



ORIGINAL

Asociación entre la utilización de broncodilatadores de corta duración y el riesgo de hospitalización por asma en condiciones de práctica clínica habitual en una cohorte poblacional



Mónica Sorribas Morlán^a, Miguel Ángel Galmés Garau^a,
Magdalena Esteva Cantó^{a,b}, Alfonso Leiva Rus^{a,b} y Miguel Román-Rodríguez^{a,b,*}

^a Atención Primaria de Mallorca, IBSalut, Palma, Baleares, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa), Hospital Son Espases, Palma, Baleares, España

Recibido el 7 de octubre de 2019; aceptado el 5 de marzo de 2020

Disponible en Internet el 20 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

Asma;
Tratamiento;
Broncodilatadores;
Hospitalizaciones

Resumen

Objetivo: Determinar la cantidad de envases de broncodilatadores de corta duración (SABA) dispensados en farmacia en un año que se asocia con mayor riesgo de hospitalización por asma en el mismo periodo en pacientes con asma activa. Diseño descriptivo transversal multicéntrico.

Emplazamiento: Atención primaria, cohorte MAJORICA. Incluye datos codificados durante la práctica asistencial, sociodemográficos, clínicos y del sistema de prescripción electrónica de 68.578 pacientes con EPOC y asma de Baleares.

Participantes: Se incluyeron 7.648 pacientes mayores de 18 años con asma activa, que retiraron envases de SABA durante el periodo 2014-2015. Se excluyeron pacientes con EPOC.

Mediciones principales: Hospitalización por asma, utilización de fármacos respiratorios, tabaquismo, comorbilidades, edad y sexo.

Resultados: Edad promedio 47 años, 38% mujeres, 23,2% fumadores activos. Setenta y siete pacientes (1%) ingresaron por exacerbación de asma en el periodo de estudio. Los pacientes que recibieron más de 8 envases de SABA por año aumentaron el riesgo de hospitalización (OR 2,81; IC95% 1,27-6,24). El escalón terapéutico de gravedad, la cantidad de corticoides inhalados, así como la insuficiencia cardíaca y la apnea del sueño se asociaron también significativamente con la hospitalización.

Conclusiones: Un mayor escalón terapéutico de gravedad, la presencia de algunas comorbilidades, el consumo de mayor cantidad de corticoides inhalados y de un mayor número de envases

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelroman@ibsalut.caib.es (M. Román-Rodríguez).

de SABA identifica a asmáticos con mayor riesgo de hospitalización. Existe una asociación significativa entre el riesgo de hospitalización y la retirada de un mayor número de envases de SABA de la farmacia. El número de envases/año que mejor define un mayor riesgo de hospitalización es ≥ 8 y se podría utilizar para identificar asmáticos de riesgo.

© 2020 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Asthma;
Treatment;
Bronchodilators;
Hospitalization

Association between the use of short-acting bronchodilators and the risk of hospitalization for asthma in a real-life clinical practice population cohort

Abstract

Objective: To determine the number of short-acting beta-agonists (SABA) canisters dispensed in a pharmacy during one year that is associated with higher asthma hospitalization risk in the same period in patients with active asthma. Multi-centre cross-sectional descriptive design.

Location: Primary care, MAJORICA cohort including sociodemographic, clinical and electronic prescription system data coded during clinical practice from 68,578 patients with COPD and asthma in the Balearic Islands.

Participants: A total of 7,648 patients older than 18 years with active asthma, who got any SABA canister from the pharmacy during the 2014-2015 period were included. COPD patients were excluded.

Main measurements: Asthma hospitalization, respiratory medication, tobacco, co-morbidities, age and gender.

Results: Mean age 47 years, 38% women, 23.2% active smokers. Seventy-seven patients (1%) were admitted for asthma exacerbation in the study period. Patients who received more than 8 SABA containers per year increased the risk of hospitalization (OR 2.81; 95% CI 1.27-6.24). Severity by therapeutic step and amount of inhaled corticosteroids, as well as heart failure and sleep apnea were also significantly associated with hospitalization.

Conclusions: There is a significant association between the risk of hospitalization and the higher number of SABA canisters dispensed from the pharmacy. The number of canisters/year that best defines a higher risk of hospitalization is ≥ 8 and could be used to identify asthma at risk.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias que se calcula que afecta a más de 235 millones¹ de personas en el mundo. En España, la prevalencia del asma en edad adulta se estima entre un 3,24 y un 7,25%².

Los agonistas beta-2 de acción corta (SABA) inhalados se encuentran entre los medicamentos más utilizados para el tratamiento del asma en todo el mundo. Las guías de práctica clínica para el tratamiento y manejo del asma recomiendan un tratamiento farmacológico escalonado en función de la gravedad del asma^{3,4}. Según estas recomendaciones, los SABA se deberían utilizar exclusivamente como tratamiento de rescate en caso de persistencia de síntomas en cada uno de los escalones terapéuticos, siendo su utilización reiterada (más de 2 veces por semana) un indicador de mal control de la enfermedad⁴.

