como ya se ha indicado. En el trabajo de Hwang y cols (2012), la única comorbilidad que se asocia a un peor control de forma estadísticamente significativa es el antecedente de

tuberculosis pulmonar, presente en el 31,6% de los pacientes mal controlados y en el 12,9% en los bien controlados. Estos pacientes con antecedentes de tuberculosis pulmonar son predominantemente hombres, con peor función pulmonar y mayores tasas de enfermedades pulmonares crónicas como bronquiectasias y/o EPOC. En el grupo de estudio, 10 pacientes tenían antecedentes de TBC pulmonar, dato incluido en la variable “otras enfermedades respiratorias” no asociándose su presencia a mal control (Tabla 22).

### **5.3.- Calidad de vida**

La información sobre calidad de vida en AEA es escasa y no ha sido hasta las últimas décadas cuando se ha despertado el interés por el tema. La influencia de la edad por sí misma en la calidad de vida de asmáticos no está clara y hay publicaciones en ambos sentidos. Aunque algunos trabajos clásicos como el de Juniper y cols. (1993) no encontraba correlación entre edad y QoL (los pacientes eran menores de 70 años), en fechas posteriores otras publicaciones sí detectan un mayor deterioro en la calidad de vida en el AEA (Dyer CAE y cols, 1999; Enright PL y cols, 1999; Huss K y cols, 2001; Smith AM y cols, 2012; Oguzturk O y cols, 2005). Por ejemplo, Enright y cols (1999), detectaron en AEA, que a mayor edad, los pacientes presentaban peor calidad de vida cuando se medía con el instrumento genérico EuroQol (Enright PL y cols, 1999). Resultados parecidos se han observado al aplicar cuestionarios específicos, con correlación significativa entre edad y todos los dominios del Saint George Respiratory Questionnaire (Ritva K y cols, 2000). En España, Plaza y cols, también encuentran una peor calidad de vida en asmáticos mayores de 65 años frente a adultos asmáticos menores de 65 años, aunque esta diferencia desaparecía al ajustar por gravedad de la enfermedad (Plaza V y cols, 2000).

En la población de estudio, la edad (considerando mayores de 75 años frente a menores de 75) no fue un factor que afectara de forma significativa a la calidad de vida, excepto en la escala disnea en la que puntuaban más los mayores de 75 años ( $p= 0,026$ ) (Tabla 32) (dato previamente observado al valorar la disnea), aunque en el análisis multivariante la edad (con ese punto de corte) no se comportaba como variable independiente (Tabla 38).

El papel del género en la calidad de vida en asmáticos tampoco está bien definido. Según observaciones de algunos autores, las mujeres tienen peor calidad de vida que los hombres

asmáticos (Winjhoven HA y cols, 2003; Leander M y cols, 2012). En nuestro trabajo, **las mujeres tenían peor calidad de vida, con mayores puntuaciones que los hombres en todos los dominios** (Tabla 31), **sin embargo, el género no se sostuvo como variable independiente en el análisis multivariante** (Tabla 38). La peor calidad de vida en mujeres asmáticas **no puede atribuirse a una mayor severidad de la enfermedad en términos de obstrucción pulmonar** (Winjhoven HA y cols, 2003; Leander M y cols, 2012) y de hecho en nuestro estudio **las mujeres tenían mejor función pulmonar que los hombres** (Tabla 13). Por otro lado, **la función pulmonar por sí misma no influía en la calidad de vida** (Tabla 34). Otros autores que han analizado este aspecto relacionan la peor calidad de vida en las mujeres asmáticas con mayores niveles de ansiedad y depresión (Belloch A y cols, 2003). En nuestra serie, **la depresión era más frecuente en mujeres y éstas puntuaban más el dominio estado de ánimo que los hombres, lo que puede estar en relación con la presencia de estado de ánimo depresivo. Además la depresión fue una de las comorbilidades que actuaba como variable independiente (Tabla 38) en la afectación de la calidad de vida**, hecho descrito previamente por otros autores (Oguzturk O y cols, 2005; Krauskopf KA y cols, 2013). La importancia de esta comorbilidad queda reflejada en este trabajo en el hallazgo de que **los pacientes con depresión que recibían tratamiento tenían mejor calidad de vida ( $p=0,042$ ) y mejores puntuaciones en el ACT ( $p= 0,037$ ) que los pacientes que no realizaban tratamiento antidepressivo**. Es importante pues tener en cuenta el estado anímico de los pacientes a la hora de realizar el abordaje terapéutico ya que en lugar de aumentar el escalón del tratamiento para el asma, los pacientes mayores con ánimo deprimido deberían recibir tratamiento para esta patología.

Además de la depresión, como se ha comentado previamente los pacientes tenían otras comorbilidades. La coexistencia de enfermedades frecuentes, como la diabetes, la hipertensión, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y especialmente la artritis reumatoide, pueden limitar por sí mismas la calidad de vida de los pacientes (Winjoven HAH, 2003) y particularmente las enfermedades cardíacas, la hipertensión y las enfermedades musculoesqueléticas se asocian significativamente con peores puntuaciones en cuestionarios genéricos y específicos de asma (Winjhoven HAH y cols, 2003). En la población estudiada, **se encontró una correlación entre el número de comorbilidades y la calidad de vida, de forma que a mayor número de comorbilidades, peor era la calidad de vida** (Tabla 35). En el análisis multivariante, **además de la depresión, la osteoporosis y el reflujo gastroesofágico**

(comorbilidades más frecuentes en las mujeres de la muestra) se mantuvieron como variables independientes que **afectaban a la calidad de vida** (Tabla 38).

En general, la mayor severidad del asma se asocia con peor calidad de vida (Huss K y cols, 2001; Oguzturk O y cols, 2005). Concretamente, Huss K y cols, (2001) valoraron en 80 pacientes con AEA la calidad de vida mediante el cuestionario AQLQ de Juniper, obteniendo que la mayor severidad del asma se asociaba con una peor calidad de vida tanto en la puntuación total como en cada uno de los cuatro dominios. Oguzturk y cols. (2005), en mayores de 60 años, detectan que la gravedad del asma afecta significativamente a la calidad de vida en pacientes con asma de larga evolución. En nuestro análisis, aunque los pacientes que habían tenido exacerbaciones graves en el último año tuvieron una mayor puntuación en el cuestionario de calidad de vida, lo que implicaba mayor afectación de la misma, en el análisis multivariante ni la gravedad del asma ni la presencia de exacerbaciones graves se asociaron a una mayor afectación de la calidad de vida (Tabla 37).

Generalmente existe una buena correlación entre calidad de vida y control de asma medida por cuestionarios específicos, mejor incluso que con el resto de parámetros clínicos (Bateman ED y cols, 2002). Así, **la calidad de vida medida por el cuestionario AQLQ de Marks en el análisis realizado mostró muy buena correlación con el ACT (Tabla 24), de forma que por cada unidad que se puntuaba de más en el AQLQ, (puntuación total o subescala de disnea) se elevaba el riesgo de mal control, 1,51 y 1,58 veces respectivamente** (Tabla 30). En el trabajo de Hwang y cols (2012), aunque utilizan otro cuestionario de calidad de vida, los pacientes con mal control del asma tienen peor calidad de vida.

#### **5.4.- Disnea**

Otra de las posibles causas para el peor control del asma en los ancianos, y que se relacionaba con la pobre adherencia al tratamiento es la menor percepción de la disnea (Janssens JP y cols, 1999). Sin embargo, en el trabajo de Milanese y cols. (2014) el nivel de disnea (estimado por la escala MRC Medical Research Council) era el factor que más afectaba al control del asma; siendo los pacientes con síndrome de solapamiento asma-EPOC los que más disnea referían. La disnea se define como la sensación subjetiva de falta de aire o dificultad para respirar. Engloba múltiples sensaciones, cualitativa y cuantitativamente diferentes, que explican la heterogeneidad con la que puede expresarse este síntoma, que se puede presentar en otras

enfermedades no respiratorias y en personas sanas. Puede ser percibida de forma desigual por pacientes con igual grado de obstrucción ya que en su génesis coexisten factores fisiológicos, sociales, ambientales y psicológicos. La presencia de ansiedad, depresión, el estado emocional y los rasgos de la personalidad pueden ser determinantes en su aparición. En los pacientes con EPOC y con asma se ha observado que existe una expresión diferencial por sexo ya que para el mismo grado de obstrucción bronquial las mujeres expresan mayor disnea (Casanova Macario M y cols, 2005; Chhabra SK y Chhabra P, 2011). Esta observación sugiere que las mujeres tienen una mayor percepción de disnea o los hombres una mayor tolerancia a la obstrucción bronquial, o ambas posibilidades. Los hombres podrían estar infratratados debido a la pobre percepción de la disnea lo que puede conducir a una mayor morbi-mortalidad (Chhabra SK y Chhabra P, 2011). En este sentido, en el grupo de estudio no había diferencias en el tratamiento recibido según el género. En el trabajo, se midió la disnea con la Escala modificada del MRC, observando que la intensidad de la misma se correlacionaba con la edad y con el género, de forma **que las mujeres y los de mayor edad percibían mayor disnea** (Tabla 19).

Además, **se correlacionó tanto con el ACT como con el AQLQ, de forma que a mayor disnea peor control sintomático y peor calidad de vida** (Tabla 36). Sin embargo, el grado de **disnea no se correlacionó con la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>%)**, como suele ser habitual ya que no existe una buena correlación entre ambos parámetros (Bestall JC y cols, 1999; Casanova Macario M y cols, 2005). La disnea en la EPOC, está establecida como factor pronóstico de mortalidad, por sí sola (Nishimura K y cols, 2002) o asociada a otros parámetros clínicos (BODE index) (Celli BR y cols, 2004). En el asma, la disnea no se ha explorado tan ampliamente, pero probablemente aporte información relevante en el curso y manejo de la enfermedad.

### **5.5.- Evolución de la función pulmonar**

Dentro del control del asma, en el dominio de riesgo futuro, uno de los aspectos a valorar es la prevención de la pérdida exagerada de función pulmonar. Es conocido que el envejecimiento por sí mismo se asocia a un progresivo declinar de la función pulmonar, especialmente en la disminución de FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC. En el Cardiovascular Health Study, en mayores de 65 años que nunca habían fumado, se midió una pérdida anual en FEV<sub>1</sub> de - 42ml/año en hombres y -37 ml/año en mujeres (Griffith KA y cols, 2001).

En los asmáticos se describe una pérdida acelerada cuya causa no está clara, pero se atribuye generalmente a la inflamación y el remodelado de la vía aérea, de forma que los individuos con asma van a tener una disminución más severa a lo largo del tiempo (Lange P y cols, 1998), sobre todo si además son fumadores (Burrows B y cols, 1991).

Sin embargo, la pérdida acelerada en la función pulmonar no es invariable y muchos asmáticos mantienen la función pulmonar normal o casi normal a lo largo de la vida, mostrando reversibilidad tras empeoramientos agudos y regresando a la función previa (Sears MR, 2007).

