

El tratamiento según la guía de la Global Initiative for Asthma (GINA) reduce la morbimortalidad de los pacientes con asma de riesgo vital

Gema Rodríguez-Trigo^a, Vicente Plaza^b, César Picado^c y Joaquín Sanchis^b

^aServicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

^bDepartamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^cDepartamento de Neumología y Alergia. Hospital Clínic. Barcelona. España.

OBJETIVO: Valorar el efecto de un adecuado tratamiento ambulatorio, de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la Global Initiative for Asthma (GINA), en la evolución a largo plazo del asma de riesgo vital (ARV).

PACIENTES Y MÉTODOS: Durante una media de 49 meses se realizó el seguimiento de 53 pacientes que habían sobrevivido a una crisis de ARV y que se trataron de acuerdo con las recomendaciones de la GINA (grupo de intervención). Se obtuvieron datos clínicos y espirométricos retrospectivos y prospectivos (antes y después del ataque de ARV, respectivamente) y se compararon con los de 40 pacientes con ARV que no fueron tratados según las recomendaciones de la GINA (grupo control histórico) y cuyo seguimiento medio fue de 51 meses.

RESULTADOS: No se registraron fallecimientos en el grupo de intervención, mientras que en el grupo control murieron 6 pacientes (15%) ($p = 0,005$). Los nuevos ataques de ARV fueron significativamente menores ($p < 0,001$) en el grupo de intervención, con una media \pm desviación estándar de $0,17 \pm 0,61$, frente a $1,6 \pm 1$ en el grupo control. En el grupo de intervención las visitas a urgencias descendieron de $0,9 \pm 1,8$ a $0,3 \pm 0,6$ después de la crisis de ARV ($p = 0,03$), y los ingresos hospitalarios pasaron de $3,4 \pm 5,1$ a $0,5 \pm 1,4$ ($p < 0,001$); el recuento de eosinófilos en sangre periférica descendió de 390 ± 411 a 159 ± 121 células $\times 10^9/l$ ($p = 0,01$) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo aumentó del $68 \pm 23\%$ al $76 \pm 20\%$ ($p = 0,006$).

CONCLUSIONES: En los pacientes que han presentado una crisis de ARV el tratamiento siguiendo las recomendaciones de la GINA se asocia a un descenso de la morbilidad y la mortalidad del asma.

Palabras clave: Asma de riesgo vital. Educación y asma. Guías del asma. Global Initiative for Asthma.

Management According to the Global Initiative for Asthma Guidelines of Patients With Near-Fatal Asthma Reduces Morbidity and Mortality

OBJECTIVE: To assess the effect of adequate outpatient care as defined by guidelines of the Global Initiative for Asthma (GINA) on the long-term outcome of near-fatal asthma.

PATIENTS AND METHODS: Fifty-three patients who had experienced a near-fatal attack of asthma were treated according to the GINA guidelines and followed for a mean of 49 months (intervention group). Clinical and spirometric measurements corresponding to the periods before the attack (obtained retrospectively) and after the attack (obtained prospectively) were compared to measurements from 40 near-fatal asthma patients who had not been managed according to the GINA guidelines and who were followed for a mean of 51 months (historic control group).

RESULTS: There were no deaths in the intervention group and 6 deaths (15%) in the control group ($P = .005$). The mean (SD) number of new near-fatal asthma attacks was significantly lower in the intervention group ($0.17 [0.61]$) than in the control group ($1.6 [1]$) ($P < .001$). Emergency visits following a near-fatal asthma attack decreased from $0.9 (1.8)$ to $0.3 (0.6)$ in the intervention group and hospital admissions decreased from $3.4 (5.1)$ to $0.5 (1.4)$ ($P < .001$). Eosinophil count decreased from $390 (411) \times 10^9$ cells/L to $159 (121) \times 10^9$ cells/L ($P = .01$) and forced expiratory volume in 1 second increased from 68% (23%) of predicted to 76% (20%) ($P = .006$).

CONCLUSIONS: Management according to the GINA guidelines of patients who had experienced a near-fatal asthma attack was associated with a decrease in asthma morbidity and mortality

Key words: Near-fatal asthma. Education and asthma. Asthma guidelines. Global Initiative for Asthma.

