

Asma: situació actual i evolució de la prevalença

V. Plaza Moral
J. Sanchis Aldás

Introducció

L'asma és una malaltia crònica que, per l'elevada prevalença que té, constitueix un problema sanitari de primer ordre. El Pla de Salut de Catalunya 2010(1) i el Pla de Salut del Consorci Sanitari de Barcelona (CSB) 2010(2) la consideren una de les malalties prioritàries que afecten la nostra població i, en conseqüència, la inclouen entre els objectius de planificació sanitària. Concretament, el capítol 4 del Pla de Salut del CSB («Objectius i intervencions sobre problemes de salut», en relació amb la patologia respiratòria, en el subcapítol 4.2.3 de «Prevenició i control de malalties cròniques i els accidents») explica que «les intervencions prioritàries s'adrecen bàsicament als malalts amb MPOC i asma infantil [...]. Detecció, diagnòstic, control, seguiment i tractament des de l'atenció primària tant de l'MPOC com de l'asma infantil [...]. Establir pautes de maneig des de l'atenció primària de nens amb asma infantil aguditzada».(2)

Actualment, es disposa d'un ampli arsenal terapèutic, més eficaç i segur en comparació amb el que s'utilitzava tan sols fa dues dècades. Probablement, aquesta circumstància ha contribuït a la notable reducció actual de la mortalitat que provoca. No obstant això, a pesar d'aquests indiscutibles avenços, sorprenentment la major part de persones afectades continuen patint asma insuficientment controlada, fet que comporta que l'asma continuï sent una malaltia d'elevada morbiditat, tant en la població infantil com en l'adult i, en conseqüència, ocasioni un gran cost socioeconòmic.

L'objectiu d'aquest treball és revisar l'impacte actual de la malaltia asmàtica en el nostre entorn, identificar les actuacions dels nostres professionals sanitaris subsidiàries de millora i, finalment, suggerir accions dirigides a reduir-ne la morbiditat i el cost social.

Asma. Definició i característiques essencials

L'asma és una síndrome clínicament simple i etimològicament incerta que inclou diversos fenotips clínics, expressats per manifestacions comunes. Això fa que sigui inassolible establir-ne una definició precisa, que, per aquest motiu, sol ser operativa i adaptar-se al propòsit a què se la destina.

En termes clínics, l'asma s'entén com la contracció de les vies respiratòries, reversible en curts períodes de temps, tant espontàniament com a conseqüència del seu tractament. El que cal destacar d'aquesta definició és el caràcter reversible de l'obstrucció bronquial, amb la intenció de distingir-la d'altres processos que cursen amb obstrucció més persistent. L'asma és també una hiperresposta bronquial, una contracció exagerada de les vies respiratòries que pot ser provocada per diversos estímuls inespecífics, com ara la hiperventilació, l'exercici i la inhalació de metacolina o histamina, i també per estímuls específics —al·lèrgens— en malalts hipersensibles a aquests al·lèrgens. A més d'una obstrucció variable i una hiperresposta bronquial, l'asma és un procés inflamatori de la paret bronquial. La inflamació és una característica en bona part dels malalts, causada per limfòcits T, amb producció d'IgE, per l'activació de mastòcits i per la concentració d'abundants eosinòfils. No obstant això, el predomini de la infiltració bronquial neutrofílica sobre l'eosinofílica s'ha reconegut en un nombre molt apreciable d'asmàtics, fet que demostra la diversitat fenotípica de l'asma com a síndrome.(3)

L'obstrucció variable es manifesta per símptomes clínics que inclouen la sibilació, la tos i la dispnea, i es confirma fàcilment per la limitació del flux aeri, demostrada per mitjà de l'espirometria (normalment, el VEMS o el flux expiratori màxim), que, a més, millora al cap de pocs minuts d'inhalat un broncodilatador agonista β_2 . No obstant això, en els pacients asmàtics que fumen, o en aquells que treballen en un ambient molt contaminat, la reversibilitat de l'obstrucció pot disminuir fins a fer-se indistingible de la del pacient amb MPOC. Alguns malalts amb asma crònica intensa desenvolupen obstrucció irreversible tot i no haver fumats mai.(4)

El terme *atòpia* se sol usar per a descriure la predisposició hereditària a produir anticossos IgE contra antígens ambientals comuns. La paraula *al·lèrgia* es refereix avui en dia a les reaccions immunitàries amb producció d'IgE enfront dels dits *antígens* (al·lèrgens). L'asma, com a malaltia al·lèrgica, es pot relacionar amb l'atòpia a qualsevol edat, encara que la relació és més intensa en els infants. Es pot produir asma al·lèrgica en individus no atòpics, com ara l'originada per isocianats i altres substàncies de caràcter ocupacional. També s'observen reaccions asmàtiques per mecanis-

mes no immunològics, com en l'asma per intolerància als AINE. L'asma d'individus sense evidència d'atòpia (intrínseca o criptogènica) mostra diferències clíniques i patològiques respecte de l'asma al·lèrgica (extrínseca).(5) Aquestes diferències s'han qüestionat en alguns estudis,(6) la qual cosa ha portat alguns autors a propugnar que qualsevol asma és extrínseca.