Existen datos epidemiológicos⁵ y clínicos⁶ que evidencian una asociación entre altas dosis de SABA y un aumento de mortalidad en pacientes asmáticos, especialmente en aquellos que no utilizan corticoides inhalados (ICS)⁷. Por ello, el consumo de más de 12 envases de SABA por año se identifica clásicamente como un factor de riesgo independiente en pacientes con asma^{3,4}.

Muchos estudios observacionales, algunos de ellos basados en grandes bases de datos de prescripción farmacológica, muestran que el uso de altas dosis de SABA se ha asociado a mal control de la enfermedad, aumento del número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios y elevados costes sanitarios⁸⁻²⁰. El número de envases acumulados de SABA podría usarse como marcador de riesgo independiente, para ayudar a identificar a aquellos pacientes que presentan un peor control y, por tanto, una mayor probabilidad de complicaciones¹³.

No obstante, el número determinado de envases de SABA en un periodo de tiempo concreto, que permite orientar sobre el riesgo de mal control, crisis y hospitalizaciones e identificar a asmáticos de riesgo, varía mucho entre los distintos estudios. Además, la mayoría de los estudios observacionales analizan poblaciones totales de asmáticos, incluyendo pacientes que no utilizan medicación de rescate a base de SABA.

Nuestro objetivo es analizar la asociación entre el número de envases de SABA dispensados en farmacia en un año y el riesgo de hospitalizaciones por asma en el mismo periodo en pacientes con asma activa que han retirado medicación de rescate en el último año.

Material y métodos

Estudio descriptivo transversal realizado en población asmática de Baleares. Los sujetos estudiados pertenecen a la cohorte MAJORICA. Esta cohorte está conformada por 68.578 pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de asma y EPOC, y cuenta con datos demográficos, clínicos, farmacéuticos, y utilización de recursos sanitarios entre los años 2012 y 2015. La información anonimizada procede de la historia clínica electrónica de los hospitales, los centros de salud y del sistema de prescripción electrónica, RELE. Los datos se obtienen mediante búsquedas estructuradas de aquellas variables que se codifican durante el proceso clínico asistencial en dichas historias clínicas electrónicas. Esta cohorte ha sido descrita previamente y utilizada en otros estudios^{21,22}.

Para el presente estudio se han seleccionado pacientes con código diagnóstico de asma (código CIE-9: 493). Para identificar a los pacientes con asma activa y excluir a los pacientes con posible diagnóstico erróneo o que presenten un asma escasamente sintomática, con riesgo mínimo de hospitalización, se incluyeron exclusivamente los pacientes que retiraron de la farmacia durante 2 años consecutivos (2014-2015) al menos un envase de SABA en cada uno de los años. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de EPOC (códigos CIE-9: 491, 492, 496) al haberse demostrado previamente en esta misma cohorte que presentan un comportamiento diferente en relación con el riesgo de hospitalización²². En la [figura 1](#) se muestra el diagrama de flujo de inclusión de los pacientes.

Variable dependiente: pacientes con alguna hospitalización por asma (códigos CIE-9 de ingreso: 466 y 493) entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2014. Variables independientes: sexo, edad, tabaquismo (fumador, exfumador o no fumador en el momento de la inclusión en el estudio), comorbilidades (ansiedad, rinitis alérgica, hipertensión arterial, osteoporosis, diabetes mellitus, reflujo gastroesofágico, fibrilación auricular, síndrome de apnea/hipopnea del sueño, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, depresión, enfermedad renal crónica y cor pulmonale) y clasificación de gravedad según los escalones GINA: escalón 1, SABA a demanda exclusivamente; escalón 2, dosis bajas de ICS o antileucotrienos (LTRI); escalón 3: dosis bajas de ICS + broncodilatadores de larga duración (LABA) o dosis bajas de ICS + LTRI o dosis medias de ICS; escalón 4: dosis medias de ICS + LABA o dosis medias de ICS + LTRI; escalón 5: dosis altas de ICS + LABA o dosis altas de ICS + LABA + (tiotropio o LTRI o teofilina). No se utilizan variables clínicas de control o gravedad de la enfermedad o de función pulmonar por no estar disponibles en la historia clínica electrónica de la mayoría de los pacientes de la cohorte.

En cuanto a la retirada de envases de SABA, en línea con la mayoría de los estudios previos que analizan esta variable de manera categórica, se definieron *ad hoc* las siguientes categorías: 1; 2-3; 4-7; 8 o más, en función del riesgo de hospitalización por exacerbación. Para cada paciente se extrajo el número de envases de ICS retirados de la farmacia durante el año 2014.