Introducción

En los últimos años numerosos estudios han evaluado los factores de riesgo y las características clínicas del asma de riesgo vital (ARV)¹⁻⁶. Sin embargo, sorpren-

dentemente, se ha prestado poca atención a la evolución clínica posterior de los pacientes que han presentado una crisis de ARV. En un estudio de seguimiento de 6 años de 145 pacientes con asma que habían sobrevivido, tras ventilación mecánica, a un episodio de ARV, Marquette et al⁷ observaron que el 60% volvió a ingresar por lo menos en una ocasión y que el 22% falleció como consecuencia de un nuevo ataque de ARV. Esta evolución aparentemente desfavorable podría tener 2 explicaciones: a) podría obedecer a la historia natural

Correspondencia: Dra. G. Rodríguez-Trigo.
Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: grodtri@canalejo.org

Recibido: 24-1-2007; aceptado para su publicación: 31-10-2007.

de la enfermedad, de manera que estos pacientes presenten un tipo de asma especialmente grave con muy mal pronóstico y, por lo tanto, tengan predisposición a presentar nuevos ataques de ARV, y *b*) podrían intervenir posibles factores asociados a un inadecuado manejo de la enfermedad y/o un mal cumplimiento del tratamiento. Se han descrito diversos rasgos en estos asmáticos que apoyarían la primera posibilidad, como una acentuada labilidad y variabilidad de la función pulmonar^{8,9}, uso excesivo de los broncodilatadores entre los ataques, aumento de los síntomas del asma en los 12 meses previos a la crisis de ARV^{6,10}, ingresos hospitalarios frecuentes e historia de episodios previos de asma que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica^{11,12}. En relación con la segunda posibilidad, varios estudios han señalado que un tratamiento insuficiente y el mal cumplimiento de éste se asocian con un deterioro de la función pulmonar y constituyen importantes factores de riesgo de futuros ataques graves de asma¹³⁻¹⁷. Una publicación reciente señala un descenso de la incidencia de ARV en España en probable relación con un mejor manejo global de la enfermedad¹⁸. En un reducido grupo de pacientes con ARV, Molfino et al¹⁹ observaron que un adecuado tratamiento con esteroides inhalados y el cumplimiento del tratamiento previo prevenían la aparición de nuevas crisis de ARV.

Por lo general, las recomendaciones para el tratamiento del asma que se proponen en las guías de buena práctica clínica, como las de la Global Initiative for Asthma (GINA)²⁰, se basan fundamentalmente en opiniones de expertos o en estudios no diseñados específicamente para valorar su eficacia. En concreto, la eficacia de las propuestas de la GINA para prevenir las crisis de ARV está todavía por demostrar.

Dada la poca información disponible, cabría la posibilidad de plantear la siguiente hipótesis: el mal pronóstico del ARV se relacionaría con un manejo inadecuado de la enfermedad, de modo que un adecuado tratamiento del asma contribuiría a mejorar su evolución previniendo nuevas crisis de riesgo vital. Por lo tanto, el objetivo de este estudio ha sido determinar si un tratamiento adecuado, siguiendo las recomendaciones de la GINA, se asocia a una mejoría en la evolución clínica de los pacientes que han tenido un ataque de ARV.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de intervención antes-después. Las características clínicas de un grupo de pacientes que sobrevivieron a una crisis de ARV se valoraron antes y después de que se incorporaran a un programa de tratamiento del asma basado en las recomendaciones de la GINA publicadas en 1995²⁰ (grupo de intervención). Los resultados se compararon con los datos históricos de 40 pacientes con ARV que no siguieron ningún programa específico (grupo control).