Només alguns individus atòpics desenvolupen asma, però la coincidència d'hiperreactivitat cutània a un o més al·lèrgens i l'aparició d'asma en l'infant d'edat escolar i en l'adult és molt alta,(7) fet que suggereix que l'atòpia és un factor de risc important en l'aparició d'asma. En l'adult, l'atòpia s'associa a l'expressió d'immunitat específica a al·lèrgens, caracteritzada pel fet que els limfòcits T col·laboradors de tipus 2 (TH₂) produeixen citocines que promouen la producció d'IgE i d'eosinofília.(8, 9)

Una vegada desenvolupada l'al·lèrgia, encara no hi ha una explicació satisfactòria al fet que nivells d'hipersensibilitat aparentment semblants i als mateixos al·lèrgens es manifesten clínicament en uns individus com a dermatitis atòpica, en altres com a rinitis i en altres com a asma. En el cas de l'asma, el problema és particularment complex: la major part d'asmàtics són al·lèrgics a un o més al·lèrgens i només alguns desenvolupen asma persistent. Sembla que sigui necessari que el dany inflamatori mediat per la reacció tipus TH₂ hagi d'aconseguir un determinat nivell i mantenir-lo per a produir les manifestacions cròniques. En tot cas, es pot dir que la sensibilització al·lèrgica comença probablement en les primeres fases de la vida extrauterina, i és demostrable ja cap als 2 anys.

Prevalença

Les dades de diversos països coincideixen a suggerir un augment creixent de la prevalença de l'asma en les últimes dècades que aconseguix proporcions epidèmiques en bona part del món.(10, 11) L'augment s'ha atribuït a causes diverses, però segueix sense tenir una explicació satisfactòria que permeti adoptar mesures pal·liatives específiques. Les dades sobre casos nous per any són molt escasses. Una estimació per a Espanya assenyalava una incidència de 5,53 per cada mil persones/any, amb una variació geogràfica (entre els 3,5 de Galdakao i els 7,87 de Huelva).(12) La incidència va ser màxima en individus amb hiperresposta bronquial i en els que tenien elevada la IgE específica per la cua de rata (*Phleum pratenses*). La incidència més alta no es va associar a l'atòpia, al tabac o a l'antecedent de mare asmàtica, tot i que els factors de risc més

importants per a desenvolupar asma són l'atòpia i l'exposició al fum del cigarret, junt amb la bronquiolitis en la infància. Dades obtingudes a Barcelona indicaven una freqüència global de símptomes relacionats amb asma d'un 6,6%(13) i una prevalença d'asma definida com a presència d'hiperresposta bronquial amb símptomes relacionats amb l'asma, del 3,5% (IC₉₅% 0,7-6,2).(12)

La major part d'estudis epidemiològics es refereixen a la incidència en els infants.(14) En les persones adultes, les dades no són tan abundants i són confuses per factors com ara el tipus de mostra, les diferències de mètode, els efectes de l'ocupació laboral i els del tabac. La prevalença de símptomes d'asma en la població espanyola és entre baixa i mitjana, i en conjunt pot variar entre un 2,1% i un 6,3%; una mica més del 10% en els menors de 14 anys i més del 5% en les persones adultes. Aquestes xifres estan creixent, però són relativament baixes si es comparen amb les britàniques (15% - 20%) o les australianes (prop del 30%).

A Espanya, la prevalença de l'asma diagnosticada per un metge en les persones adultes era, deu anys enrere, d'entre un 1,5% i un 3%, una de les més baixes d'Europa. Aquestes xifres s'han d'interpretar considerant que només es diagnostica el 50% o menys dels individus amb sibilació recurrent compatible amb asma.(15) Més recentment, el mateix grup d'investigadors va repetir l'estudi que es va fer els primers anys de la dècada dels noranta, en què participava població catalana i de la resta d'Espanya, i va trobar un augment de l'asma diagnosticada, comunicada i tractada que no es corresponia amb un increment de símptomes i d'hiperresposta bronquial. El fet es va atribuir a la millora del reconeixement dels símptomes, del diagnòstic i del tractament de l'asma per metges i malalts, probablement gràcies a la difusió de les guies de diagnòstic i maneig de l'asma i de la gran estratègia publicitària dels nous tractaments disponibles.(16)