En cuanto al deterioro de la función pulmonar en el AEA, su origen es multifactorial: la severidad del curso clínico, la edad, tiempo antes del diagnóstico, antecedentes de tabaquismo y fenotipo clínico pueden contribuir a la severidad de la enfermedad (Chotirmall S y cols, 2009).

Al disponer de una muestra de pacientes mayores de 65 años con una media de seguimiento de  $16 \pm 9$  años, se decidió analizar la evolución en la función pulmonar y ver qué factores podían influir en su deterioro. Se analizó la función pulmonar de 192 pacientes que tenían al menos 3 espirometrías con seguimiento de al menos 2 años, para evitar parte de la variabilidad intrínseca del asma. Todos los pacientes tenían al menos una espirometría anual realizada durante su revisión médica habitual en el Servicio de Alergología; dicha prueba se realizaba sin suspender su tratamiento habitual ( $\beta$ -2-agonistas incluidos). Habría que comentar que la metodología en los estudios que analizan este aspecto no es homogénea; por ejemplo, la mayoría valoran parámetros de función pulmonar pre y postbroncodilatador (Dijstra A, 2006; Serra Batles y cols, 2011; Newby C y cols, 2014; Muraki M, 2010) y con menor frecuencia, con su medicación habitual (Bai y cols, 2007). En algunos trabajos se estandarizan los valores de FEV<sub>1</sub>, como por ejemplo Bai y cols. (2007). Otros autores toman como referencia del valor basal la primera espirometría antes de los 25 o 30 años, edad a partir de la cual existe un declive fisiológico, como Dijkstra y cols. (2004) o Bai y cols. (2007). El periodo de seguimiento, también es diferente, oscilando desde los 5 años de Muraki y cols. (2010) o 6 años de Newby y cols. (2014) a los 23 años de Dijkstra y cols. (2004).

En nuestro caso se calculó la pérdida anual según la fórmula: FEV<sub>1</sub> del último año evaluado (ml) - FEV<sub>1</sub> basal (ml) (primer dato disponible) / años de seguimiento, de forma que los valores negativos representaban una disminución en ese parámetro de la función pulmonar, siguiendo las indicaciones de publicaciones previas (Schikowski T y cols, 2013). **En la población de**

**estudio la pérdida anual media de FEV<sub>1</sub> fue de  $-7 \pm 37$  ml/año** (Tabla 41), inferior a la de algunos trabajos publicados (Griffith KA y cols, 2001; James AL y cols, 2005; Bai TR y cols, 2007; Newby C y cols, 2014). En España, Serra Batles y cols (2011) en un seguimiento a 10 años (1994-2004), de 220 asmáticos, observan un descenso no significativo en la media del FEV<sub>1</sub>% recogido, aunque se trata de una población más joven que la estudiada en el trabajo ya que la edad media al final del estudio es de 52 años (Serra Batles J y cols, 2011). Muraki M y cols 2010, obtienen una disminución anual media pre-broncodilatador de  $-13 \pm 59,7$  ml/año y post-broncodilatador de  $-25 \pm 51$  ml/año, tras al menos 10 años de tratamiento y estabilidad clínica. En este caso se trata de 326 pacientes seguidos al menos 5 años en consultas de Alergología y Medicina Respiratoria de un hospital universitario.

Como se ha mencionado, uno de los factores de riesgo asociados a la pérdida de función pulmonar es el tabaquismo (Sears MR, 2007), pero en este trabajo se excluyeron los pacientes fumadores por lo que se puede valorar este aspecto. En la muestra si había **exfumadores, que no tenían una mayor pérdida de función pulmonar que los que nunca habaín fumado**, igual que han comprobado otros autores (Griffith KA y cols, 2001). Griffith y cols, (2001), analizaron la pérdida de función pulmonar en mayores de 65 años en 5.242 participantes del Cardiovascular Health Study durante un intervalo de 7 años. Detectan que los pacientes con asma (actual o en el pasado) tenían menores valores basales de FEV<sub>1</sub> que los pacientes que nunca sufrieron asma, sobre todo en los varones. Sin embargo, no encontraron un aumento de la tasa de disminución de FEV<sub>1</sub> en asmáticos, probablemente porque estratificaban por enfisema y bronquitis crónica (Griffith KA y cols, 2001). Resultados similares obtiene Sherrill D y cols. (2003), al analizar 2.926 pacientes con edad media de 45 años, donde observan que padecer asma y EPOC de forma concomitante conduce a valores de FEV<sub>1</sub> más bajos que si sólo se padece asma o EPOC, pero la disminución anual no es más rápida en asmáticos, ni siquiera en asmáticos con EPOC comparada con sujetos no asmáticos. Sólo aquellos con EPOC sin asma mostraban una tasa de disminución significativa (Sherrill D y cols, 2003).

En cuanto al género, aunque parece que la pérdida anual es mayor en hombres que en mujeres (Janssens JP y cols, 1999; Griffith KA y cols, 2001; Sharma G y Goodwin J, 2006), **en la población estudiada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas** (Tabla 42). En el Busselton Health study (James AL y cols 2005), los hombres y los fumadores tenían una mayor pérdida en FEV<sub>1</sub> asociada a la edad. En el trabajo de Sherrill y cols. (2003) también los hombres con asma y EPOC son los que presentaban niveles más bajos de FEV<sub>1</sub> sin embargo, la

tasa de disminución de FEV<sub>1</sub> no era mayor. Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro trabajo, ya que **tanto al inicio del diagnóstico (Tabla 13) como en la última evaluación (Tabla 14), había más mujeres con función pulmonar normal.**

Según recoge la literatura, la duración de la enfermedad determina de forma importante la severidad y el desarrollo de la obstrucción irreversible al flujo aéreo (Quadrelli SA y Roncoroni A, 2001). Además, en pacientes con asma de instauración tardía, hay evidencia de que la función pulmonar está reducida desde antes del diagnóstico y disminuye rápidamente tras producirse este (Burrows B y cols, 1991). **En la población estudiada, con respecto al deterioro anual en el valor del FEV<sub>1</sub>, no encontramos diferencias entre el asma de inicio tardío (en >65 años) y el asma de larga duración iniciado antes de los 65 años** (Tabla 42). Tampoco existía relación entre la edad de comienzo del asma y el declive anual en FEV<sub>1</sub> (ml) aunque los años de evolución de la enfermedad, si se asociaron a un mayor deterioro del FEV<sub>1</sub>% teórico para la edad del paciente (p=0,008).

Los resultados en otros trabajos son contradictorios; hay autores que tampoco encuentran esta asociación (Dijkstra y cols, 2006; Bai y cols, 2007) mientras que Muraki y cols (2010) obtienen mayores pérdidas del FEV<sub>1</sub> si la duración de la enfermedad es  $\geq 10$  años.

**En la población analizada, no se observó asociación entre la pérdida anual en FEV<sub>1</sub> (ml) con la presencia de atopía** (Tabla 42), al igual que en otros trabajos (Dijkstra A y cols, 2006; Bai y cols, 2007; Muraki M y cols, 2010). Sin embargo, en el Normative Aging Study, la sensibilización a neuroalérgenos era un predictor independiente de pérdida de función pulmonar (exceso de pérdida de 9,45 ml/año) en hombres adultos de mediana edad o mayores (Gottlieb DJ y cols, 1996).

Otros posibles factores a tener en cuenta, en el deterioro de la función pulmonar es la severidad del curso clínico. **En la muestra estudiada, la gravedad del asma no influía en la tasa de disminución anual de FEV<sub>1</sub>.** Autores como Newby C y cols (2014), detectan una asociación entre las exacerbaciones y el FEV<sub>1</sub> postbroncodilatador, de forma que objetivan una disminución media en FEV<sub>1</sub> de 25,7 ml/año en el asma grave a pesar de tratamiento (Newby C, y cols, 2014). Bai y cols (2007) han observado tasas de disminución en FEV<sub>1</sub> de 31,5 mL/año en asmáticos con reagudizaciones frecuentes frente a 14,6 ml/año en aquellos con exacerbaciones infrecuentes (Bai TR y cols, 2007). **En la población analizada, no se detectaron diferencias en la tasa de disminución de FEV<sub>1</sub> (ml) y FEV<sub>1</sub>%, entre los que habían sufrido**

**exacerbaciones graves que precisaran hospitalización o asistencia en urgencias en el último año y los que no las presentaron** (Tabla 42), aunque hay que tener en cuenta que se trata de sólo 23 pacientes.

En cuanto al tratamiento, existe controversia respecto a si el tratamiento agresivo del asma podría prevenir este deterioro acelerado a largo plazo (Mathur SK, 2010). Dijkstra y cols (2006) observan que el tratamiento con corticoides inhalados a altas dosis en adultos asmáticos con asma moderada a severa se asocia a una reducción en la pérdida anual en FEV<sub>1</sub> en el seguimiento a 23 años (1963-75 a 1991-99) en hombres que han fumado menos de 5 paquetes/año) (Dijkstra y cols, 2006). Muraki y cols (2010) encuentran una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento con LABAs desde el inicio y mejoras anuales en FEV<sub>1</sub>; sin embargo, **la dosis de corticoides inhalados no afectaba a los cambios en FEV<sub>1</sub>** como sucede en la serie que se presenta (Tabla 42).

**En la población estudiada, la pérdida anual en FEV<sub>1</sub> fue menor en el grupo de los pacientes bien controlados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ya que los pacientes bien controlados en la actualidad tuvieron un declive anual menor  $-3,23 \pm 41,93$  versus  $27,69 \pm 71,82$**  (Tabla 42 y Figura 21). En la serie de Muraki y cols (2010), el factor que más influía en los cambios anuales en FEV<sub>1</sub> era la adherencia correcta al tratamiento, de forma que la pérdida anual en el FEV<sub>1</sub> pre y postbroncodilatador era mayor en los que tenían mala adherencia. En nuestro caso la adherencia al tratamiento no se asoció a diferencias en la tasa anual de disminución de FEV<sub>1</sub>, pero sí era un factor que afectaba al control sintomático del asma (ACT) y los pacientes bien controlados sí tenían una menor pérdida anual en FEV<sub>1</sub>.

En cuanto a la influencia de las comorbilidades en el deterioro anual de la función pulmonar en el AEA, en el estudio de Griffith y cols, (2001), la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, HTA, tratamiento con betabloqueantes, bronquitis crónica, enfisema o neumonía no se asociaban a una pérdida anual mayor en FEV<sub>1</sub>. En estudio realizado la presencia de rinitis, poliposis, RGE, obesidad o enfermedad cardiológica concomitante no se asoció a un mayor declive en la función pulmonar (Tabla 43).

## **6. CONCLUSIONES**



## 6.-CONCLUSIONES

1.- El asma fue más frecuente en mujeres, fundamentalmente de perfil intrínseca (no alérgica) y generalmente, de larga evolución e iniciada en edades medias de la vida.