Métodos

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes que tras presentar un episodio de ARV fueron remitidos a las clínicas especializadas en asma de 2 hospitales de tercer nivel de Barcelona. Se consideró el diagnóstico de asma cuando la historia

clínica del paciente recogía un cuadro clínico indicativo de ella y al menos uno de los siguientes criterios: *a*) evidencia en la espirometría de un aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) mayor del 12% tras la inhalación de salbutamol, y *b*) concentración de metacolina necesaria para provocar un descenso del FEV₁ basal del 20% de 8 mg/ml o menor²¹⁻²³. Se definió ataque de ARV como un episodio de exacerbación grave de asma que cursó con insuficiencia respiratoria, o que requirió ventilación mecánica, o que se presentó con una presión arterial de anhídrido carbónico superior a 50 mmHg y/o pH menor de 7,30. Se excluyó a los pacientes alfabetos y a aquellos en los que había dudas en cuanto al diagnóstico de crisis de ARV. El comité ético de los hospitales participantes aprobó el protocolo del estudio y todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado.

Los pacientes del grupo de intervención fueron controlados exclusivamente por 2 especialistas en neumología (uno por cada centro participante) y tratados y seguidos de acuerdo con las recomendaciones terapéuticas y educacionales de la GINA²⁰. Brevemente, todos recibieron información relativa a conceptos generales sobre el asma y su tratamiento, se les instruyó en el uso correcto de los inhaladores y del medidor de flujo máximo, y se les pidió que cumplimentaran un diario con los registros. También se les entrenó para que modificaran su tratamiento, cuando fuera necesario, basándose en los síntomas y en la medición del flujo máximo. Para facilitarles la comprensión, se utilizaron tarjetas con la descripción de la estrategia terapéutica. Se les prescribió tratamiento inhalado según la gravedad clínica del asma siguiendo las recomendaciones de la GINA²⁰, principalmente esteroides inhalados (budesonida, beclometasona o fluticasona) y agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (salmeterol o formoterol). Se realizaron visitas de control cada 3 meses y las imprevistas necesarias en caso de exacerbación o deterioro del asma. El seguimiento medio de estos pacientes fue de 49 meses (valores mínimo y máximo: 4-84 meses) después del episodio de ARV.

En todos los pacientes las variables recogidas antes y después del ataque de ARV fueron las siguientes: *a*) variables clínicas, que incluían gravedad del asma, tratamiento antiastmático y cumplimiento del tratamiento según la opinión del médico; *b*) variables de laboratorio: eosinófilos en sangre periférica (medidos con un contador automático de células), parámetros de función pulmonar —espirometría forzada basal y tras la inhalación de salbutamol²² con el espirómetro Datospir-500 (Sibelmed, Barcelona, España)— y de alergia —pruebas cutáneas para los neumoalérgenos habituales²⁴—; *c*) variables de morbilidad, como el número de episodios de ARV, ingresos hospitalarios y visitas a urgencias debidas al asma, y *d*) evolución de los nuevos ataques de ARV.

Debido a la imposibilidad, por razones éticas, de utilizar un grupo de control prospectivo, se recogieron los datos de la historia de 40 pacientes que requirieron ingreso por una crisis de ARV en otro hospital de tercer nivel (Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, A Coruña, España). Estos pacientes cumplían los criterios de inclusión en el estudio y, en este caso, el seguimiento medio fue de 51 meses (valores mínimo y máximo: 12-90 meses), realizado por diferentes médicos según la práctica clínica habitual, sin que se aplicara ningún plan prospectivo específico de control.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar o porcentaje. Las variables cuantitativas se compararon entre grupos con la prueba de la *t* de Student para muestras no emparejadas, y las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de la χ^2 . Para el análisis de variables dicotómicas también se usaron las curvas de Kaplan-Meier. Se esta-

TABLA I
Comparación de variables demográficas y clínicas, función pulmonar y recuento de eosinófilos en sangre en los grupos de intervención y control