Mortalitat

La mort per asma és rara i es pot prevenir. Es produeix predominantment en adults d'entre 40 i 60 anys, i en els nens menors de 2 anys. La taxa general és menor de 0,5 per 100.000, amb diferències per països, possiblement relacionades amb les limitacions d'accés a l'atenció mèdica. En diversos períodes, particularment en països anglosaxons i a la Polinèsia, s'han observat increments transitoris, d'origen mal explicat, de vegades atribuïts al mal ús de la medicació.(17, 18) En determinades epidèmies s'ha pogut comprovar que té un origen ambiental, com es va posar de manifest en les epidèmies per inhalació de pols de soja succeïdes a Barcelona.(19) El desenvolupament de l'exacer-

bació que precedeix la mort és indistingible de l'episodi anomenat de «risc vital» i pot tenir un començament ràpid o lent. Entre aquestes dues possibilitats s'observen algunes diferències. Així, el començament ràpid sol respondre a una provocació per agents irritants o una intolerància als AINE, i el lent és, més sovint, conseqüència d'una infecció respiratòria.(20) Els factors de risc de mort identificats són: història d'asma greu, accés limitat a atenció mèdica, farmacoteràpia deficient, depressió, problemes familiars, instauració ràpida de la crisi i al·lèrgia al fong *Alternaria*.(21, 22) El pronòstic d'una crisi de risc vital és dolent, perquè aproximadament un 10 % d'asmàtics mor en el primer any que segueix a aquest episodi. A llarg termini, un 17 % d'aquests malalts mor de la malaltia. No obstant això, les xifres s'han de prendre amb cautela perquè les dades depenen en part dels criteris usats en la definició de la crisi.(23) La constatació en els darrers anys d'una reducció de malalts ingressats als grans hospitals de Barcelona per crisis d'asma de risc vital va generar un estudi en què van participar sis hospitals de cinc comunitats autònomes espanyoles. L'estudi va mostrar una reducció significativa del nombre de malalts ingressats i de morts per crisis d'asma en el període entre el 2001 i el 2004, en comparació amb el de 1997-1998.(24)

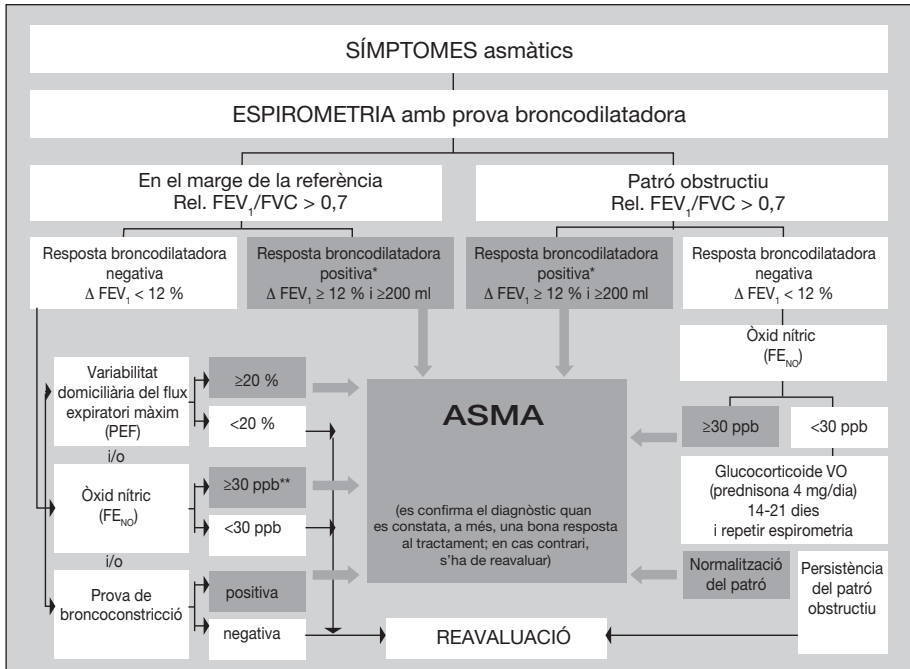
Aspectes del diagnòstic

Les guies de pràctica clínica (GPC) estableixen que el diagnòstic d'asma s'ha de fer en vista de la sospita de determinats símptomes respiratoris i sempre després de la confirmació objectiva de l'obstrucció variable del flux aeri, per mitjà d'una espirometria.(25, 26) La figura 1 mostra un algorisme diagnòstic recomanat recentment (GEMA 2009).(26) El retard del reconeixement diagnòstic dels símptomes d'asma pot contribuir a una morbiditat més alta de la malaltia en diferir-ne el tractament adequat. Si bé el procés diagnòstic de la malaltia no és complex ni car, la realitat és que una gran proporció de les persones afectades no han estat identificades com a asmàtiques. En l'àmbit espanyol, les dades locals de l'estudi de salut respiratòria de la comunitat europea (European Community Respiratory Health Survey, ECRHS), que va incloure Barcelona amb cinc ciutats peninsulars més, van mostrar que fins a un 52 % de les persones que patien asma no havien estat diagnosticades abans.(15)

Les causes d'aquesta falta de reconeixement diagnòstic probablement estan relacionades amb dos factors. En primer lloc, els símptomes de sospita d'asma en una proporció important de malalts, sovint, no són greus i fàcilment se'ls confon amb processos infecciosos respiratoris banals, amb què moltes vegades l'asma se super-

FIGURA 1

Algorisme recomanat en la nova GEMA 2009(26) per al diagnòstic de l'asma



posa. Això pot ocasionar, per un costat, que el pacient no consulti el metge i, per l'altre, que aquest després no reconegui la malaltia quan se'l consulti. I, en segon lloc, hi ha el greu problema encara no resolt de l'accessibilitat, l'execució i la interpretació dels resultats de l'espirometria en l'àmbit de la medicina d'atenció primària. El fet que l'atenció primària no utilitzi l'espirometria, o ho faci deficientment, i sigui un fenomen universal, tant en l'àmbit local(27, 28) com en l'internacional,(29, 30) posa de manifest la magnitud de la dificultat del problema, que, per tant, necessita polítiques específiques per a ser resolt.