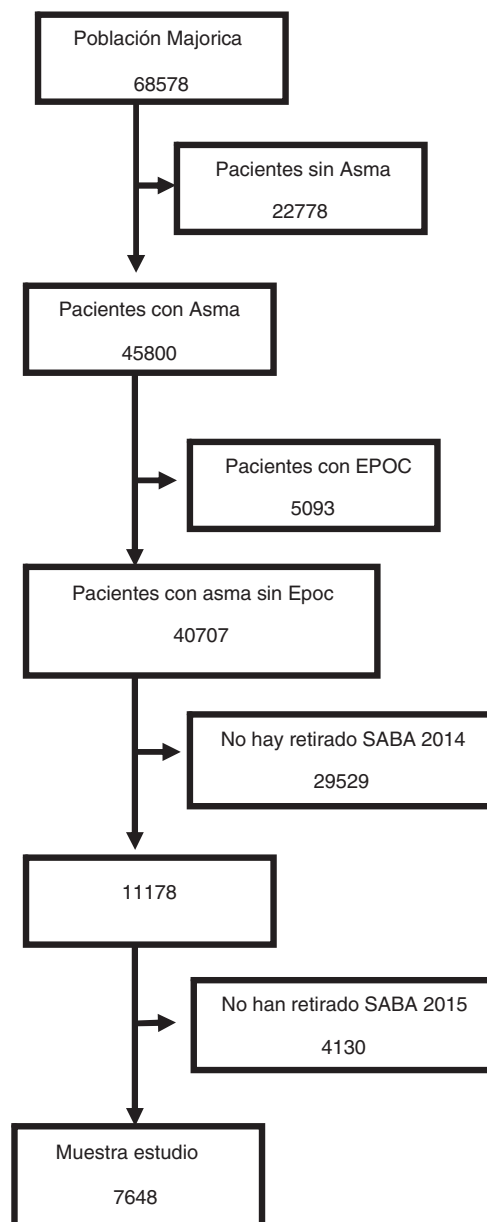


Figura 1 Diagrama de flujo de inclusión de pacientes de la cohorte MAJORICA.

Análisis de datos

Se realizó una depuración de los datos mediante pruebas de rangos (detección de valores posibles) y cruces de campos lógicos para detectar inconsistencias entre los datos obtenidos de la base de datos MAJORICA y describir la distribución de cada variable. Posteriormente, se realizaron pruebas de normalidad y gráficos de dispersión.

Se analizó la relación entre el número de envases de SABA retirados de la farmacia y la incidencia sobre alguna hospitalización por asma durante el periodo del estudio. Se realizó además un análisis bivariante para identificar la posible asociación con otros predictores de hospitalización utilizando

las pruebas de chi cuadrado y t de Student, y se calcularon las odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95%.

Se realizó un análisis ajustado de regresión logística utilizando un método «backward LR», en el que se incluyeron todas las variables que resultaron significativas en el análisis bivariante, como edad, sexo, insuficiencia cardíaca, síndrome de apnea obstructiva del sueño, accidente cerebrovascular, los escalones terapéuticos de gravedad de GINA⁴ y el consumo de ICS. Se analizó la presencia de confusión mediante revisión de los cambios en los coeficientes beta al eliminar la variable. Se calcularon las OR y sus intervalos de confianza al 95%. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

El estudio se ha realizado siguiendo el esquema de estandarización STROBE para estudios observacionales²³.

Consideraciones éticas

El estudio recibió la aprobación del Comité de Investigación de Atención Primaria (Servicio de Salud de las Islas Baleares).

Resultados

De los 68.578 pacientes de la cohorte MAJORICA, 7.648 cumplieron criterios de inclusión. La [tabla 1](#) presenta las características clínicas y sociodemográficas de la muestra. La media de edad fue de 47 ± 16 años. De cada 10 pacientes, 4 eran mujeres, y uno de cada 4 eran fumadores. Las comorbilidades más prevalentes fueron la ansiedad, la rinitis alérgica y la hipertensión arterial. El 25% estaban en el escalón terapéutico 1 y aproximadamente un 30% en los escalones 4 y 5. El consumo medio de ICS fue de 4,2 envases al año. En cuanto al uso de medicación para el asma, uno de cada 10 individuos retiró más de 8 envases de SABA de la farmacia durante el año 2014. La mayoría de estos pacientes que retiraron más de 8 envases de SABA se encontraban en un escalón terapéutico de mayor gravedad, aunque incluso en aquellos que utilizaban solamente SABA existe un grupo de pacientes de aproximadamente el 10% que retira más de 8 envases de SABA anuales.