	Grupo de intervención (n = 53)			Grupo control (n = 40)	
	Pre-ARV	Post-ARV	p ^a	Post-ARV	p ^b
Características demográficas					
Edad media (años)		41 ± 15		55 ± 19	< 0,001
Varones		51%		35%	0,1
Características del asma					
Años de evolución		15 ± 9		27 ± 15	< 0,001
Presumible intolerancia a AINE		28%		29%	0,9
Pruebas cutáneas positivas		55%		66%	0,3
Variables analizadas					
Muertes	–	0%	–	15%	0,003
Asma moderada-grave ^c	74%	85%	0,07	85%	0,1
Uso regular de esteroides inhalados	41%	100%	< 0,001	92%	0,04
Dosis de esteroides inhalados (µg/día)	–	1.380 ± 907	–	1.315 ± 623	0,7
Uso regular de esteroides orales	24% 3%	0,04	17%	0,02	
Episodios de ARV (por paciente)	0,4 ± 0,8	0,17 ± 0,61	0,17	1,6 ± 1	< 0,001
Visitas a urgencias (por paciente)	0,9 ± 1,8	0,3 ± 0,6	0,03	0,7 ± 0,9	0,038
Ingresos hospitalarios (por paciente)	3,4 ± 5,1	0,5 ± 1,4	< 0,001	1,46 ± 2,15	0,01
Eosinófilos en sangre (células × 10 ⁹ × l ⁻¹)	390 ± 411	170 ± 139	0,01	291 ± 586	0,2
FEV ₁ (% respecto al de referencia)	68 ± 23	78 ± 23	0,006	74 ± 24	0,5
Incremento del FEV ₁ tras salbutamol (%)	15,8 ± 12,2	12,1 ± 10,7	0,89	18 ± 16	0,03
Presuntos no cumplidores	–	23%	–	51%	0,007
Fumadores	–	9%	–	14%	0,01

Los datos se presentan como media ± desviación estándar o porcentajes.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARV: asma de riesgo vital; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

^aComparación de variables antes y después del episodio de ARV en el grupo de intervención.

^bComparación de variables tras el episodio de ARV entre los grupos de intervención y control. ^cClasificación de la Global Initiative for Asthma (GINA)²⁰.

bleció la significación estadística en un valor de $p < 0,05$. El tratamiento estadístico se realizó con el programa SPSS versión 6.1.2 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

En la tabla I se muestran las características de los pacientes y del asma de los grupos de intervención y de control. En este último la edad y los años de evolución del asma fueron superiores a los del grupo de intervención.

En la tabla I también se detallan los resultados de las variables de morbilidad, función pulmonar y recuento de eosinófilos en sangre periférica antes y después del episodio de ARV en el grupo de intervención, y después del ataque de ARV en el grupo control. En el grupo de intervención no se produjo ningún fallecimiento por asma y sólo 5 pacientes (9%) presentaron un nuevo episodio de ARV, en 3 casos debido a la ingestión inadvertida de antiinflamatorios no esteroideos; 11 pacientes (20%) requirieron nuevo ingreso hospitalario por asma. En cambio, en el grupo control fallecieron 6 pacientes (15%) en un nuevo ataque de asma, 11 (27%) presentaron un nuevo episodio de ARV y 19 (47%) requirieron hospitalización por una exacerbación. Al comparar ambos grupos, el de intervención presentó un número significativamente menor de fallecimientos, de nuevos episodios de ARV, de visitas a urgencias y de ingresos hospitalarios por asma. Dado que el tiempo de seguimiento no fue el mismo en todos los pacientes, para las variables muerte (fig. 1) y nuevos episodios de ARV (fig. 2) se utilizó el análisis de Kaplan-Meier, donde se mantuvieron las diferencias significativas. Asimismo, en el grupo de intervención un número significativamente mayor de pacientes estaba

tratado con esteroides inhalados y presentaban un menor incremento del FEV₁ tras la inhalación de salbutamol. En ambos grupos la mayoría de los pacientes recibió dosis elevadas de esteroides inhalados, pero los del grupo de intervención se identificaron como presuntos mejores cumplidores del tratamiento y el porcentaje de fumadores fue menor que en el grupo control. Comparando con la situación antes de la intervención, los pacientes de este grupo presentaron un descenso estadísticamente significativo del número de visitas a urgencias, del número de ingresos hospitalarios por asma y del recuento de eosinófilos, y un incremento significativo del FEV₁ después del episodio de ARV.

Tras ajustar por edad y función pulmonar el grupo control al de intervención, quedando reducido a 29 pacientes, las observaciones descritas no variaron. En concreto, en el grupo control 4 pacientes (14%) fallecieron, 9 (31%) presentaron nuevos episodios de ARV, 10 (34%) acudieron a urgencias y 14 (48%) precisaron ingreso hospitalario por asma, cifras significativamente más elevadas que las del grupo de intervención.