Actualment, les GPC sobre asma recomanen avaluar en visites programades successives el grau de control de la malaltia en les persones afectades. L'estratègia terapèutica actual està dirigida a aconseguir i mantenir un nivell de control adequat. A causa de la infravaloració que els pacients i els metges en fan habitualment quan no es determina per mitjà d'algun mètode objectiu,(31) les modernes GPC(26, 32) avalen l'ús d'eines objectives per a diagnosticar-la. Encara que hi ha tècniques més com-

plexes i cares, en l'atenció primària es recomana fer servir un dels qüestionaris estandarditzats més difosos i validats de símptomes asmàtics —ACQ(33) i ACT(34)— i l'espirometria. De moment, no hi ha estudis que hagin avaluat la quantitat de professionals que en la nostra comunitat utilitzen aquests qüestionaris per al maneig del control de l'asma, però se suposa que és molt baix.

Per tant, per a incrementar la proporció de diagnòstics i el control adequat de la malaltia, entre altres mesures, urgeix resoldre el problema de l'espirometria en la medicina d'atenció primària. Per a això s'ha proposat la formació específica de professionals sanitaris seleccionats, utilitzar tècniques espiromètriques simplificades i automatitzades, facilitar l'accés des de l'atenció primària a l'espirometria en centres de pneumologia, coordinar la prova en atenció primària i controlar al servei de pneumologia la qualitat de l'espirometria per mitjà de circuits multidisciplinaris específics entre ambdós col·lectius d'una àrea geogràfica concreta, a semblança del que s'ha establert amb èxit per a altres processos pneumològics.(35)

Aspectes terapèutics

Observacions recents amb mètodes d'estudi rigorosos, tant en el nostre entorn(31) com en altres,(36) constaten que, sorprenentment, encara avui en dia entre un 60 % i un 70 % dels pacients asmàtics tenen un mal control de la malaltia. S'ha suggerit com a possibles causes el poc ús de l'espirometria en l'àmbit de l'atenció primària (com s'ha dit abans), la falta d'instauració de programes d'educació per als malalts, l'ús insuficient dels corticoesteroides inhalats i el retard en la introducció dels agonistes adrenèrgics b_2 d'acció prolongada.(36, 37-39) Tot això posa de manifest l'escàs seguiment que es fa de les GPC per al diagnòstic i el tractament de l'asma.

Alguns estudis realitzats en el nostre àmbit geogràfic sustenten les asseveracions anteriors. L'anàlisi de 831 exacerbacions d'asma enregistrades en un estudi fet a Barcelona va evidenciar que només el 31 % de la mostra de malalts rebia prèviament a la crisi un corticoesteroide inhalat de manera regular.(40) En la mateixa línia, un altre estudi multicèntric espanyol que va arreplegar prospectivament 220 casos de crisi d'asma de risc vital va constatar que només el 58 % dels malalts rebien habitualment corticoesteroides inhalats.(20) Una enquesta (GEMA Test) tramesa a 1.066 professionals sanitaris del nostre entorn familiaritzats amb l'assistència clínica de l'asma va revelar que només el 16 % dels enquestats administrava als seus pacients un programa formal d'educació de l'asma.(41)

Aquestes observacions contrasten amb les dades conegudes d'eficiència i cost-benefici, respecte a la utilització dels corticoesteroides inhalats i els plans d'educació en el tractament de l'asma. L'ús dels corticoesteroides inhalats fa disminuir dràsticament la morbiditat i la mortalitat de la malaltia,(42, 43) i els programes educatius fan augmentar el compliment terapèutic i fan disminuir el nombre de visites a urgències, el d'hospitalitzacions i el de dies de baixa laboral.(44, 45) Per tant, la generalització tant de la prescripció dels eficaços tractaments preventius, junt amb la de l'educació dels malalts, sens dubte es traduiria en un millor control de la malaltia.