Durante el año 2014 nuestra población presentó una tasa de hospitalización por asma del 1% (77/7.648). Los individuos de mayor edad, del sexo masculino (tasa de hospitalización del 1,3 frente al 0,6% en mujeres) y que presentan insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y síndrome de apnea/hipopnea del sueño tuvieron una mayor tasa de hospitalización. En la [tabla 2](#) se muestra la asociación de cada una de las variables con el riesgo de hospitalización.

El consumo de más de 8 envases de SABA, la retirada de más envases de ICS, la gravedad de la enfermedad según el escalón de la GINA y la presencia de insuficiencia cardíaca y síndrome de apnea/hipopnea del sueño se asocian de manera independiente y significativa con un mayor riesgo de hospitalización por asma tras un análisis multivariado ajustado por el resto de las variables que tenían un impacto en el análisis anterior ([tabla 3](#)).

La distribución de las hospitalizaciones por asma según el consumo de SABA en los distintos escalones terapéuticos de GINA se presenta en la [figura 2](#).

Tabla 1 Características clínicas y sociodemográficas de la muestra

<i>Edad</i>	
Media (DE)	46,69 (16,1)
<i>Sexo, n/N (%)</i>	
Hombre	4.726/7.648 (61,8)
Mujer	2.922/7.648 (38,2)
<i>Hábito tabáquico, n/N (%)</i>	
No fumador	3.554/6.048 (46,5)
Exfumador	716/6.048 (9,4)
Fumador	1.778/6.048 (23,2)
<i>Comorbilidades, n/N (%)</i>	
Ansiedad	2.710/7.648 (35,4)
Rinitis alérgica	2.231/7.648 (29,2)
Hipertensión arterial	1.646/7.648 (21,5)
Osteoporosis	717/7.648 (9,4)
Diabetes mellitus	587/7.648 (7,7)
Reflujo gastroesofágico	457/7.648 (6)
Fibrilación auricular	268/7.648 (3,5)
Síndrome de apnea del sueño	227/7.648 (3)
Cardiopatía isquémica	166/7.648 (2,2)
Accidente cerebrovascular	132/7.648 (1,7)
Insuficiencia cardíaca	125/7.648 (1,6)
Depresión	110/7.648 (1,4)
<i>Escalones terapéuticos GINA^a, n/N (%)</i>	
Escalón 1	1.925/7.648 (25,2)
Escalón 2	615/7.648 (8)
Escalón 3	2.511/7.648 (32,8)
Escalón 4	1.743/7.648 (22,8)
Escalón 5	668/7.648 (8,7)
<i>Retirada de envases SABA 2014, n/N (%)</i>	
1	2.272/7.648 (29,7)
2 a 3	2.414/7.648 (31,57)
4 a 8	2.011/7.648 (26,3)
> 8	949/7.648 (12,4)
<i>Retirada de envases ICS 2014</i>	
Media (DE)	4,23 (5,85)
<i>Hospitalizaciones, n/N (%)</i>	
	77/7.648

DE: desviación estándar; GINA: Global Initiative for Asthma; ICS: corticoides inhalados; SABA: agonistas beta-2 de acción corta.

^a Escalón 1: SABA a demanda; escalón 2: dosis bajas de ICS o antileucotrienos (LTRI); escalón 3: dosis bajas de ICS + broncodilatadores de larga duración (LABA) o dosis bajas de ICS + LTRI o dosis medias de ICS; escalón 4: dosis medias de ICS + LABA o dosis medias de ICS + LTRI; escalón 5: dosis altas de ICS + LABA o dosis altas de ICS + LABA + (tiotropio o LTRI o teofilina).

En la [figura 3](#) se muestran los resultados en relación con el objetivo principal de nuestro estudio, que demuestran la asociación significativa entre la retirada anual de envases de SABA de la farmacia y las hospitalizaciones por asma en aquellos pacientes que retiran más de 8 envases/año (OR 2,81; IC95% 1,27-6,24) tras un análisis multivariante ajustado.

Tabla 2 Asociación de características sociodemográficas y comorbilidades con riesgo de hospitalización por asma