Discusión

El principal hallazgo de este estudio es que, en los pacientes que sobreviven a un episodio de ARV, el tratamiento del asma de acuerdo con las recomendaciones de la GINA se asocia claramente con una evolución favorable, pues previene nuevos episodios de ARV y reduce tanto la morbilidad como la mortalidad del asma. En los últimos años ha habido una importante proliferación de guías y recomendaciones de expertos, tanto nacionales²⁵ como internacionales²⁰, para el manejo del

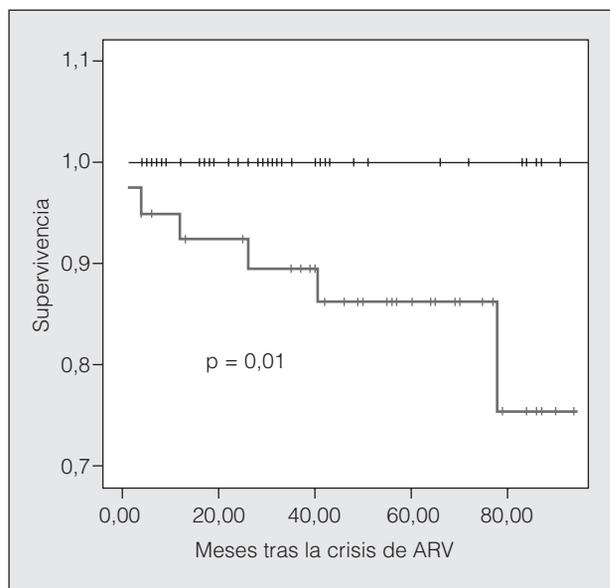


Fig. 1. Comparación de la mortalidad entre los grupos de intervención (en azul) y control (en verde) mediante el análisis de Kaplan-Meier. ARV: asma de riesgo vital.

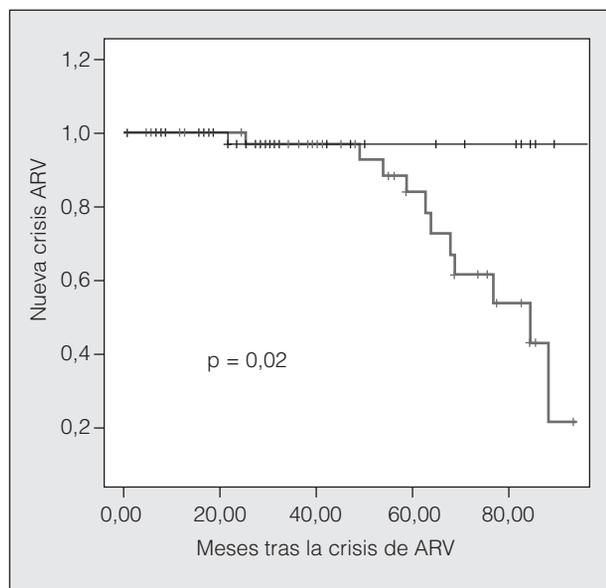


Fig. 2. Comparación entre los grupos de intervención (en azul) y control (en verde) de la variable "nuevas crisis de asma de riesgo vital (ARV)" mediante el análisis de Kaplan-Meier.

asma. Aunque algunos estudios reflejan una elevada morbilidad del asma debido a un seguimiento deficiente de las guías por parte de los médicos²⁶⁻²⁸, pocos estudios han valorado la eficacia de dichas guías. Más concretamente, ninguno ha evaluado la eficacia de las recomendaciones de la GINA para reducir la mortalidad y mejorar la morbilidad a largo plazo de los pacientes que han presentado un episodio de ARV.