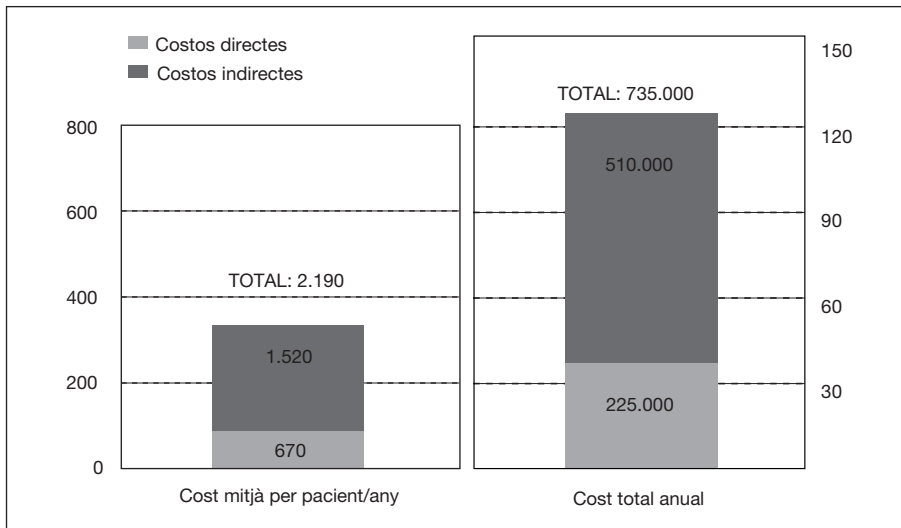
En definitiva, les dades disponibles confirmen la pràctica clínica deficient dels nostres professionals sanitaris quant a l'asma. Aquesta constatació és també sorprenent, perquè precisament aquestes carències estan relacionades amb algunes de les principals recomanacions reiteradament difoses per les GPC sobre asma des de fa anys. Múltiples treballs confirmen que el seguiment de les recomanacions esmentades comporta un descens de la morbiditat de la malaltia, i es redueix el nombre d'exacerbacions i el consum de recursos sanitaris.(46, 47) Sembla lògic pressuposar que un seguiment adequat i majoritari de les GPC proporcionaria un millor control de l'asma. No obstant això, encara que la major part de professionals sanitaris valoren positivament les recomanacions de les GPC sobre asma, no les segueixen en la pràctica clínica habitual.(41) Probablement, no es tracta tant d'un desconeixement de l'evidència com del fet de no interioritzar que les recomanacions formulades són la manera idònia d'actuar per a millorar la condició clínica dels malalts.(48) Per a assolir els seus objectius, les GPC futures haurien d'incorporar un pla ampli de difusió de les recomanacions, que posteriorment hauran de ser adaptades pels professionals a la realitat assistencial local, per a aconseguir canviar realment la pràctica clínica habitual del metge.

Farmacoeconomia

Es considera que un 1% de la despesa sanitària total dels països desenvolupats està ocasionat per l'asma.(49) Aproximadament el 50% d'aquesta despesa està produïda pels costos directes (fonamentalment visites a metges, ingressos hospitalaris i compra de fàrmacs) i l'altre 50%, pels indirectes (baixes laborals, incapacitats laborals, jubilacions anticipades i morts prematures). La informació disponible a Catalunya respecte d'això és escassa. Fa deu anys un estudi prospectiu realitzat a la comarca d'Osona(50) va constatar que el 69% de la despesa estava ocasionat pels costos indirectes, sobretot per les baixes i incapacitats laborals; i entre els costos directes (31% del total),

el 45 % per la compra de fàrmacs, el 32 % per ingressos hospitalaris i només l'11 % per les visites al metge. La figura 2 mostra les mitjanes per pacient/any i els totals anuals pels diferents costos segons l'estudi esmentat.(50)

FIGURA 2
Costos totals, directes i indirectes, per any i per pacient/any de l'estudi d'asma a Osona (Serra, 1998)
(valors expressats en euros)



Es considera que la meitat dels costos totals de l'asma estan relacionats amb l'assistència i el tractament dels pacients que pateixen asma persistent greu. L'estudi d'Osona va constatar que el 47 % del cost total estava ocasionat pels asmàtics greus, que suposaven només un 14 % de la mostra analitzada. En el nostre àmbit, entre un 50 % i un 70 % del cost de l'asma estaria causat pel mal control que se'n fa. Actualment, es considera que el control deficient de l'asma està estretament relacionat amb l'ús escàs dels fàrmacs preventius (corticoesteroides inhalats) i de l'insuficient compliment del tractament pels malalts;(51) circumstàncies en part modificables. En aquest sentit, les actuacions dirigides als professionals sanitaris per a promoure la prescripció de corticoesteroides inhalats i a implantar programes d'educació de l'asma per a incrementar el grau de compliment del tractament pels pacients, podrien aconseguir una reducció substancial dels costos indirectes actuals.(43, 44, 52)

Recomanacions per al futur

— S'incrementaria *la proporció de diagnòstics* d'asma mitjançant l'ús de l'espirometria en la medicina d'atenció primària, fins ara alarmantment baix i de deficient qualitat tècnica. Per a això cal millorar la formació dels professionals i la coordinació entre l'atenció primària i la pneumologia.

— Milloraria l'actual *mal control* de l'asma si es generalitzés l'ús del tractament preventiu amb corticoesteroides inhalats i de l'educació de l'asma. Les futures guies de pràctica clínica sobre asma, per a ser realment eficaces, haurien d'incorporar plans de difusió que tinguin en compte les característiques assistencials locals.