	Hospitalización Sí	Hospitalización NO	OR (IC95%)	p
<i>Edad</i>				
Media (DE)	53,84 (16,0)	46,6 (16,1)	1,03 (1,01-1,04)	< 0,001
<i>Sexo, n/N (%)</i>				
Hombre	60/77 (77,9)	4.666/7.571 (61,6)	-	
Mujer	17/77 (22,1)	2.905/7.571 (38,4)	0,45 (0,26-0,78)	0,004
<i>Hábito tabáquico, n/N (%)</i>				
No fumador	36/64 (56,2)	3.518/5.984 (58,8)	-	
Exfumador	11/64 (17,2)	705/5.984 (11,8)	1,52 (0,77-3,01)	0,224
Fumador	17/64 (26,6)	5.984/5.984 (29,4)	0,94 (0,53-1,68)	0,844
<i>Comorbilidades, n/N (%)</i>				
Ansiedad	35/77 (45,5)	2.675/7.571 (35,3)	1,53 (0,97-2,40)	0,070
Rinitis alérgica	23/77 (29,9)	2.208/7.571 (29,2)	1,03 (0,63-1,69)	0,892
Hipertensión arterial	23/77 (29,9)	1.623/7.571 (21,4)	1,56 (0,95-2,55)	0,076
Osteoporosis	11/77 (14,3)	706/7.571 (9,3)	1,62 (0,85-3,08)	0,141
Diabetes mellitus	10/77 (13,0)	577/7.571 (7,6)	1,81 (0,93-3,53)	0,083
Reflujo gastroesofágico	3/77 (3,9)	454/7.571 (6,0)	0,64 (0,20-2,02)	0,443
Fibrilación auricular	5/77 (6,5)	263/7.571 (3,5)	1,93 (0,77-4,82)	0,159
Síndrome de apnea del sueño	8/77 (10,4)	219/7.571 (2,9)	3,89 (1,85-8,19)	< 0,001
Cardiopatía isquémica	2/77 (2,6)	164/7.571 (2,2)	1,20 (0,29-4,95)	0,796
Accidente cerebrovascular	4/77 (5,2)	128/7.571 (1,7)	3,19 (1,15-8,85)	0,026
Insuficiencia cardíaca	9/77 (11,7)	116/7.571 (1,5)	8,51 (4,14-17,46)	< 0,001
Depresión	1/77 (1,3)	109/7.571 (1,4)	0,90 (0,12-6,54)	0,918
<i>Retirada de envases SABA 2014, n/N (%)</i>				
1	10/77 (13,0)	2.262/7.571 (29,9)	-	
2 a 3	22/77 (28,6)	2.392/7.571 (31,6)	2,08 (0,98-4,40)	0,055
4 a 8	24/77 (31,2)	1.987/7.571 (26,2)	2,73 (1,33-5,73)	0,008
> 8	21/77 (27,3)	928/7.571 (12,3)	5,12 (2,40-10,91)	< 0,001
<i>Escalón terapéutico, n/N (%)</i>				
1	1/77 (1,3)	1.924/7.571 (26,1)	-	
2	2/77 (2,6)	613/7.571 (8,3)	6,27 (0,57-69,35)	0,134
3	34/77 (44,2)	2.477/7.571 (33,5)	26,41 (3,61-193,10)	0,001
4	23/77 (29,9)	1.720/7.571 (23,3)	25,73 (3,47-190,71)	0,001
5	17/77 (22,1)	651/7.571 (8,8)	50,24 (6,67-378,27)	< 0,001
<i>Retirada de envases ICS 2014</i>				
Media (DE)	11,1 (16,1)	4,1 (5,5)	1,06 (1,04-1,09)	< 0,001

DE: desviación estándar; GINA: Global Initiative for Asthma; ICS: corticoides inhalados; IC95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; SABA: beta-agonistas de corta duración.

En negrita los valores que presentan una asociación significativa,

Discusión

En nuestro estudio, en una población de adultos con asma sintomática que han retirado algún envase de SABA de la farmacia durante 2 años consecutivos, se demuestra que la retirada de 8 o más envases de SABA en un año prácticamente triplica de manera significativa el riesgo de hospitalización por asma en ese mismo periodo de un año.

No hemos encontrado en la literatura estudios similares realizados en poblaciones de atención primaria del territorio español.

En general, al igual que nuestros resultados, otros estudios demuestran un incremento progresivo del riesgo de hospitalización en relación con el aumento de consumo de SABA^{8-10,12-14,16,19,20}, aunque el número de envases que

alcanzan un riesgo estadísticamente significativo varía en cada uno de los estudios.

Donahue et al.⁸ analizaron datos de una cohorte retrospectiva de 16.941 asmáticos, y observaron que el consumo de más de 8 envases/año de SABA se asociaba de forma estadísticamente significativa a un incremento del número de hospitalizaciones (RR 4,3). Más recientemente, Silver et al.¹⁴ observaron, en una cohorte de 93.604 pacientes, una asociación más potente (OR 5,5 para el grupo entre 6,5 y 12 envases/año) con el riesgo de hospitalización, aunque las categorías de la variable de utilización de envases de SABA eran distintas. De hecho, otros autores encuentran una asociación significativa incluso con un número menor de envases de SABA/año, como Stanford et al.¹⁶, que observan que el riesgo relativo aumenta de manera significativa con más de

Tabla 3 Análisis multivariante. Regresión logística de la asociación entre la retirada de envases de SABA y hospitalización ajustada por edad, sexo, insuficiencia cardíaca, apnea del sueño y uso de ICS