Algunas características clínicas y funcionales fueron diferentes según el género. En los varones predominaban como comorbilidades la rinitis y la poliposis, y se objetivó una significativa mayor afectación de la función pulmonar. En las mujeres el espectro de comorbilidades fue más amplio y se observó una mejor función pulmonar.

2.- Un tercio de los pacientes no tenían buen control de los síntomas de la enfermedad medido por el cuestionario ACT. La presencia de exacerbaciones graves en el año previo, la mayor afectación de la calidad de vida y la falta de adherencia al tratamiento se asociaron a mal control.

3.- Los pacientes con mal control del asma y los que presentaban como comorbilidad depresión, reflujo gastroesofágico y osteoporosis tuvieron una mayor afectación de la calidad de vida medida por el cuestionario AQLQ.

4.- La estrecha relación entre los cuestionarios ACT y AQLQ, como medida del control de asma y de la percepción de calidad de vida, respectivamente, se puso de manifiesto en nuestros resultados, de forma que a peor control, peor calidad de vida y a la inversa.

5.- La duración de la enfermedad se asoció al deterioro de la función pulmonar, aunque la mayoría de los pacientes mantenían el FEV<sub>1</sub> dentro de valores normales para su edad. La pérdida anual del FEV<sub>1</sub> fue significativamente menor en los pacientes con buen control de la enfermedad.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**



- Acosta R, Hoffmeister L, Román R, Comas M, Castilla M, Castells X: Systematic review of population-based studies of the prevalence of cataracts. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006;81 (9):509-516.
- Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Daly A, Tursan d'Espaignet E, Dal Grande E, Ruffin RE. Psychological factors and asthma quality of life: a population based study. *Thorax* 2004;59:930-935.
- Allen SC.. Competence thresholds for use of inhalers in people with dementia. *Age Ageing* 1997;26:83-86.
- Anderson CJ, Bardana EJ Jr. Asthma in the elderly: the importance of patient education. *Compr Ther* 1996;22:375-83.
- Antó JM, Sunyer J, Basagaña X, Garcia-Esteban R, Cerveri I, de Marco R, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kogevinas M, Kuenzli N, Leynaert B, Svanes C, Wjst M, Gislason T, Burney P. Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study. *Allergy*. 2010 Aug;65(8):1021-30.
- Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, Pare PD, Weir TD. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162;663-669
- Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM: severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J*, 2007;30: 452-456.
- Banerji A, Clark S, Afilalo M, Blanda MP, Cydulka RK, Camargo CA Jr. Prospective multicentre study of acute asthma in younger versus older adults presenting to the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:48-55-
- Baptist AP, Ross JA, Clark NM. Older adults with asthma: does age of asthma onset make a difference? *J Asthma* 2013;50(8):836-841.
- Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD, Burrows B. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:16-24.
- Bårnes CB, Ulrik CS. Asthma and Adherence to Inhaled Corticosteroids: Current Status and Future Perspectives. *Respir Care*. 2015;60:455-468.
- Battaglia S, Cardillo I, Lavorini F, Spatafora M, Scichilone N. Safety considerations of inhaled corticosteroids in the elderly. *Drugs aging* 2014;31:787-796.
- Bateman ED, Frith LF, Braunstein GL..Achieving guideline-based asthma control: does the patient benefit? *Eur Respir J* 2002;20:588-595.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse W, Clark T, Pauwels R, and Pedersen S "Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved?" *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170:836-844.
- Bauer BA, Reed CE, Yunginger JW, Wollan PC, Silverstein MD. Incidence and outcomes of asthma in the elderly: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Chest* 1997; 11(2):303-310.
- Bellia V, Cuttitta G, Cibella F, Vignola AM, Crescimanno G, D'Accardi P, Catalano F, Bonsignore G. Effect of ageing on Peak expiratory flow variability and nocturnal exacerbations in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1997; 10:1803-1808.
- Bellia V, Cibella F, Cuttitta G, Scichilone N, Mancuso G, Vignola AM, Bonsignore G. Effect of age upon airway obstruction and reversibility in adults patients with asthma. *Chest* 1998; 114:1336-1342.

Bellia V, Pistelli R, Catalano F, Antonelli-Incalzi R. Aging on quality of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:100-1.

Bellia V, Pedone C, Catalano F, Zito A, Davi E, Palange S, Forastiere F, Incalzi RA. Asthma in elderly: Mortality Rate y Associated Factors for Mortality. *Chest* 2007;132(4):1175-1182.

Belloch A, Perpiñá M, Martínez-Moragón E, de Diego A, Martínez-Francés M. Gender differences in health related quality of life among patients with asthma. *J Asthma* 2003;40(8):945-953.

Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581-586.

Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-666.

Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:899-904.

Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlation with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:197-202.

Braido F, Brusselle G, Ingrassia E, Nicolini G, Price D, Roche N , Soriano JB, Worth H; LIASON study group.. International cross-sectional and longitudinal assesment on asthma control in European adults patients- the LIASON study protocol. *BMC Pul Med* 2013;25:25:13-18.

Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33:897-906.

Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2011 Jun; 5(3):377-93

Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-417.

Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Canonica GW, Carlsen KH, Cox L, Haahtela T, Lodrup Carlsen KC, Price D, Samolinski B, Simons FE, Wickman M, Annesi-Maesano I, Baena-Cagnani CE, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Casale TB, Chiriac A, Cruz AA, Dubakiene R, Durham SR, Fokkens WJ, Gerth-van-Wijk R, Kalayci O, Kowalski ML, Mari A, Mullol J, Nazamova-Baranova L, O'Hehir RE, Ohta K, Panzner P, Passalacqua G, Ring J, Rogala B, Romano A, Ryan D, Schmid-Grendelmeier P, Todo-Bom A, Valenta R, Woehrl S, Yusuf OM, Zuberbier T, Demoly P; Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):18-24.

Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple co-morbid diseases. *JAMA* 2005;294:716-724.

Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM. Asthma in the elderly: a comparison between patients with recently acquired and long-standing disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:336-340.

Bramann SS. Asthma in elderly patient. *Clin Chest Med* 1993;14:413-422.

Bramann SS, Hanania NA. Asthma in older adults. *Clin Chest Med* 2007;28:685-702.

Brannan JD, Anderson A, Perry CP, Freed-Martens R, Lassig AR, Charlton B, and the Aridol Study Group. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4,5%) saline. *Respiratory Research* 2005, 6:144

Brewis RAL (ed) *Classical Papers in Asthma*. Vol 1. Science Press, 1990. London.

Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai XM. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J* 2013;41:323-329.

Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR, Frazier EA, Hayward AD. A randomized clinical trial of peak-flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1077-87.

Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowtiz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest* 1991;100:935-942.

Burrows B, Lebowtiz MD, Barbee RA, Cline MG. Findings before diagnoses of asthma among the elderly in a longitudinal study of a general population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:870-877.

Busse P and Kilaru K. Complexities of diagnosis and treatment of allergic respiratory disease in the elderly. *Drugs Aging* 2009; 26:1-22.

Busse PJ, Lurslurchachai L, Sampson HA, Halm EA, Wisnivesky J. Perennial allergen-specific immunoglobulin E levels among inner-city elderly asthmatics. *J Asthma*. 2010 Sep;47:781-785.

Casanova Macario C, García-Talavera Martín I, de Torres Tajés JP. La disnea en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(Supl 3):24-32.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J; TORCH investigators. salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356 (8):775-789.

Carvalhoes-Neto N, Lorino H, Gallinari C, Escolano S, Mallet A, Zerah F, Harf A, Macquin-Mavier I. Cognitive function and assessment of lung function in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1611-1615.

Castle SC, Uyemura K, Fulop T, Makinodan T. Host resistance and immune responses in advanced age. *Clin Geriatr Med* 2007;23:463-479.

Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J* 2011;38:42-49.

Cazzola M, Segreti A, Calzetta L, Rogliani P. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:36-41.

Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, Accordini S, Almar E, Bugiani M, Carolei A, Cerveri I, Duran-Tauleria E, Gislason D, Gulsvik A, Jögi R, Marinoni A, Martínez-Moratalla J, Vermeire P, de Marco R; Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1360-1367.

Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-1012

Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Frassen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008;31:320-325.

Chhabra SK; Chhabra P. Gender differences in perception of dyspnea, assessment of control, and quality of life in asthma. *Journal of Asthma*, 2011;48: 609-615.

Chotirmall SH, Watts M, Branagan P, Donegan CF, Moore A, McElvaney NG. Diagnosis and Management of Asthma in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:901-909.

Colás Sanz C, de la Hoz Caballer MB, Rodríguez Rodríguez M, Roger Reig A. Calidad de vida en las enfermedades alérgicas. En *Tratado de Alergología*, Ed, A Peláez Hernández, JJ Dávila González. Ergon, 2007. p. 1710-1723.

Connolly MJ, Kelly C, Walters EH, Hendrick DJ. An assessment of methacholine inhalation tests in elderly asthmatics. *Age Ageing*, 1988;17:123-8.

Connolly MJ, Crowley J, Nielson C, Charan N, Vestal R. Airway  $\beta$ -receptor dysfunction in normal elderly subjects. *Age Ageing* 1991; 21: 29-30.

Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, Nielson CP, Vestal RE. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. *Thorax*. 1992;47:410-413.

Connolly MJ. Ageing, late-onset asthma and the beta-adrenoreceptor. *Pharmacology and Therapeutics* 1993;60(3):389-404.

Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, Nielson CP, Vestal RE. Impaired bronchodilator response to albuterol in healthy elderly men and women. *Chest*, 1995;108:401-6.

Crane MA, Douglass JA, Goeman DP, Cousens NE, Jenkins CR. Development and validation of the Patient Asthma Concerns Tool (PACT) to identify the needs of older people with asthma. *Respiratory Medicine* 2012;106:1501-1508.

Creticos P, Knobil K, Edwards LD, Rickard KA, Dorinsky P. Loss of response to treatment with leukotriene receptor antagonists but not inhaled corticosteroids in patient over 50 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:401-409.

Cuttitta G, Cibella F, Bellia V, Grassi V, Cossi S, Bucchieri S, Bonsignore G. Changes in FVC during methacholine-induced bronchoconstriction in elderly patients with asthma: bronchial hyperresponsiveness and ageing. *Chest* 2001; 119(6):1685-90.

De Filippi F, Tana F, Vanzati S, Balzarini B, Galetti G. Study of respiratory function in the elderly with different nutritional and cognitive status and functional ability assessed by plethysmographic and spirometric parameters. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37(1):33-43.

Demoly P, Michel F, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson N, Yunginger J, Busse W, editors. *Allergy, Principles and Practice*, 5th edn. St Louis (Mo):Mosby Co, 1998:530-539.

Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, Adamek L. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir* 2009;18:105-112.

De Sousa Pinto JM, Calvo Arenillas JI, Martín Nogueras AM, Ramos González J, Gómez Gómez FP. La calidad de vida de pacientes asmáticos evaluada por el WHOQOL-BREF y el SGRQ. *Fisioterapia* 2010;32(3):116-122.

Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, ten Hacken NH, Timens W, Postma DS. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax*. 2006;61(2):105-110.

Di Lorenzo G, Mansueto P, Ditta V, Esposito-Pellitteri M, Lo Bianco C, Leto-Barone MS, D'Alcamo A, Farina C, Di Fede G, Gervasi F, Caruso C, Rini G. Similarity and differences in elderly patients with fixed airflow obstruction by asthma and by chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102(2):232-238.

Dogra S, Arden CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma* 2007;44(10):849-854.

Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, Decuyppère L, Pribil C, Huerta A, Detournay B. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med*. 2013 Mar 22;13:15.

Dyer CA, Sinclair AJ. A hospital-based case-control study of quality of life in older asthmatics. *Eur Respir J*. 1997;10(2):337-341.

Dyer CA, Hill SL, Stockley RA, Sinclair AJ. Quality of life in elderly subjects with a diagnostic label of asthma from general practice registers. *Eur Respir J*. 1999;14(1):39-45.

Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AO, Plummer AL, Taylor DR, on behalf of the American Thoracic Society Committee on Interpretation of exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 184: 602-605.

Ekici M, Apan A, Ekici A, Erdemoğlu AK. Perception of bronchoconstriction in elderly asthmatics. *J Asthma*. 2001 38(8):691-696.

Ekici M, Ekici A, Keles H, Akin A. Treatment characteristics in elderly asthmatics. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(5):729-34.

Enright PL, Kronmal RA, Higgins M, Schenker M, Haponik EF. Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. *Cardiovascular Health Study*. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(1): 125-133.

Enright PL, Kronmal RA, Higgins MW, Schenker MB, Haponik EF. Prevalence and correlation of respiratory symptoms and disease in the elderly. *Cardiovascular Health Study*. *Chest* 1994; 106:827-834.

Enright PL, Burchette RJ, Peters JA, Lebowitz MD, McDonnell WF, Abbey DE. Peak flow lability: Association with asthma and spirometry in an older adults cohort. *Chest* 1997;42:371-381.

Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. *Cardiovascular Health Study Research Group*. *Chest* 1999;116:603-613.

Enright PL, McClelland RL, Buist AS, Lebowitz MD. Correlates of peak expiratory flow lability in elderly persons. *Chest* 2001;120:1861-8.

Enright PL, Barr RG. Diagnosis and management of asthma in older adults. Oct 2012. Updated June 2012. [Last accessed November 8, 2012]. Available from: [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com)

Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5 Suppl):S94-S138.

Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed airway obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-424.

Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109:316-322.

Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012 Mar;(23):3 p preceding table of contents, 1-298.

Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC committee on the Aetiology of chronic bronchitis. (MRC breathlessness scores). *Br Med J* 1960;2:1665.

Fried L, Borhani N, Enright P, Furberg C, Gardin J, Kronmal R, Kuller L, Manolio T, Mittelmark M, Newman A, O'Leary D, Psaty B, Rautaharju P, Tracy R, Weiler P. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol.* 1991;1:263-276.

Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 1;180(9):817-822

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). 2009: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).  
GEMA 4.0: Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). 2015: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)

Gibson PG, Henry R, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Revs* 2003;CD-0-1496.

Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-813.

GINA Asma Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revisión 2006. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>

GINA Asma Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014 update. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>

Goeman DP, Douglas JA. Optimal management of asthma in elderly patients. Strategies to improve adherence to recommended interventions. *Drug Aging* 2007;24(5):381-394.

Gottlieb DJ, Sparrow D, O'Connor GT, Weiss ST. Skin test reactivity to common aeroallergens and decline of lung function. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:261-266.

Griffith KA, Sherrill DL, Siegel EM, Manolio TA, Bonekat HW, Enright PL. Predictors of loss of lung function in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:61-68.

Grupo Español del Estudio Europeo en Asma. Estudio europeo del asma Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. Grupo español del estudio europeo del asma. *Med Clin(Barc)*1996;106:761-7.

Gupta P and O'Mahony M. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people. *Drugs Aging* 2008;25 (5):415-443.

Hadley JA. Evaluation and management of allergic rhinitis. *Med Clin North Am* 1999;83 (1):13-25.

Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, Falsey AR, Mathur SK, Ramsdell JW, Rogers L, Stempel DA, Lima JJ, Fish JE, Wilson SR, Boyd C, Patel KV, Irvin CG, Yawn BP, Halm EA, Wasserman SI, Sands MF, Ershler WB, Ledford DK. 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;128:S4-S24.

Hardaker KM, Downie SR, Kermodie JA, Farah CS, Brown NJ, Berend NG, King G, Salome CM. Predictors of airway hyperresponsiveness differ between old and young patients with asthma. *Chest*, 2011;139 (6):1395-1401.

Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, Bakke P, Mørkve O. Respiratory symptoms and obstructive pulmonary disease in a population aged over 70 years. *Respir Med* 2005;99(2):186-95.

Harding SM, Guzzo MR, Ritcher JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am Respir Crit Care Med* 2000;162:34-39.

Harrington JJ, Lee-Chiong T Jr. Sleep and older patients. *Clin Chest Med* 2007; 28:673-684.

Hendry A, Coote J, Black H et al. Comparison of conventional metered dose inhaler and breath actuated inhaler in elderly patients. *Int J Pharm Pract* 1995;3:115-118.

Hizawa N, Yamaguchi E, Konno S, Tanino Y, Jinushi E, Nishimura M. A functional polymorphism in the RANTES gene promoter is associated with the development of late-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5):686-90.

Huss K, Naumann PL, Mason PJ, Nanda JP, Huss RW, Smith CM, Hamilton RG. Asthma severity, atopic status, allergen exposure and quality of life in elderly persons. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:524-530.

Hwang EK, Jin HJ, Nam YH, Shin YS, Ye YM, Nahm DH, Park HS. The predictors of poorly controlled asthma in elderly. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(5):270-276.

Ishizuka T, Hisada T, Aoki H, Yanagitani N, Kaira K, Utsugi M, Shimizu Y, Sunaga N, Dobashi K, Mori M. Gender and age risks for hoarseness and dysphonia with use of a dry powder fluticasone propionate inhaler in asthma. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:550-556.

James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, Musk AW. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15;171(2):109-114.

Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999;13:197-205.

Jarvis D, Newson R, Lotvall J et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-98.

Jarvis S, Ind PW, Shiner RJ. Inhaled therapy in elderly COPD patients; time for re-evaluation? *Age Ageing*. 2007 Mar;36(2):213-218.

Jerant A, DiMatteo R, Arssten J, Moore-Hill M, Hanks P. Self-report adherence measures in chronic illness: retest reliability and predictive validity. *Med Care* 2008; 46:1194-1199.

Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:832-838.

Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1996;51:520-525.

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;14:902-907.

Kalra L, Bone M. The effect of nebulised bronchodilator therapy on intraocular pressure in glaucoma. *Chest* 1988;93:739-741.

Kay AB. Pathology of mild, severe and fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S66-S69.

King MJ and Lockey RF. Allergen prick-puncture skin testing in the elderly. *Drug Aging* 2003;20:1011-1017.

King MJ, Bukantz SC, Phillips S, Mohapatra SS, Tamulis T, Lockey RF. Serum total IgE and specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus*, but not eosinophil cationic protein, are more likely to be elevated in elderly asthmatic patients. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:321-325.

King MJ, Tamulis T, Lockey RF. Prick puncture skin tests and serum specific IgE as predictors of nasal challenge response to *Dermatophagoides pteronyssinus* in older adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:12-17.

Knudson RJ. Aging of the respiratory system. *Curr Pulmonol* 1989;101:1-24.

Korenblat PE, Kemp JP, Scherger JE, Minkwitz MC, Mezzanotte W. Effect of age on response to zafirlukast in patients with asthma in the Accolate Clinical Experience and Pharmacoeconomics Trial (ACCEPT). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:217-225.

Krauskopf KA, Sofianou A, Goel MS, Wolf MS, Wilson EA, Martynenko ME, Halm EA, Leventhal H, Feldman JM, Federman AD, Wisnivesky JP. Depressive symptoms, low adherence, and poor asthma outcomes in the elderly. *J Asthma* 2013;50(3):260-6.

Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilator function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-1200.

Leander M, Lampa E, Janson C, Svärdsudd K, Uddenfeldt M, Rask-Andersen A. Determinants for a low health-related quality of life in asthmatics. *Ups J Med Sci* 2012;117(1):57-66.

Ledford DK, Lockey RF. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:78-786.

Lehmann S, Vollset SE, Nygaard HA, Gulsvik A. Factors determining performance of bronchodilator reversibility tests in middle-aged and elderly. *Respir Med* 2004;98:1071-1079.

Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Estaban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, Draetva J, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Kuenzli N, de Marco R, Omenaas E, Raheison C, Gómez Real F, Wist M, Zemp E, Zureik M, Burney PG, Anto JM, Neukirch F. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax*. 2012 ;67:625-631.

Lindner K, Panaszek B, Machaj Z. Asthma in the elderly. *Pol Arch Med Wewn* 2007 8:350-4.

Litonjua AA, Sparrow D, Weiss ST, O'Connor GT, Long AA, Ohman JL Jr. Sensitization to cat allergen is associated with asthma in older men and predicts new-onset airway hyperresponsiveness. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:23-27.

Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD; systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66:699-708.

Marincu I, Frent S, Tomescu MC, Mihaicuta S. Rates and predictors of uncontrolled bronchial asthma in elderly patients from western Romania. *Clinical Investigations in Ageing* 2015;10:963-967.

Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(5):461-472.

Martin RJ, Wanger JS, Irvin CG, Bucher Bartelson B, Cherniack RM. Methacholine challenge testing: safety of low starting FEV1. Asthma Clinical Research Network (ACRN). *Chest*. 1997;112(1):53-56.

Martínez-Moragón E, Serra- Batllés J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terré C, Pellicer C y por el Grupo de Investigadores del Estudio AsmaCost. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(10):481-486.

Mathur SK, Schwantes EA, Jarjour NN, Busse WW. Age-related changes in eosinophil function in human subjects. *Chest*. 2008;133:412-419.

Mathur SK. Allergy and asthma in the elderly. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:587-595.

Mattishent K, Thavarajah M, Blanco P, Gilbert D, Wilson AM, Loke YK. Meta-review: adverse effects of inhaled corticosteroids relevant to older patients. *Drugs* 2014;74 :539-547.

Maykut RJ, Kianifard F, Geba GP. Response of older patients with Ig-E mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. *J Asthma* 2008;45 :173-181.

Melani AS. Management of asthma in the elderly patient. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8:913-922.

Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, Rolla G, Sposato B, Chieco-Bianchi F, Costantino MT, Crivellaro MA, Guarnieri G, Scichilone N on behalf of the ELSA Study Group. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respiratory Medicine* 2014;108 :1091-1099.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.

Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, King M, Minor P, Bailey C, Scalia MR, Akinbami LJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National surveillance for asthma--United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ*. 2007 19;56(8):1-54.

Muraki M, Nisikawa Y, Naito E, Sato R, Iwanaga T, Tohda Y. Annual change of respiratory functions in adults patients with asthma: the potential of antiasthma treatments for many years to repair irreversible changes of the airway. *Journal of asthma* 2010;47:978-985.

National Institutes of Health. NAEPP working group: consideration for diagnosing and managing asthma in the elderly. Bethesda (MD): NIH;1996. Publication Bethesda (MD): NIH;1996. Publication # 96-3662.

Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59-65.

Newby C, Agbetile J, Hargadon B, Monteiro W, Green R, Pavord I, Brightling C, Siddiqui S. Lung function decline and variable airway inflammatory pattern: longitudinal analysis of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):287-294.

Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax.* 1991;46(10):712-716.

Newnham DM. Asthma medications and their potential adverse effects in the elderly. *Drug Safety* 2001; 24(14):1065-1080.

Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993;307(6910):982-986.

de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):44-52.

Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002;121(5):1434-1440.

Nyenhuis SM, Schwantes EA, Mathur SK. Characterization of leukotrienes in a pilot study of older asthma subjects. *Immun Ageing.* 2010;7:8.

Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. A comparison of the responsiveness of different generic health status measures in patients with asthma. *Qual Life Res.* 2003;12(5):555-563.

Oğuztürk O, Ekici A, Kara M, Ekici M, Arslan M, Iteginli A, Kara T, Kurtipek E. Psychological status and quality of life in elderly patients with asthma. *Psychosomatics.* 2005;46(1):41-46.

Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Torén K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest.* 2006;130(5):1319-1325

Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, Sharma AM, Fonarow GC. The obesity paradox in the elderly: potential mechanisms and clinical implications. *Clin Geriatr Med.* 2009;25(4):643-659.

Oraka E, Kim HJ, King ME, Callahan DB. Asthma prevalence among US elderly by age groups: age still matters. *J Asthma.* 2012;49(6):593-599.

Patel MR, Janevic MR, Heeringa SG, Baptist AP, Clark NM. An Examination of Adverse Asthma Outcomes in U.S. Adults with Multiple Morbidities. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(5):426-431.

Pauwels R. Global initiative for chronic lung diseases (GOLD): time to act. *Eur Respir J.* 2001;18(6):901-902.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-968.

Perpiñá M, Belloch A, Pascual LM, de Diego A, Compte L. Calidad de vida en el asma: validación del cuestionario AQLQ para su utilización en población española. *Arch Bronconeumol* 1995;31:211-8.

Petheram I, Jones D, Collins J. Assessment and management of acute asthma in the elderly: a comparison with younger asthmatics. *Postgrad Med J*. 1982;58:149-51.

Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casan Clarà P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Rosselló MA y Quintano Jiménez JA, en calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores. *Arch Bronconeumol* 2003;39(Supl 5):3-42

Plaza V, Serra-Batlles J, Ferrer M, Morejón E. Quality of life and economic features in elderly asthmatics. *Respiration*. 2000;67(1):65-70.

Plaza Moral V, y cols, GEMA 4.0 Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2015;51(supl1):2-54.

Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguibel JM, López Viña A, Vega JM: Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish versión of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther* 2008;30:1918-1931.

Pite H, Pereira AM, Morais-Almeida M, Nunes C, Bousquet J, Fonseca JA. Prevalence of asthma and its association with rhinitis in the elderly. *Respiratory Medicine* 2014; 108:1117-1126.

Prosser R, Carleton B, Smith A. The comorbidity burden of the treated asthma patient population in British Columbia. *Chronic Dis Can* 2010;30:46-55.

Quadrelli SA, Roncorini A. Features of asthma in the elderly. *J Asthma* 2001; 38:377-389.

Quanjer PH, Trammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl 16): 5s-40s.

Rachelefsky GS, Liao Y, Faruqi R. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98 225

Rackemann FM. Asthma in a Textbook of Medicine by American Authors (R. Cecil, ed), W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1927, pp. 481-489.

Räihä I, Impivaara O, Seppälä M, Knuts LR, Sourander L. Determinants of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in the elderly. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28(11):1011-1014.

Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet*. 1999;353(9150):364-369.

Reed CE. The role of allergy and airway inflammation. In: Barbee RA, editor. *Asthma in the elderly*. New York: Marcel Decker; 1997.p.33-52.

Reed CE. The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ;103 (4) : 539-47.

Reed CE. Asthma in the elderly : Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ;126 :681-687

Reed CE. Asthma in the elderly: What we do not know yet but should find out. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128 :S1-3.

Ribera Casado JM. Cambios morfológicos y funcionales del aparato respiratorio atribuibles a la edad. *Clínicas geriátricas II*. Ribera Casado JM y Gil Gregorio P. (Ed) 1986; 11-17.

Ribera Casado JM. El aparato respiratorio. En *El Envejecimiento: de lo celular a lo funcional. Aspectos prácticos*. Los Cuadernos de la FIAPA Investigación - Acción sobre el Envejecimiento. N4.Junio, 2005.

Ritva K, Pekka R, Harri S. Agreement between a generic and disease-specific quality-of-life instrument : the 15D and the SGRQ in asthmatic patients. *Qual Life Res*. 2000;9 (9):997-1003.

Rogers L, Cassino C, Berger KI, Goldring RM, Norman RG, Klugh T, Reibman J. Asthma in the elderly: cockroach sensitization and severity of airway obstruction in elderly nonsmokers. *Chest*. 2002;122(5):1580-1586.

Ruse CE, Hill MC, Burton PR, Connolly MJ, Wardlaw AJ, Parker SG. Associations between polymorphisms of the high-affinity immunoglobulin E receptor and late-onset airflow obstruction in older populations. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(9):1265-9.

Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 2010;108:206-211.

Sánchez- Bahillo M, García-Marcos L, Pérez-Fernández V, Martínez Torres AE, Sánchez-Solis M. Evolución de la mortalidad por asma en España, 1960-2005. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(3):123-128.

Sanfélix-Genovés J, Reig-Molla B, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Graells-Ferrer M, Vega-Martínez M, Giner V. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Bone* 2010; 47:610-616.

Schikowski T, Schaffner E, Meier F, Phuleria HC, Vierkötter A, Schindler C, Kriemler S, Zemp E, Krämer U, Bridevaux PO, Rochat T, Scharz J, Künzli N, Probst-Hensch N. Improved air quality and attenuated lung function decline: modification by obesity in the SAPALDIA cohort. *Environ Health Perspect* 2013;121:1034-1039.

Schipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues. En: SpilkerB, editor, *Quality of life assessment in clinical trials*. New York: Raven Press; 1990.p.11-24.

Scichilone N, Battaglia S, Benfante A, Bellia V. Safety and efficacy of montelukast as adjunctive therapy for treatment of asthma in elderly patients. *Clinical Interventions in Aging*. 2013;8:1329-1337.

Scichilone N, Pedone C, Battaglia S, Sorino C, Bellia V. Diagnosis and management of asthma in the elderly. *European Journal of Internal Medicine* 2014;25:336-342.

Scott KM, Von Korff M, Ormel J, Zhang MY, Bruffaerts R, Alonso J, Kessler RC, Tachimori H, Karam E, Levinson D, Bromet EJ, Posada-Villa J, Gasquet I, Angermeyer MC, Borges G, de Girolamo G, Herman A, Haro JM. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(2):123-33.

- Sears MR. Lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007;30:411-413.
- Serra Batles J, Plaza V, Comella A. Cambios en la clínica, la función pulmonar, la calidad de vida y los costes en una cohorte de pacientes asmáticos seguidos durante 10 años. *Arch Bronconeumol* 2011; 47:482-487.
- Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging* 2006;1(3):253-260.
- deShazo RD, Stupka JE. Asthma in US seniors: part 2. Treatment. Seeing through the glass darkly. *Am J Med.* 2009;122(2):109-113.
- Sherrill D, Guerra S, Bobadilla A, Barbee R. The role of concomitant respiratory diseases on the rate of decline in FEV1 among adult asthmatics. *Eur Respir J* 2003;21:95-100.
- Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087-1093.
- Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, Zheng B, Deniz Y, Wenzel SE. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:406-414.
- Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:711-716.
- Sin DD, Tu JV. Lack of association between ipratropium bromide and mortality in elderly patients with chronic obstructive airway disease. *Thorax* 2000;55:194-197.
- Smith AM, Villareal M, Bernstein DI, Swikert DJ. Asthma in the elderly: risk factors and impact on physical function. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:305-310.
- Sovani MP, Whale CI, Tattersfield AE. A benefit-risk assessment of long  $\beta$ -2 agonist in the management of obstructive pulmonary disease. *Drug Saf* 2004; 27(19):689-715.
- Sparrow D, O'Connor GT, Basner RC, Rosner B, Weiss ST. Predictors of the new onset of wheezing among middle-aged and older men. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:367-371.
- Talreja N, Baptist AP. Effect of age on asthma control: results from the National Asthma Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:24-29.
- Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax.* 2008;63(1):14-20.
- Thomas RA, Green RH, Brightling CE, Birring SS, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects. *Chest.* 2004;126(6):1811-1814.
- Tsai CL, Delclos GL, Huang JS, Hanania NA, Camargo CA Jr. Age-related differences in asthma outcomes in the United States, 1988-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*,2013;110(4):240-246.
- Ullah MI, Newman GB, Saunders KB. Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981;36:523-529
- Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren N, Martínez-Moratalla J, Payo F, Maldonado JA, Anto JM, el grupo español del Estudio Europeo de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea. Cambios

en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II) Arch Bronconeumol. 2007;43:425-30.

Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, Sastre J, Dal-Ré R. Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT) J Asthma, 2007 Dec; 44(10):867-872.

Vergnenegre A, Antonini M, Bonnaud F, Melloni B, Mignonat G, Bousquet J. Comparison between late onset asthma and childhood asthma. Allergol Immunopathol. 1992;20:190-196.

Verma P, Randhawa I, Klaustermeyer WB. Clinical efficacy of omalizumab in an elderly veteran population with severe asthma. Allergy Asthma Proc. 2011;32(5):346-350.

Von Herbay A. Otto von Bismark is not the origin of old age at 65. The Gerontologist. 2013

Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? Respiration 2008;75:18-25.

Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, de Haan M, Schellevis FG. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients. Respir Med. 2003;97(5):468-475.

Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Snoek FJ, Hesselink AE, de Haan M. Gender differences in health-related quality of life among asthma patients. J Asthma. 2003;40(2):189-199.

Winer P, Magadle R, Waizman J, Weiner M. Characteristics of asthma in the elderly. Eur Respir J 1998;12:564-568.

Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(5):753-758.

Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. Thorax. 1983 Oct;38(10):760-5.

Yildiz F. Factors influencing asthma control: results of a real-life prospective observational asthma inhaler treatment (ASIT) study. Journal of Asthma and Allergy 2013;6:93-101.