— Els *costos de la malaltia* s'abaratirien si s'utilitzés més la medicació preventiva (corticoesteroides inhalats), si es fes una educació correcta dels pacients i es millorés la coordinació entre els professionals sanitaris de la medicina d'atenció primària i de l'especialitzada.

Resum

L'asma és una malaltia infradiagnosticada, prop del 50 % roman encara sense diagnosticar. El retard diagnòstic pot contribuir a augmentar la morbiditat de la malaltia ja que s'endarrereix l'inici d'un tractament adequat. Entre les causes conegudes del retard diagnòstic destaca la falta d'implantació de l'espirometria en la medicina d'atenció primària. Urgeix dissenyar mesures específiques per a pal·liar aquesta mancança, particularment incrementar la formació professional i millorar la coordinació local entre atenció primària i pneumologia.

Entre el 60 % i el 70 % dels asmàtics fan un mal control de la malaltia. Entre les causes destaquen deficiències en la pràctica clínica dels facultatius; en particular, una insuficient prescripció dels corticoesteroides inhalats i dels programes d'educació. Això contrasta ostensiblement amb les principals recomanacions de les guies de pràctica clínica. Les futures guies haurien de considerar aquest fracàs i incorporar noves accions que aconseguixin incrementar l'adhesió dels professionals a les recomanacions.

La conseqüència és que, actualment, l'asma és una càrrega econòmica important per a la societat. Entre el 50 % i el 70 % del seu cost està ocasionat per un control o maneig insuficient de la malaltia, conseqüència, en part, de l'escassa utilització dels corticoesteroides inhalats i del compliment deficient del tractament pels malalts.

Actuacions específiques dirigides als professionals sanitaris per a millorar la pràctica clínica (més prescripció de corticoesteroides inhalats, implantació massiva de programes d'educació de l'asma, ús de l'espirometria) podrien abaratir sensiblement els costos indirectes.

Referències bibliogràfiques

- (1) *Pla de Salut de Catalunya 2003. Estratègies de salut per a l'any 2010. Pla de Salut de Catalunya 2002-2005*. Barcelona: Ediciones Doyma, SL; Barcelona: Generalitat de Catalunya, 2003.
- (2) *Pla de Salut del CSB. Estratègies de salut per a l'any 2010. Síntesi del Pla de Salut de la Regió Sanitària Barcelona Ciutat 2002-2005*. Barcelona: Consorci Sanitari de Barcelona (CSB).
- (3) DOUWEA, J.; GIBSON, P.; PEKKANEN, J.; PEARCE, N. «Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms». *Thorax*, vol. 57 (2002), p. 643-648.
- (4) BROWN, P. J.; GREVILLE, H. W.; FINUCANE, K. E. «Asthma and irreversible airflow obstruction». *Thorax*, vol. 39 (1984), p. 131-136.
- (5) WALKER, C.; BODE, E.; BOER, L. [et al.]. «Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage». *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 146 (1992), p. 109-115.
- (6) HUMBERT, M.; DURHAM, S. R.; YING, S. [et al.]. «IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against 'intrinsic' asthma being a distinct immunopathologic entity». *Am. J. Respir. Clin. Care Med.*, vol. 154 (1996), p. 1497-1504.
- (7) WOOLCOCK, A. J.; PEAT, J. R.; TREVILLION, L. M. «Is the increase in asthma prevalence linked to increase in allergen load?». *Allergy*, vol. 50 (1995), p. 935-940.
- (8) WIERENGA, E. A.; SNOEK, M.; DE GROOT, C. [et al.]. «Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD 2⁺T lymphocytes in atopic patients». *J. Immunol.*, vol. 144 (1990), p. 4651-4656.
- (9) ROMAGNANI, S. «Induction of Th1 and Th2 responses: a key role for the 'natural' immune response?». *Immunol. Today*, vol. 13 (1992), p. 379-381.
- (10) BURR, M. L.; WAT, D.; EVANS, C.; DUNSTAN, F. D.; DOULL, I. J.; BRITISH THORACIC SOCIETY RESEARCH COMMITTEE. «Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003». *Thorax*, vol. 61 (2006), p. 296-299.
- (11) BROGGER, J.; BAKKE, P.; EIDE, G. E.; JOHANSEN, B.; ANDERSEN, A.; GULSVIK, A. «Long-term changes in adult asthma prevalence». *Eur. Respir. J.*, vol. 21 (2003), p. 468-472.
- (12) GRUPO ESPAÑOL DEL ESTUDIO EUROPEO DEL ASMA. «Estudio Europeo de Asma. Pre-

- valencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas». *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 106 (1996), p. 761-767.
- (13) GRUPO ESPAÑOL DEL ESTUDIO EUROPEO DEL ASMA. «Estudio Europeo de Asma. Prevalencia de síntomas relacionados con asma en cinco áreas españolas». *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 104 (1995), p. 487-492.
 - (14) ISAAC STEERING COMMITTEE. «World-wide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)». *Eur. Respir. J.*, vol. 12 (1998), p. 315-335.
 - (15) MARTÍNEZ-MORATALLA, J.; ALMA, E.; SUNYER, J.; RAMOS, J.; PEREIRA, A.; PAYO, F.; ANTÓ, J. M.; GRUPO ESPAÑOL DEL ESTUDIO EUROPEO DEL ASMA. «Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas». *Arch. Bronconeumol.*, vol. 35 (1999), p. 223-228.
 - (16) URRUTIA, I.; AGUIRRE, U.; SUNYER, J. [et al.]; 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.*, vol. 43 (2007), p. 425-430.
 - (17) CRANE, J.; FLATT, A.; JACKSON, R. [et al.]. «Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand 1981-83. Case control study». *Lancet*, vol. 1 (1989), p. 917-923.
 - (18) ABRAMSON, M. J.; BAILEY, M. J.; COUPER, F. J. [et al.]. «Are asthma medications and management related to deaths from asthma?». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 163 (2001), p. 12-18.
 - (19) ANTÓ, J. M.; SUNYER, J.; RODRÍGUEZ-ROISIN, R. [et al.]. «The toxicoepidemiological Committee. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust». *N. Engl. J. Med.*, vol. 320 (1989), p. 1097-1102.
 - (20) PLAZA, V.; SERRANO, J.; PICADO, C.; SANCHIS, J.; HIGH RISK ASTHMA RESEARCH GROUP. «Rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Frequency, clinical characteristics and course». *Eur. Respir. J.*, vol. 19 (2002), p. 846-852.
 - (21) HESSEL, P. A.; MITCHELL, I.; TOUGH, S. [et al.]. «Risk factors for death from asthma». *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, vol. 83 (1999), p. 362-368.
 - (22) PLAZA, V.; SERRANO, J.; PICADO, C. [et al.]. «Características clínicas de las crisis de asma de riesgo vital en los pacientes sensibilizados a *Alternaria alternata*». *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 121 (2003), p. 721-724.
 - (23) MCFADDEN, E. R.; WARREN, E. L. «Observations on Asthma Mortality». *Ann. Intern. Med.*, vol. 127 (1997), p. 142-147.
 - (24) BELLIDO CASADO, J.; PLAZA, V.; BARDAGÍ, S. [et al.]. «¿Disminuye la incidencia de asma de riesgo vital en España?». *Arch. Bronconeumol.*, vol. 42 (2006), p. 522-525.

- (25) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* NHLBI/WHO. *Workshop Report. 2006* [en línia]. <<http://www.ginasthma.com>>.
- (26) *Guía española para el manejo del asma (GEMA 2009)*. Madrid: Luzán 5, 2009.
- (27) LÓPEZ-VIÑA, A.; CIMAS, J. E.; DÍAZ SÁNCHEZ, C.; CORIA, G.; VEGAZO, O.; PICADO VALLÉS, C. «A comparison of primary care physicians and pneumologists in the management of asthma in Spain. ASES Study». *Respir. Med.*, vol. 97 (2003), p. 872-881.
- (28) HUETO, J.; CEBOLLERO, P.; PASCAL, I.; CASCANTE, J. A.; EGUÍA, V. M.; TERUEL, F.; CARPINTERO, M. «La espirometría en atención primaria en Navarra». *Arch. Bronconeumol.*, vol. 42 (2006), p. 326-331.
- (29) DEROM, E.; VAN WEEL, C.; LIISTRO, G.; BUFFELS, J.; SCHERMER, T.; LAMMERSE, E.; WOUTERS, E.; DECRAMER, M. «Primary care spirometry». *Eur. Respir. J.*, vol. 31 (2008), p. 197-203.
- (30) POELS, P. J. P.; SCHERMER, T. R. J.; SCHELLEKENS, D. P. A.; AKKERMANS, R. P.; DE VRIES ROBBE, P. F.; KAPLAN, A.; BOTTEMA, B. J. A. M.; VAN WEEL, C. «Impact of a spirometry expert system on general practitioners' decision making». *Eur. Respir. J.*, vol. 31 (2008), p. 84-92.
- (31) PRIETO, L.; BADIOLA, C.; VILLA, J. R.; PLAZA, V.; MOLINA, J.; CIMAS, E. «Asthma control: do patients' and physicians' opinions fit in with patients' asthma control status?». *J. Asthma.*, vol. 44, núm. 6 (2007) p. 461-467.
- (32) *Guidelines for the diagnosis and management of asthma* [en línia]. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication, núm. 08-5846. 2007. <<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma>>.
- (33) JUNIPER, E. F.; O'BYRNE, P. M.; GUYATT, G. H.; FERRIE, P. J.; KING, D. R. «Development and validation of a questionnaire to measure asthma control». *Eur. Respir. J.*, vol. 14 (1999), p. 902-907.
- (34) NATHAN, R. A.; SORKNESS, C. A.; KOSINSKI, M.; SCHATZ, M.; LI, J. T.; MARCUS, P.; MURRAY, J. J.; PENDERGRAFT, T. B. «Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control». *J. Allergy. Clin. Immunol.*, vol. 113 (2004), p. 59-65.
- (35) *Programa multidisciplinari entre l'atenció primària i l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona per a la millora assistencial de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)*. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut, 2006.
- (36) CHAPMAN, K. R.; BOULET, L. P.; REA, R. M. [et al.]. «Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice». *Eur. Respir. J.*, vol. 31 (2008), p. 320-325.