	OR (IC95%)	p
<i>Edad</i>	1,00 (0,99-1,02)	0,382
<i>Sexo</i>	0,53 (0,30-0,93)	0,027
<i>Número de envases SABA 2014</i>		
1	ref	0,086
2 a 3	1,69 (0,80-3,61)	0,170
4 a 7	1,82 (0,86-3,86)	0,118
8 o más	2,81 (1,27-6,24)	0,011
<i>Escalón terapéutico</i>		
1	ref	0,018
2	5,33 (0,48-59,08)	0,173
3	19,03 (2,59-140,01)	0,004
4	14,91 (1,98-111,98)	0,009
5	21,07 (82,70-164,38)	0,004
<i>Otras variables</i>		
Retirada envases ICS 2014	1,04 (1,01-1,06)	0,001
Insuficiencia cardíaca	4,02 (1,79-9,03)	0,001
Apnea del sueño	3,17 (1,44-6,93)	0,004

ICS: corticoides inhalados; IC95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; SABA: broncodilatadores de corta duración.,

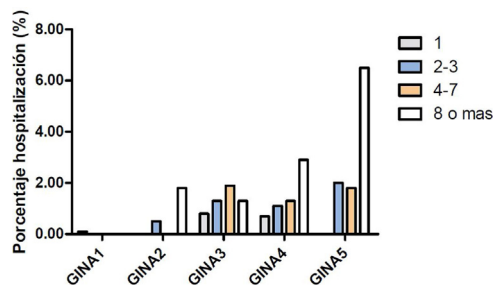


Figura 2 Porcentaje de hospitalizaciones por asma en los distintos escalones terapéuticos de GINA según el consumo de SABA.

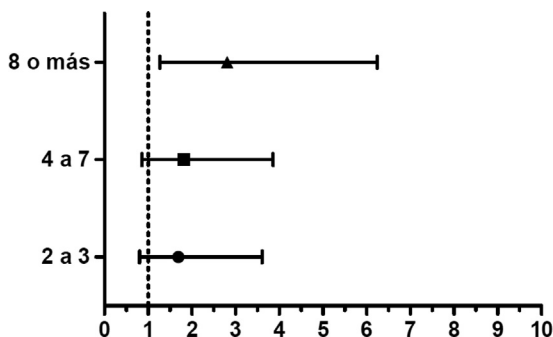


Figura 3 Riesgo relativo de hospitalización según el consumo de SABA. Forest plot modelo multivariante: ajustado por edad, sexo, escalón terapéutico GINA, consumo de corticoides inhalados, insuficiencia cardíaca y apnea del sueño.

2 envases al año, aunque debemos tener en cuenta que en este estudio la variable principal incluía no solo hospitalizaciones, sino también visitas a urgencias, lo que podría aumentar la potencia de la asociación. Teniendo en cuenta esta evidencia, la última revisión de GINA establece que el uso de más de 2 envases/año de SABA se asocia con un riesgo aumentado de exacerbaciones graves⁴.

La asociación de riesgo encontrada en otros estudios con un menor número de envases de SABA podría estar relacionada con la utilización de variables menos precisas y que identifican asmáticos de menor gravedad, como visitas a urgencias^{13,14,16}, uso de recursos sanitarios^{9,13,14} o uso de corticoides orales¹⁸, a diferencia de nuestro estudio, que analiza únicamente una variable potente de gravedad, como son las hospitalizaciones por asma.

Los ICS constituyen el tratamiento de elección en el asma y su uso se relaciona con un mejor control de la enfermedad y una disminución del riesgo a largo plazo y las exacerbaciones^{3,4}. El uso de SABA se relaciona con una mayor mortalidad, especialmente en pacientes que no utilizan ICS⁷, y se ha demostrado que la razón ICS/SABA se relaciona de manera positiva con un mejor control^{10,17}. A diferencia de estos datos, nuestro estudio muestra una asociación de riesgo significativa, aunque débil (OR 1,04), entre la retirada de ICS de la farmacia y las hospitalizaciones. Esta asociación, también encontrada en otros estudios¹¹, podría estar relacionada con la mayor adherencia a ICS en pacientes graves, de escalones terapéuticos altos, que a su vez presentan el mayor riesgo de hospitalización (OR 20,9 para pacientes en el escalón 5).

La mayoría de los trabajos anteriores incluían en su muestra pacientes que no utilizaban SABA en el momento del estudio y consideraban a este grupo de pacientes como la categoría de riesgo de referencia, a diferencia de nuestro estudio y otros similares^{10,11}, que establecen el riesgo de referencia en el consumo de un envase de SABA. Consideramos que esta diferencia es importante porque podría estarse analizando una población escasamente sintomática, con escaso consumo de SABA y con un riesgo reducido de hospitalización. Por ello, hemos preferido seleccionar a los pacientes de nuestra cohorte con asma activa, que utilizan al menos un envase de SABA anual, como grupo de referencia para el riesgo de hospitalización.