Yorgancıoğlu A, Şakar Coşkun A. Is the diagnosis of asthma different in the elderly? Tuberk Toraks 2012;60:81-85.

Zureik M, Orehek J. Diagnosis and severity of asthma in the elderly: results of a large survey in 1,485 asthmatics recruited by lung specialists. Respiration 2002;69(3):223-228.

## **8. RESUMEN**



## **Introducción**

El asma es frecuente en adultos mayores de 65 años, reduciendo sustancialmente la calidad de vida física y psíquica. Constituye un problema creciente debido al envejecimiento de la población. Se caracteriza por estar infradiagnosticada e infratratada, existiendo elementos adicionales de complejidad en lo que se refiere al diagnóstico y tratamiento, particularmente la presencia de comorbilidades, que pueden influir en la mayor morbi-mortalidad de este grupo de población. Los asmáticos de edad avanzada tienen un mayor riesgo de comorbilidades y diferentes estudios encuentran una asociación entre asma mal controlada y comorbilidades, aunque se sabe poco acerca de la combinación de múltiples patologías crónicas con el asma.

## **Objetivos**

Los objetivos generales de este estudio son evaluar las características clínicas y funcionales de los pacientes con asma y mayores de 65 años y valorar el efecto de las mismas, especialmente la presencia de diferentes comorbilidades sobre el control del asma, la calidad de vida y la función pulmonar.

Los objetivos específicos son:

1. Determinar las características clínicas y funcionales en pacientes mayores de 65 años diagnosticados de asma.
2. Analizar si la presencia de diferentes características clínicas, particularmente, género, atopia, duración y gravedad de la enfermedad, presencia de comorbilidades y exacerbaciones graves o la función pulmonar modifican el control del asma medido por cuestionarios validados (ACT).
3. Analizar si la presencia de diferentes características clínicas, particularmente, género, atopia, duración y gravedad de la enfermedad, presencia de comorbilidades y exacerbaciones graves o la función pulmonar modifican la percepción de la calidad de vida medida por cuestionarios de calidad de vida validados (AQLQ).

4. Determinar la posible asociación entre los resultados en los cuestionarios ACT y AQLQ, como medidas de control de asma y percepción de calidad de vida.

5. Analizar si la presencia de diferentes características clínicas, particularmente, género, atopía, duración y gravedad de la enfermedad, presencia de comorbilidades y exacerbaciones graves, grado de control o tratamiento farmacológico determinan diferencias en la variación anual de la función pulmonar.

## **Métodos**

### **Diseño**

Estudio retrospectivo observacional de casos y controles anidado en una cohorte histórica, donde los casos fueron los pacientes mal o parcialmente controlados ( $ACT \leq 19$ ) y los controles, los pacientes con buen control de asma ( $ACT \geq 20$ ).

### **Sujetos del estudio y recogida de datos**

Se incluyeron de forma consecutiva pacientes mayores de 65 años, no fumadores y diagnosticados de asma en el Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre, mediante una historia clínica compatible (disnea, opresión torácica, tos y sibilancias) y el resultado positivo de una prueba diagnóstica objetiva, incluyendo la prueba de broncodilatación, prueba de inhalación de metacolina y/o la prueba de reversibilidad de la obstrucción bronquial con corticoides.

Se recogieron datos de las historias clínicas acerca de la edad de comienzo del asma, prueba realizada para el diagnóstico objetivo de asma, atopía, factores desencadenantes de asma, tratamiento y gravedad al inicio del diagnóstico y en la actualidad, comorbilidades, exacerbaciones graves, adherencia al tratamiento, efectos secundarios del tratamiento y técnica inhalatoria.

El control sintomático de la enfermedad en 2009 se valoró mediante el Asthma Control Test (ACT) (Nathan RA y cols, 2004), en su versión en castellano (Vega JM y cols, 2007) y se midió la calidad de vida relacionada con la salud mediante el cuestionario Asthma Quality of Life

Questionnaire (AQLQ) (Marks GB y cols, 1992), en su versión validada en castellano (Perpiñá M y cols, 1995).

La función pulmonar se evaluó anualmente mediante espirometría. Se recogieron parámetros de función pulmonar como capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio máximo en el primer segundo ( $FEV_1$ ) y  $FEV_1/FVC$  en el momento del diagnóstico inicial y en 2009. La disminución en la función pulmonar se midió con las variables pérdida anual en  $FEV_1\%$  y pérdida anual en  $FEV_1$  (ml).

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo, bivalente y multivalente con el objeto de identificar los factores relacionados con el control del asma, la calidad de vida y el deterioro de la función pulmonar. Los datos se expresaron como media y desviación típica (DT), porcentaje (%) e intervalo de confianza 95% cuando era apropiado. La comparación de medias entre dos grupos se realizó mediante la prueba T-Student o test no paramétricos U de Mann-Whitney o H de Kruskal-Wallis. Los test de Kruskal-Wallis y ANOVA se utilizaron para más de 2 grupos independientes con distribución no normal o normal, respectivamente. Las correlaciones entre variables se realizaron mediante los coeficientes  $R^2$  de Pearson y Rho de Spearman.

El análisis multivariable se llevó a cabo mediante regresión lineal, en el caso del cuestionario de calidad de vida al ser las variables dependientes numéricas, (puntuación total y subescalas) y mediante regresión logística en el caso del mal control del asma al ser la variable dependiente dicotómica, introduciendo variables independientes las que obtuvieron significación estadística en el análisis bivalente o aquellas que podían tener una implicación clínicamente plausible. Los resultados del modelo multivalente se como coeficiente, error estándar (SE) y p valor. Valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos para todo en todos los análisis.

### **Resultados**

#### **Descripción de la muestra**

Se incluyeron 209 pacientes (149 mujeres y 60 hombres) de 65 años o más con diagnóstico objetivo de asma. La edad media del grupo fue de 73,55 años (DT)  $\pm$  5,44 años.

La edad media al comienzo de la enfermedad fue de 46,76 años (DT: 15,76). Ciento ochenta y tres pacientes (87,98%) referían un asma de larga de duración (iniciado antes de los 65 años) y 25 pacientes (12,02%) habían iniciado el asma después de los 65 años (asma de inicio tardío). El 20,57% de los pacientes (n=43) eran exfumadores.

La edad media de comienzo en hombres fue de 43,51 años (DT: 14,68) y en mujeres 48,08 (DT: 16,05) ( $p = 0,048$ ). Había más mujeres en el grupo de asma de comienzo tardío ( $p = 0,014$ ).

En el último año evaluado, 23 pacientes (11%) sufrieron exacerbaciones graves que precisaron al menos una asistencia en urgencias y/o un ingreso hospitalario. Según la clasificación GEMA 2009, la mayoría tenían asma persistente moderada (99 pacientes; 47,60%) o grave (98 pacientes; 47,12%). En cuanto a la adherencia al tratamiento, el 92,34% refería realizar el tratamiento indicado por sus médicos.

El 69,68% (146 pacientes) tenían un FEV1 > 80% del valor teórico, el 25,84% (54 pacientes) tenía FEV1 60-80% y el 4,31% (9 pacientes) tenía FEV1 < 60% del teórico, sin diferencias en la edad media en cada grupo. Había más mujeres con FEV1 normal ( $p = 0,003$ ) en el momento actual. Además, el 64,59% (135 pacientes) tenía un índice FEV1/FVC  $\geq 0,70$ .

Cuatro pacientes (1,91%) presentaban sólo asma; la mayoría de los pacientes padecían además otras enfermedades, siendo frecuente que tuvieran 5 o más comorbilidades. La rinitis y la poliposis nasosinusal y otras enfermedades respiratorias (que incluyen antecedentes de TBC, bronquiectasias, TEP) eran más frecuentes en hombres, mientras que el RGE, la obesidad, la enfermedad tiroidea, la artrosis, la osteoporosis y la depresión eran más prevalentes en mujeres.

### **Control de asma (ACT) y factores que influyen en el ACT**

En 145 pacientes se obtuvo una puntuación mayor o igual a 20 (asma bien controlada) (69%), 35 pacientes (16%) tuvieron una puntuación de 19-16 (asma parcialmente controlada) y 29 pacientes (13%) una puntuación menor o igual 15 (asma mal controlada). Se clasificó a los pacientes en 2 grupos (casos y controles), donde los casos fueron los pacientes mal o parcialmente controlados 64 (30,62%) ( $ACT \leq 19$ ) y los controles fueron los pacientes con buen control de asma ( $ACT \geq 20$ ) 145 (69,38%)

En la comparación entre grupos, no se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa en función de la edad, la atopia, diagnóstico de ASA triada, años de duración de la enfermedad, gravedad del asma, función pulmonar, o presencia de las diferentes

comorbilidades estudiadas, aunque sí en función del sexo, encontrando un significativo peor control del asma en mujeres. Se observó una mayor tasa de exacerbaciones en los pacientes mal o parcialmente controlados respecto a los bien controlados ( $p < 0,001$ ).

Con respecto al tratamiento, la correcta adherencia al tratamiento farmacológico se asoció al control del asma ( $p = 0,021$ ) de forma que la adherencia correcta era más frecuente en el grupo de los bien controlados.

En la puntuación del cuestionario de calidad de vida, tanto en los diferentes dominios como en la puntuación total, los pacientes mal controlados tienden a tener una mayor puntuación, lo que significa una mayor afectación en la calidad de vida.

En el análisis multivariante del control del asma (ACT), la falta de adherencia al tratamiento y la presencia de exacerbaciones graves se comportaron como un factores de riesgo para el mal/parcial control del asma (OR 8,33 y OR 5,29, respectivamente). Por otro lado, por cada unidad que se puntuó de más en el AQLQ (puntuación total o subescala de disnea) se elevó el riesgo de mal control 1,51 y 1,88 veces respectivamente.

### **Calidad de vida y factores que afectan a la calidad de vida**

Las mujeres, los pacientes que habían sufrido exacerbaciones graves en el último año y los pacientes con mal/parcial control del asma tenían peor calidad de vida. La presencia de algunas comorbilidades como depresión, RGE y osteoporosis también se asoció a una peor calidad de vida, mientras que no se detectó diferencias significativas para el resto de variables clínicas o funcionales.

El análisis multivariante de la calidad de vida mostró que los factores que influían en la calidad de vida eran el control de asma (ACT) y la presencia de comorbilidades como depresión, RGE y osteoporosis.

### **Evolución en la función pulmonar**

En 127 de 192 pacientes se detectó una disminución en FEV<sub>1</sub> (ml) desde el inicio de la enfermedad, mientras que en 65 pacientes se mantiene o incluso mejora.

Se encontró correlación entre los años de duración de la enfermedad y la función pulmonar actual, de forma que a más años de enfermedad menor FEV<sub>1</sub>% teórico ( $p = 0,008$ ), menor FEV<sub>1</sub> (litros) ( $p = 0,019$ ) y menor índice FEV<sub>1</sub>/FVC ( $p = 0,002$ ).