- (37) RABE, K. F.; VERMEIRE, P. A.; SORIANO, J. B.; MAIER, W. C. «Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study». *Eur. Respir. J.*, vol. 16 (2000), p. 802-807.
- (38) BARNES, P. J. «Introduction: how can we improve asthma management?». *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 21, supl. 4 (2005), p. S1-S4.
- (39) MCIVOR, R. A.; CHAPMAN, K. R. «The coming of age of asthma guidelines». *Lancet*, vol. 37 (2008), p. 1021-1022.
- (40) MORELL, F.; GENOVER, T.; MUÑOZ, X.; GARCÍA-AYMERICH, J.; FERRER, J.; CRUZ, M. J. «Tasa y características de las agudizaciones asmáticas (ASMAB I)». *Arch. Bronconeumol.*, vol. 44, núm. 6 (2008), p. 303-311.
- (41) PLAZA, V.; BOLÍBAR, I.; GINER, J.; LLAUGER, M. A.; LÓPEZ-VIÑA, A.; QUINTANO, J. A. [et al.]. «Opinión, conocimientos y grado de seguimiento referidos por los profesionales sanitarios españoles de la *Guía española para el manejo del asma* (GEMA). Proyecto GEMA-Test». *Arch. Bronconeumol.*, vol. 44 (2008), p. 245-251.
- (42) SUISSA, S.; ERNST, P.; BENAYOUN, S.; BALTZAN, M.; CAI, B. «Low-dose inhaled corticosteroids and prevention of death from asthma». *N. Engl. J. Med.*, vol. 343 (2000), p. 332-336.
- (43) HAAHTELA, T.; KLAUKKA, T.; KOSKELA, K.; ERHOLA, M.; LAITINEN, L. A.; WORKING GROUP OF THE ASTHMA PROGRAMME IN FINLAND 1994-2004. «Asthma programme in Finland: a community problem needs community solutions». *Thorax*, vol. 56, núm. 10 (2001), p. 806-814.
- (44) MÜLHAUSER, I.; RICHTER, B.; KRAUT, D.; WESKE, G.; WORTH, H.; BERGER, M. «Evaluation of a structured treatment and teaching programme on asthma». *J. Int. Med.*, vol. 230 (1991), p. 157-164.
- (45) WILSON, S.; SCAMAGAS, P.; GERMAN, D. F.; HUGHES, G. W.; LULLA, S.; STAMATIKI, C.; CHARDON, L.; THOMAS, R. G.; STARR-SCHNEIDKRAUT, N.; STANCAVAGE, F. B.; ARSHAM, G. M. «A controlled trial of two forms of selfmanagement education for adults with asthma». *Am. J. Med.*, vol. 94 (1993), p. 345-352.
- (46) HIGGINS, J. C.; KISER, W. R.; MCCLENATHAN, S.; TYNAN, N. L. «Influence of an interventional program on resource use and cost in pediatric asthma». *Am. J. Manag. Care.*, vol. 4 (1998), p. 1465-1469.
- (47) RODRÍGUEZ-TRIGO, G.; PLAZA, V.; PICADO, C.; SANCHIS, J. «El tratamiento según la guía de la Global Initiative for Asthma (GINA) reduce la morbimortalidad de los pacientes con asma de riesgo vital». *Arch. Bronconeumol.*, vol. 44 (2008), p. 192-196.
- (48) PLAZA, V.; BELLIDO-CASADO, J.; ALONSO-COELHO, P.; RODRIGO, G. «Guías de Práctica

- Clínica para el asma. Luces y sombras». *Arch. Bronconeumol.*, vol. 45, supl. 1 (2009), p. 25-29.
- (49) BOUSQUET, J. «A physician's view on health economics in asthma». *Eur. Respir. Rev.*, vol. 5 (1995), p. 275-278.
- (50) SERRA-BATLLES, J.; PLAZA, V.; MOREJÓN, E.; COMELLA, A.; BRUGUÉS, J. «The costs of asthma according to the degree of severity». *Eur. Respir. J.*, vol. 12 (1998), p. 1322-1326.
- (51) BARNES, P. J.; JONSSON, B.; KLIM, J. B. «The costs of asthma». *Eur. Respir. J.*, vol. 9 (1996), p. 636-642.
- (52) SONDERGAARD, B.; DAVIDSEN, F.; KIRKEBY, B.; RASMUSSEN, M.; HEY, H. «The economics of an intensive education programme for asthmatic patients: a prospective controlled trial». *Pharmacoeconomics*, vol. 1 (1992), p. 207-212.