Los resultados del grupo de intervención del presente estudio contrastan con los obtenidos por Marquette et al⁷, quienes en un grupo de 145 asmáticos que habían presentado una crisis de ARV constataron que hasta un 60% precisó nuevo ingreso hospitalario por exacerbación grave y un 22% falleció en un nuevo episodio. En el presente estudio, que incluye a un grupo comparable de asmáticos seguidos durante un período de 4 años y tratados de acuerdo con las recomendaciones de la GINA²⁰, sólo un 20% precisó un nuevo ingreso hospitalario por asma y no se registró ningún fallecimiento. Además, en 3 de los 5 pacientes del grupo de intervención que presentaron un nuevo ataque de ARV, éste no se relacionó con un mal control de los síntomas asmáticos, sino con la ingestión de antiinflamatorios no esteroideos. Los resultados del estudio de Marquette et al⁷ son muy similares a los observados en nuestro grupo control, con una elevada prevalencia de muertes (15%), ingresos hospitalarios (47%) y nuevos episodios de ARV (27%). Las discrepancias entre los resultados comunicados por Marquette et al⁷ y los del presente estudio pueden explicarse por posibles diferencias en el enfoque terapéutico y de control de los pacientes asmáticos. Esto apoyaría la hipótesis planteada, esto es, que un adecuado manejo global de la enfermedad influye favorablemente en la evolución del ARV. Esta explicación es también coherente con los datos aportados por Molfino et al¹⁹. En su reducido grupo de 12 pacientes

seguidos durante 18 meses después del episodio de ARV, los 7 que aceptaron participar en un programa de seguimiento estrecho sobrevivieron, mientras que 2 de los 5 no cumplidores fallecieron por una crisis de asma.

Siguiendo la misma línea de razonamiento, el presente estudio pone de manifiesto la gran importancia del adecuado cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes. En ambos grupos se habían prescrito dosis elevadas de esteroides inhalados (aproximadamente 1.300 µg/día), pero sólo el de intervención, con una elevada proporción de pacientes aparentemente cumplidores, presentó cifras bajas de morbilidad y mortalidad. Aunque no se utilizó un método objetivo para establecer el grado de cumplimiento, la diferencia en los resultados observados puede explicarse por una elevada adhesión al tratamiento en el grupo de intervención como resultado de la educación y de las visitas de seguimiento, que incluyeron educación del paciente, planes de acción por escrito, supervisión estrecha con consultas frecuentes y planes de autotratamiento basados en los registros del flujo máximo y/o en los síntomas, de acuerdo con las recomendaciones de la GINA. Estas estrategias han demostrado inducir una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad, así como un mejor cumplimiento del tratamiento²⁹⁻³¹. En un estudio de casos y controles con 89 muertes por asma, Abramson et al³² observaron un 70% de reducción del riesgo de fallecimiento cuando en el seguimiento de los pacientes se incluían planes de acción por escrito para el control de los síntomas del asma.

En consonancia con lo observado por otros autores^{13-16,26-28}, en el presente trabajo se detectaron importantes deficiencias en el manejo del asma antes del episodio de ARV. Sólo el 41% de los pacientes recibía esteroides inhalados antes de la crisis de ARV, mientras que tras el episodio los usaba el 100%. El adecuado tratamiento con esteroides inhalados y el correcto cumpli-

miento del tratamiento no sólo se asociaron a una mejoría clínica de los pacientes, con una menor morbilidad del asma, sino que también supusieron una mejoría de la función pulmonar y una disminución del número de pacientes que precisaron tratamiento continuo con esteroides orales. Estos resultados coinciden con los de Suissa et al³³ y Campbell et al³⁴, que observaron una reducción de la mortalidad por asma asociada al uso de esteroides inhalados. El descenso significativo del número de eosinófilos en sangre periférica, marcador de inflamación en el asma, debe tenerse en cuenta. Es bien conocido que los marcadores de inflamación de la vía aérea en esputo, lavado broncoalveolar o sangre periférica se relacionan con las variables clínicas y de función pulmonar. En este sentido, el adecuado manejo del asma con esteroides inhalados se acompaña de un descenso significativo de eosinófilos en sangre periférica.