En el deterioro anual en la función pulmonar, encontramos diferencias en la disminución anual media en FEV<sub>1</sub> (ml) entre los pacientes bien controlados del asma -3,72 (DT 39,86) ml/año frente a -16,44 (DT 27,56) ml/año en los mal o parcialmente controlados (p = 0,044).

La presencia de rinitis, poliposis nasosinusal, reflujo gastroesofágico o ASA triada, la enfermedad cardiológica (HTA, arritmias, cardiopatía isquémica y otras cardiopatías) o la obesidad no se asoció a diferencias en el deterioro anual de la función pulmonar.

## **Conclusiones**

1.- El asma fue más frecuente en mujeres, fundamentalmente de perfil intrínseca (no alérgica) y generalmente, de larga evolución e iniciada en edades medias de la vida.

Algunas características clínicas y funcionales fueron diferentes según el género. En los varones predominaban como comorbilidades la rinitis y la poliposis, y se objetivó una significativa mayor afectación de la función pulmonar. En las mujeres el espectro de comorbilidades fue más amplio y se observó una mejor función pulmonar.

2.- Un tercio de los pacientes no tenían buen control de los síntomas de la enfermedad medido por el cuestionario ACT. La presencia de exacerbaciones graves en el año previo, la mayor afectación de la calidad de vida y la falta de adherencia al tratamiento se asociaron a mal control.

3.- Los pacientes con mal control del asma y los que presentaban como comorbilidad depresión, reflujo gastroesofágico y osteoporosis tuvieron una mayor afectación de la calidad de vida medida por el cuestionario AQLQ.

4.- La estrecha relación entre los cuestionarios ACT y AQLQ, como medida del control de asma y de la percepción de calidad de vida, respectivamente, se puso de manifiesto en nuestros resultados, de forma que a peor control, peor calidad de vida y a la inversa.

5.- La duración de la enfermedad se asoció al deterioro de la función pulmonar, aunque la mayoría de los pacientes mantenían el FEV<sub>1</sub> dentro de valores normales para su edad. La pérdida anual del FEV<sub>1</sub> fue significativamente menor en los pacientes con buen control de la enfermedad.

## **9. SUMMARY**



## **Background**

Asthma is common in individuals aged 65 years and older and it substantially reduces both psychological and physical quality of life. Asthma in the elderly (AIE) is an emerging problem as the population of the world is ageing. Frequently AIE is underdiagnosed and undertreated, showing additional elements of complexity on the diagnosis and management, particularly the presence of comorbid conditions which can influence the increased morbidity and mortality in this population. Elderly asthmatics have a higher risk of comorbidities and different studies have found an association between poorly controlled asthma and comorbidities, but little is known about the combination of multiple chronic diseases with asthma.

## **Objectives**

The aim of this study was to evaluate clinical and functional characteristics of asthmatic patients aged 65 and over and analyze the effect of those particularly comorbid conditions on asthma control, quality of life and lung function.

1. To determine clinical and functional characteristics of asthmatic patients aged 65 or over.
2. To analyze if clinical characteristics particularly gender, atopy, severity, duration of disease, comorbid conditions, severe exacerbations, and lung function modifies asthma control assessed by validated questionnaires Asthma Control Test (ACT).
3. To analyze if clinical characteristics particularly gender, atopy, severity, duration of disease, comorbid conditions, severe exacerbations, and lung function modifies perception of quality of life assessed by validated health-related quality of life questionnaire (AQLQ).
4. To determine the possible relationship between Asthma Control Test (ACT) and Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), as measures of asthma control and quality of life perception.

5. To analyze if clinical characteristics particularly gender, atopy, severity, duration of disease, comorbid conditions, severe exacerbations, level of asthma control, and treatment modifies the annual changes of FEV<sub>1</sub> (ml/year).

## **Methods**

### **Study subjects and design**

A retrospective case-control study nested in historical cohort data compared patients who had partially controlled or uncontrolled asthma (ACT ≤ 19) (cases) with patients who had controlled asthma (ACT ≥ 20) (controls).

Consecutive non-smokers patients who were diagnosed with asthma at Hospital Universitario 12 de Octubre, supported by clinical history (dyspnea, chest tightness, coughing and wheezing) and the positive outcome of an objective diagnostic test, including bronchodilator test or methacholine inhalation test or test of reversibility of bronchial obstruction with corticosteroids.

### **Assessments**

Data regarding clinical characteristics related to age of asthma onset, objective diagnostic test used, atopy, asthma triggers, treatment and severity of asthma at initial diagnosis and at present, comorbidities, severe exacerbations, treatment adherence, treatment related-adverse effects and inhalation technique were collected from medical records.

The clinical control status at 2009 was evaluated using the validated Spanish version (Vega JM et al, 2007) of ACT (asthma control test) (Nathan RA, 2004) and health-related quality of life status was evaluated using a validated Spanish version (Perpiña M et al, 1995) of AQLQ (asthma-specific quality of life questionnaire) (Marks GB, 1992).

Pulmonary function was assessed annually with spirometry. Parameters of lung function such as forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1s (FEV<sub>1</sub>) and FEV<sub>1</sub>/FVC at initial diagnosis and at 2009 were recorded. Decline in lung function was assessed with the variables annual loss of FEV<sub>1</sub>% and annual loss of FEV<sub>1</sub> (ml).

## Statistical analysis

A descriptive, bivariate and multivariate analysis was conducted in order to identify factors associated with asthma control, quality of life or lung function decline.

Data were expressed as mean and standard deviation [SD], percent (%) and 95% confidence interval where appropriate. The Chi-square test using cross table statistics, Mann–Whitney U tests or Student's t-test were used for comparison of two groups. The Kruskal–Wallis and ANOVA test were used for more than two independent groups with non-normal or normal distribution, respectively. Correlations between variables were calculated by Rho Spearman coefficient or R2 Pearson.

Multivariate analysis was performed using multiple linear regression for Asthma Quality of Life Questionnaire (total score and domains scores) as dependent variables and using logistic regression when poor control of asthma was analyzed as a dichotomous variable using as independent variables all variables which were statistically significant in the bivariate analysis or clinical implication could be plausible. The results of the multivariable model were presented by coefficient, standard error (SE) and p-value. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant for all analysis.

## Results

### Characteristics of population

We successfully evaluated 209 patients (149 women and 60 men) at least 65 years old with asthma. The mean age of participants was 73.55 years (SD: 5.44). The average age at asthma diagnosis was 46.76 (SD: 15.76). One hundred and eighty-three patients (87.98%) reported long-standing asthma with onset before 65 years of age and 25 patients (12.02%) had a late-onset asthma (over 65 years of age). The 20.57% of patients ( $n = 43$ ) were former smokers.

Mean age of onset in men was 43.51 years (SD: 14.68) while in women was 48.08 (SD: 16.05) ( $p = 0.048$ ). There were more women in the group of late-onset asthma ( $p = 0.014$ ).

During the preceding year, 23 patients (11%) had severe exacerbations requiring at least one emergency department visit and/or hospitalization. Most patients had persistent moderate asthma (99 patients; 47.60%) or severe (98 patients; 47.12%), according to GEMA 2009

classification. Regarding adherence to treatment, 92.34% reported performing the treatment prescribed by their doctors.

The 69.68% (146 patients) had a FEV<sub>1</sub>% > 80 predicted value, 25.84% (54 patients) had FEV<sub>1</sub> between 60-80% of predicted value and 4.31% (9 patients) had FEV<sub>1</sub> < 60 % predicted, but there was no difference in mean age between groups.

There were more women with normal FEV<sub>1</sub> (p = 0.003) presently. In addition, the 64.59% (135 patients) had an FEV<sub>1</sub>/FVC ratio ≥ 0.70.

Four patients (1.91%) had only asthma; most patients also had other diseases, often having five or more comorbidities. Rhinitis and sinonasal polyposis and respiratory disease (including history of TB, bronchiectasis, pulmonary embolism) were more frequent in men, while GERD, obesity, thyroid disease, arthritis, osteoporosis and depression were more prevalent in women.

### **Asthma control and factors influencing asthma control**

A total score ≥ 20 (well controlled) was obtained in 145 cases (69%), 36 patients (16%) had 19-16 score (partially controlled) and 29 patients (13%) had ≤ 15 score (uncontrolled).

We classified patients into 2 groups (cases and controls), where cases were 64 patients (30.62%) with partially controlled/uncontrolled asthma (ACT ≤ 19) and controls were patients with well controlled asthma (ACT ≥ 20) 145 (69.38%).

Analysing comparisons between groups, we did not find any statically significant differences as a function of age, atopy, disease duration, Aspirin-induced asthma, lung function, asthma severity or comorbid conditions. We did find, however, significantly poorer asthma control in women. A higher rate of exacerbations was detected in patients with partially/uncontrolled asthma (p <0.001).

With regard to treatment, adherence was associated with asthma control (p= 0.021), so correct adherence was more frequent in the group of well controlled.

In the questionnaire score of quality of life, both in the different domains and the total score partially/uncontrolled patients tend to have a higher score, which means greater impairment in quality of life.

In multivariate analysis of asthma control (ACT), lack of adherence to treatment and the presence of severe exacerbations behaved as a risk factor for partially controlled/uncontrolled asthma (OR 8.33 and OR 5.29, respectively). In addition, for each unit scored more in the AQLQ

(total score or subscale dyspnea) the risk of poor control increased 1.51 and 1.88 times respectively.

### **Quality of life data and factors affecting quality of life**

In the comparative analysis of AQLQ questionnaire domains according to the clinical variables, women, patients who had suffered severe exacerbations in the last year and patients with partially controlled/uncontrolled asthma had lower quality of life. The presence of some comorbidities such as depression, GERD and osteoporosis was also associated with a poorer quality of life, while no significant differences for other clinical or functional variables was detected.

Multivariate analysis of the quality of life showed that the factors influencing the quality of life were asthma control (ACT) and the presence of comorbidities such as depression, GERD and osteoporosis.

### **Lung function decline**

In 127 of 192 patients a decrease was detected in FEV<sub>1</sub> (ml) from the onset of the disease, whereas in 65 patients it was maintained or even improved.

A correlation between disease duration (years) and current lung function in FEV<sub>1</sub>% predicted (p = 0.008) was found, such that more years of disease lower FEV<sub>1</sub>% predicted, lower FEV<sub>1</sub> (liters) (p = 0.019) and lower FEV<sub>1</sub>/FVC ratio (p = 0.002).

The mean annual decline in lung function was 3.72 (SD 39.86) ml/year in well controlled asthmatic patients versus -16.44 (DT) 27.56 ml/year in partially/uncontrolled patients (p = 0.044).

The presence of rhinitis, sinus polyposis, gastroesophageal reflux, ASA triad, cardiac disease (hypertension, arrhythmias, ischemic heart disease and other heart disease) or obesity was not associated with differences in the annual decline in lung function.