La edad de nuestra muestra es algo superior a la de otros estudios, posiblemente porque a diferencia de algunos de estos^{5,10-12,14,18}, hemos excluido en nuestra cohorte la población pediátrica. Este dato podría influir en una mayor prevalencia de multimorbilidad en nuestros pacientes y, por tanto, en un mayor riesgo de hospitalización al tratarse de pacientes de mayor gravedad. No obstante, nuestra variable dependiente son las hospitalizaciones por asma y, además, la asociación entre el uso de SABA y la hospitalización se mantiene tras el análisis multivariante, incluyendo la propia edad y las comorbilidades más frecuentes y graves (síndrome de apnea obstructiva del sueño, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular). No todos los pacientes sufren el mismo nivel de gravedad del asma y este punto puede condicionar un mayor uso de SABA en población más grave y un mayor riesgo de presentar una exacerbación u hospitalización. Para controlar este posible sesgo, se incluyó en el análisis multivariante la gravedad en función del escalón terapéutico.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, la cohorte MAJORICA incluye pacientes con códigos diagnósticos de asma registrados en los sistemas informáticos clínicos de atención primaria en Baleares durante la práctica clínica habitual, por lo que podría incluir pacientes con diagnósticos erróneos y, a su vez, excluir pacientes asmáticos no diagnosticados. Para minimizar ese posible sesgo de selección, se excluyó a los pacientes diagnosticados de EPOC y a aquellos que no tenían prescrita ninguna medicación SABA durante 2 años consecutivos, intentando aumentar la precisión e identificar una población con asma «activa» que requiere tratamiento habitual. Algunas variables clínicas que se podrían relacionar con un mayor riesgo de mal control, como la obesidad, no se han incluido en el análisis. Además, la gravedad ha sido identificada según el escalón de tratamiento, al no disponer de datos de control clínico o funcional de los pacientes de la cohorte.

Las mayores ventajas de este tipo de diseños observacionales son la posibilidad de estudiar un número muy elevado de pacientes y la obtención de resultados en cortos periodos, aunque es muy difícil manejar los sesgos y los factores de confusión y hay que tener presente que en la mayoría de los casos estas bases fueron creadas con fines administrativos y de gestión, y no para efectuar estudios fármaco-epidemiológicos. Por todo ello, es necesario ser muy precavido y conservador al extraer conclusiones.

Como en todos los estudios previos basados en datos de prescripción y retirada de medicación de las farmacias, no se puede controlar si los envases de medicación retirados han sido utilizados, siendo una medida estimada de adherencia y no basándose en una medición objetiva de la misma. La medida objetiva de adherencia a la medicación inhalada se basa en la utilización de dispositivos electrónicos de inhalación de alto coste y que por el momento solo se utilizan en proyectos de investigación con escaso número de pacientes, no estando disponibles en la práctica asistencial, por lo que es imposible valorar la adherencia real en un estudio observacional de estas características. Tampoco podemos controlar los envases de SABA retirados de la farmacia sin prescripción médica, que, aunque está permitido solamente para casos urgentes excepcionales, ocurre con mayor frecuencia de la deseable, ni los envases prescritos en centros médicos privados, aunque la práctica totalidad de la población de Baleares utiliza el sistema público de salud y la prescripción electrónica.

El diseño observacional de nuestro estudio no permite establecer una relación de causalidad entre la toma de SABA y la aparición de exacerbaciones, pero sí identificar una asociación entre ambas variables y definir la potencia de dicha asociación.

Conclusiones

Un mayor escalón terapéutico de gravedad, la presencia de algunas comorbilidades, el consumo de una mayor cantidad de ICS, así como de un mayor número de envases de SABA identifica a asmáticos con mayor riesgo de hospitalización. Existe una asociación significativa entre el riesgo de hospitalización y la retirada de un mayor número de envases de SABA de la farmacia. El número de envases/año que mejor define un mayor riesgo de hospitalización es ≥ 8 . En línea

con otros estudios¹³ y las guías de práctica clínica actuales⁴, aunque con la limitación de identificar exclusivamente los envases retirados de la farmacia y no aquellos realmente utilizados como medida esencial de la adherencia terapéutica, sería de gran utilidad para el médico de familia utilizar una escala basada en el número de envases de SABA retirados de la farmacia para identificar asmáticos de riesgo. La utilización de alarmas que identifiquen esta sobreutilización de SABA en las historias clínicas electrónicas de atención primaria podría ayudar a mejorar el control de los pacientes con asma. La implementación de este tipo de escalas, indicadores y alarmas no ha sido validada todavía y genera una línea de investigación interesante en atención primaria.