## Conclusions

1- In the population studied, asthma was more common in women, mainly with intrinsic profile (non-allergic) and generally a long-standing disease, with an onset in middle age of life. Some clinical and functional characteristics differed by gender.

In the male dominated comorbidities such as rhinitis and polyposis, and they had significantly greater impairment of lung function. Women had a much broader spectrum of comorbidities, showing a better lung function.

2- One third of patients did not achieve good asthma as measured by the ACT questionnaire. The presence of severe exacerbations in the previous year, the greatest impact on quality of life and lack of adherence to treatment were associated with poor control.

3- Patients partially controlled or uncontrolled and those with comorbidities as depression, GERD and osteoporosis showed greater impairment of quality of life as measured by the questionnaire (AQLQ).

4- The close relationship between ACT and AQLQ questionnaires as a measure of asthma control and perceived quality of life was reflected in our results, so the poorer the control, the poorer the quality of life and vice versa.

5- Duration of the disease was associated with the impairment of lung function, although most patients maintained a lung function ( $FEV_1\%$ ) within normal values for their age. Annual decline in  $FEV_1$  (ml) was significantly lower in patients with good asthma control.

## **10. ANEXOS**



## Anexo I

Nº ID:

### DATOS CLÍNICOS

1. Edad actual
2. Sexo
3. Hábito tabáquico: Fumador/Exfumador/No fumador
4. Edad de comienzo del asma:
  - a. Edad de comienzo del asma
  - b. Edad del paciente cuando fue visto por primera vez en el Servicio de Alergia
  - c. Años de seguimiento en el Servicio de Alergia
  - d. Años de evolución de la enfermedad
5. Profesión.
6. Tipo de asma, según edad de comienzo:
  - a. De reciente comienzo (> 65 años).
  - b. Crónico (iniciado < 65 años)
7. Prueba realizada para el diagnóstico objetivo de asma
  - a. Espirometría con test de reversibilidad positivo
  - b. Test de metacolina
  - c. Test de reversibilidad con corticoides
8. Atopia:
  - a. Asma Alérgica
  - b. Asma No alérgica
9. Sensibilización a alérgenos al inicio del diagnóstico (pruebas cutáneas en *prick* positivas o presencia IgE específica > 0,35 kAU/l).
  - a. Pólenes
  - b. Ácaros
  - c. Epitelios
  - d. Hongos
  - e. Otros
10. Agentes desencadenantes o agravantes del asma:
  - a. Irritantes
  - b. Ejercicio

- c. AINES
  - d. Infecciones
11. Relación con Exposición laboral: Diagnóstico de asma ocupacional o mejoría tras jubilación.
12. Influencia hormonal en las mujeres: Inicio o empeoramiento:
- a. Embarazo/parto
  - b. Menopausia
13. Gravedad del asma al inicio (según clasificación GEMA 2009):
- a. Leve intermitente
  - b. Leve persistente
  - c. Moderado persistente
  - d. Grave
  - e. Indeterminado
14. Exacerbaciones al momento del diagnóstico:
- a. Ingresos hospitalarios: Sí/no
  - b. Ingresos en UCI: sí/no
15. Tratamiento inicial
- a. Agonistas  $\beta$ -2 de acción corta
  - b. Corticoides inhalados
  - c. Agonistas  $\beta$ -2 de acción larga
  - d. Asociación LABA-corticoides
  - e. Inmunoterapia específica
  - f. Antileucotrienos
  - g. Anticolinérgicos
  - h. Teofilinas
  - i. Corticoides orales (al menos un ciclo/año) Corticoides orales (nº de ciclos anuales de esteroides)
  - j. Corticoides depot
16. Dosis de corticoides inhalados en el tratamiento inicial (según clasificación GEMA 2009):
- a. Altas
  - b. Medias
  - c. Bajas
17. Gravedad del asma en la actualidad (según clasificación GEMA 2009):
- a. Leve intermitente

- b. Leve persistente
- c. Moderado persistente
- d. Grave

18. Tratamiento actual

- a. Agonistas  $\beta$ -2 de acción corta
- b. Corticoides inhalados
- c. Agonistas  $\beta$ -2 de acción larga
- d. Asociación LABA-corticoides
- e. Inmunoterapia específica
- f. Antileucotrienos
- g. Anticolinérgicos
- h. Teofilinas
- i. Corticoides orales (al menos un ciclo/año) Corticoides orales (nº de ciclos anuales de esteroides)
- j. Corticoides depot

19. Dosis de corticoides inhalados en el tratamiento actual (según clasificación GEMA 2009):

- a. Altas
- b. Medias
- c. Bajas

20. Evolución (nº de eventos/en el año anterior)

- a. Atenciones en urgencias
- b. Ingresos hospitalarios
- c. Ingresos en UCI y/o ventilación mecánica

21. Adherencia al tratamiento:

- a. ¿Realiza el tratamiento indicado? Sí / No
- b. ¿Con el inhalador prescrito en la última visita? Sí / No
- c. ¿A la dosis indicada? Sí / No
- d. Técnica con el dispositivo Correcta /Incorrecta

22. Efectos secundarios:

- a. Candidiasis
- b. Afonía
- c. Taquicardia

- d. Temblor
- e. Osteoporosis
- f. Cataratas

23. Comorbilidad

- a. Rinitis: Sí No
- b. Poliposis: Sí No
- c. RGE: Sí No
- d. SAHOS: Sí No
  - i. CPAP Sí No
- e. Otras enfermedades respiratorias
- f. HTA: Sí No
- g. Cardiopatía isquémica: Sí No
- h. Trastornos del ritmo: Sí No
- i. Otras cardiopatías:
- j. Obesidad: Sí No IMC
- k. Enfermedad tiroidea: Sí No
- l. Glaucoma: Sí No
- m. Artrosis: Sí No
- n. Osteoporosis: Sí No
- o. Depresión: Sí No

24. Escala de disnea modificada MCR- ATS:

- a. Sin disnea, excepto ejercicios extenuantes: Nada
- b. Al caminar rápidamente en plano o subir pendiente leve: Leve
- c. Ha de caminar más lentamente o detenerse en terreno plana: Moderada
- d. No puede caminar más de 100 metros sin detenerse: Grave
- e. La disnea le impide salir de casa: Muy grave

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (Fecha)

1.- Pruebas cutáneas en *prick* o IgE específica para:

PÓLENES Positivo/Negativo

ÁCAROS Positivo/Negativo

EPITELIOS Positivo/Negativo

HONGOS Positivo/Negativo

OTROS

2.- ESPIROMETRÍAS:

AÑO	EDAD	FVC (litros)	FVC %	FEV <sub>1</sub> (litros)	FEV <sub>1</sub> %	FEV <sub>1</sub> /FVC	Test broncodilatador
Basal							
2009							



## Anexo II

Cuestionario de control de asma (ACT): Asthma Control Test (ACT) en su versión en castellano  
ACT (Asthma Control Test).

Marque UNA respuesta de cada una de las siguientes cinco preguntas sumando las puntuaciones parciales.	
1. En las últimas 4 semanas, ¿durante cuánto tiempo la ha impedido el asma completar sus actividades habituales en el trabajo, la escuela o el hogar?	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Siempre</li><li>2. Casi siempre</li><li>3. A veces</li><li>4. Pocas veces</li><li>5. Nunca</li></ol>
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha notado que le faltaba el aire?	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Más de una vez al día</li><li>2. Una vez al día</li><li>3. De 3 a 6 veces por semana</li><li>4. Una o dos veces por semana</li><li>5. Nunca</li></ol>
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana sus síntomas de asma (sibilancias/pitidos, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor)?	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 4 noches o más por semana</li><li>2. De 2 a 3 noches por semana</li><li>3. Una vez por semana</li><li>4. Una o dos veces</li><li>5. Nunca</li></ol>
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ej. Salbutamol, Ventolin, Terbasmin)?	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 3 veces o más al día</li><li>2. 1 o 2 veces al día</li><li>3. 2 o 3 veces por semana</li><li>4. Una vez por semana o menos</li><li>5. Nunca</li></ol>
5. ¿En qué medida diría que su asma ha estado controlada durante las últimas 4 semanas?	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nada controlada</li><li>2. Mal controlada</li><li>3. Algo controlada</li><li>4. Bien controlada</li><li>5. Totalmente controlada</li></ol>



### Anexo III

**Cuestionario de calidad de vida en asma (theAQLQ)** (Marks GB y cols, 1992) en su versión validada al castellano (Perpiña M y cols, 1995).

Durante las últimas 4 semanas: 1. Me he encontrado mal por episodios de respiración entrecortada (A):	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nada</li><li>2. Algo</li><li>3. A veces</li><li>4. A menudo</li><li>5. Muy a menudo</li></ol>
2. Me he encontrado mal por ataques de pitos (A):	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nada</li><li>2. Algo</li><li>3. A veces</li><li>4. A menudo</li><li>5. Muy a menudo</li></ol>
3. Me he encontrado mal al sentir un peso en el pecho (A):	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nada</li><li>2. Algo</li><li>3. A veces</li><li>4. A menudo</li><li>5. Muy a menudo</li></ol>
4. He reducido los paseos por la calle, incluso por las llanas, o tenido que dejar de hacer las tareas ligeras de la casa por culpa del asma(A):	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nada</li><li>2. Nada</li><li>3. Algo</li><li>4. A veces</li><li>5. A menudo</li><li>6. Muy a menudo</li></ol>
5. He reducido los paseos por las calles empinadas o he tenido que dejar de hacer los trabajos más pesados de la casa por culpa del asma (A):	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nada</li><li>2. Algo</li><li>3. A veces</li><li>4. A menudo</li><li>5. Muy a menudo</li></ol>

6..Me he encontrado cansado o con falta de energía en general (EA):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
7. No he podido dormir por la noche (EA):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
8.Me he sentido triste o deprimido (EA):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
9.Me he sentido disgustado conmigo mismo (EA y P):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
10.Me sentido ansioso, bajo tensión o nervioso (EA):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>

<p>11. He tenido la sensación de que el asma me está impidiendo conseguir lo que quiero en la vida (S y P):</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
<p>12.El asma me ha molestado en mi vida social (S):</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
<p>13.Me he encontrado impedido para ir a algunos sitios porque era malo para mi asma (S):</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
<p>14.Me he encontrado impedido para ir a algunos sitios porque tenía miedo de tener un ataque de asma y no poder encontrar ayuda (S y P):</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
<p>15.He reducido por culpa de mi asma el hacer deporte, tener aficiones u otras actividades en las que yo podría entretenerme (S):</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>

16.En general me he sentido limitado (S):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
17.He sentido que el asma está controlando mi vida (S y P):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
18.He estado preocupado por mi salud (presente o futura) a causa de mi asma (P):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
19.Me ha preocupado que el asma acorte mi vida (P):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>
20.Me parece que he necesitado demasiado los aerosoles (P):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nada</li> <li>2. Algo</li> <li>3. A veces</li> <li>4. A menudo</li> <li>5. Muy a menudo</li> </ol>