Lo conocido sobre el tema

- La utilización de dosis elevadas de SABA en asma se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones, incluida la hospitalización
- La mayor gravedad del asma por escalón terapéutico y la mayor utilización de corticoides inhalados se asocian también de manera independiente con un mayor riesgo de hospitalización.

Qué aporta este estudio

- La retirada de envases de SABA de la farmacia es un buen indicador de la utilización de estos fármacos.
- La retirada de 8 o más envases de SABA en un periodo de un año identifica un grupo de pacientes con mayor riesgo de hospitalización por asma.
- Se podría recomendar el uso de una escala basada en el número de envases de SABA retirados de la farmacia para identificar asmáticos de riesgo.

Financiación

El estudio fue financiado con una beca de investigación del Servicio de Salud de las Islas Baleares (PI006/18).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos agradecer a Noemi Pérez, Aina Millán y Job F. van Boven su ayuda en la obtención de datos de nuestra cohorte y en el diseño y preparación del protocolo inicial del estudio.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Asma. Datos y cifras [Internet]. Geneva: OMS; 2017 [consultado 17 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/es/>.

2. Indicadores clave. Sistema Nacional de Salud [Internet];. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017 [consultado 17 Abr 2019]. Disponible en: <http://inclasns.msssi.es/main.html>.
3. GEMA 4.2. Guía Española para el Manejo del Asma. [Internet]; 2017 [consultado 17 Abr 2019]. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet]; 2019 [consultado 17 Abr 2019]. Disponible en: www.ginasthma.org.
5. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149 3 Pt 1:604–10.
6. Abramson M, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;163:12–8.
7. Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, Bland JM, Butland BK, Peckitt C, et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: Case-control study. *BMJ*. 2005;330:117.
8. Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, Goetsch MA, Greineder DK, Platt R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA*. 1997;277:887–91.
9. Diette GB, Wu AW, Skinner EA, Markson L, Clark RD, McDonald RC, et al. Treatment patterns among adult patients with asthma: Factors associated with over use of inhaled β -agonists and under use of inhaled corticosteroids. *Arch Internal Med*. 1999;159:2697–704.
10. Anis AH, Lynd LD, Wang X, King G, Spinelli JJ, Fitzgerald M, et al. Double trouble: Impact of inappropriate use of asthma medication on the use of health care resources. *CMAJ*. 2001;164:625–7631.
11. Lynd LD, Guh DP, Pare PD, Anis AH. Patterns of inhaled asthma medication use: A 3-year longitudinal analysis of prescription claims data from British Columbia, Canada. *Chest*. 2002;122:1973–81.
12. Senthilselvan A, Lawson JA, Rennie DC, Dosman JA. Regular use of corticosteroids and low use of short-acting β 2-agonists can reduce asthma hospitalization. *Chest*. 2005;127:1242–51.
13. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Apter AJ, Stibolt TB, et al. Validation of a β -agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:995–1000.
14. Silver H, Blanchette C, Kamble S, Petersen H, Letter M, Meddis D, et al. Relationship between short-acting β 2-adrenergic agonist use and healthcare costs. *Am J Manag Care*. 2011;17:19–27.
15. Davidsen JR, Hallas J, Sondergaard J, Christensen RD, Siersted HC, Hansen MP, et al. Association between prescribing patterns of anti-asthmatic drugs and clinically uncontrolled asthma: A cross-sectional study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24:647–53.
16. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109:403–7.
17. Van Boven JFM, Hiddink EG, Stuurman-Bieze AGG, Schuiling-Veninga CCM, Postma MJ, Vegter S. The pharmacist's potential to provide targets for interventions to optimize pharmacotherapy in patients with asthma. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:1075–82.
18. Makhinova T, Barner JC, Richards KM, Rascati KL. Asthma controller medication adherence risk of exacerbation, and use of rescue agents among Texas Medicaid patients with persistent asthma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21:1124–32.
19. Hull SA, McKibben S, Homer K, Taylor SJC, Pike K, Griffiths C. Asthma prescribing, ethnicity and risk of hospital admission: An analysis of 35.864 linked primary and secondary care records in East London. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16049.
20. FitzGerald JM, Tavakoli H, Lynd L, Al Efraij K, Sadatsafavi M. The impact of inappropriate use of short acting beta agonists in asthma. *Respir Med*. 2017;131:135–40.
21. Van Boven J, Román-Rodríguez M, Kocks J, Soriano JB, Postma MJ, van der Molen T. Predictors of cost-effectiveness of selected COPD treatments in primary care: UNLOCK study protocol. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15051.
22. Van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidity, pattern, and impact of asthma-COPD overlap syndrome in real life. *Chest*. 2016;149:1011–20.
23. Von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gotsche P, Vandembroucker J. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22:144–50.