En resumen, este estudio de un grupo seleccionado de pacientes que sobrevivieron a una crisis previa de ARV confirma el impacto positivo de un tratamiento basado en las recomendaciones de la GINA, al reducir considerablemente la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Un tratamiento adecuado del asma, en particular con dosis elevadas de esteroides inhalados, acompañado de un estrecho seguimiento de los pacientes, con educación y planes de autotratamiento, contribuye a mejorar la adhesión del paciente y el control de la enfermedad. Ésta es una estrategia eficaz no sólo en los pacientes con asma en general, sino también, y especialmente, en los asmáticos con ARV.

Agradecimiento

A la Dra. Carmen Montero por la ayuda en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza V. Prevención del asma mortal. ¿Cómo identificar al asmático de riesgo? Arch Bronconeumol. 1995;31:433-6.
2. Kallenbach JM, Frankel AH, Lapinsky SE, Thornton AS, Blott JA, Feldman C, et al. Determinants of near fatality in acute severe asthma. Am J Med. 1993;95:265-72.
3. Barr RG, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr, and Multicenter Airway Research Collaboration Investigators. Sudden-onset asthma exacerbations: clinical features, response to therapy, and 2-week follow-up. Eur Respir J. 2000;15:266-73.
4. Kolbe J, Fergusson W, Garrett J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. Thorax. 1998;53:241-7.
5. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma. A population-based study of risk factors. Chest. 2002; 121:1407-13.
6. Dhuper S, Maggiore D, Chung V, Shim C. Profile of near-fatal asthma in an inner-city hospital. Chest. 2003;124:1880-4.
7. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarc JM, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. Am Rev Respir Dis. 1992;146:76-81.
8. Serrano J, Plaza V, Sanchis J. Ingreso en el hospital por asma. Análisis descriptivo y factores pronósticos. Arch Bronconeumol. 1999;35:372-8.
9. Hetzel MR, Clark TJH, Branthwaite MA. Asthma: analysis of sudden deaths and ventilatory arrests in hospital. BMJ. 1997; 1:808-11.
10. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, Lati KM, et al. A comparison of asthma deaths and near-fatal asthma attacks in South Australia. Eur Respir J. 1994;7:490-7.
11. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland D. A case-control study of deaths from asthma. Thorax. 1986;41:833-9.
12. Kravis LP. An analysis of fifteen childhood asthma fatalities. J Allergy Clin Immunol. 1987;80:467-72.
13. Rogado MC, De Diego A, De la Cuadra P, Perpiñá M, Compte L, León M. Crisis asmática en los servicios de urgencias. ¿Se cumplen las normativas? Arch Bronconeumol. 1997;33:179-84.
14. Hartet TV, Windom HH, Peebles RS, Freidhoff LR, Trogias A. Inadequate outpatient medical therapy for patients with asthma admitted to two urban hospitals. Am J Med. 1996;100:386-94.
15. Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:647-55.
16. Dales RE, Schweitzer I, Kerr P, Gougeon L, Rivington R, Draper J. Risk factors for recurrent emergency department visits for asthma. Thorax. 1995;50:520-4.
17. Smith JR, Mildenhall S, Noble M, Mugford M, Shepstone L, Harrison BD. Clinician-assessed poor compliance identifies adults with severe asthma who are at risk of adverse outcomes. J Asthma. 2005;42:437-45.
18. Bellido Casado J, Plaza V, Bardagí S, Cosano J, López Viña A, Martínez Moragón E, et al. ¿Disminuye la incidencia de asma de riesgo vital en España? Arch Bronconeumol. 2006;42:522-5.
19. Molfino NA, Nannini LJ, Rebeck AS, Slutsky AS. The fatality-prone asthmatic patient. Follow-up study after near-fatal attacks. Chest. 1992;101:621-3.
20. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. 1995;95:3659.
21. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis. 1987;136:225-44.
22. Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. Arch Bronconeumol. 1989;256:132-42.
23. Valencia A, Casan P, Díaz M, Perpiñá M, Sebastián MD. Normativa de los tests de provocación bronquial inespecífica. Arch Bronconeumol. 1989;25:132-42.
24. Netherlands Society of Allergology, Committee on Skin Test Standardization. Report on skin test standardization. Clin Allergy. 1988;18:305-10.
25. Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casan Clarà P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Rosselló MA, et al, en calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Arch Bronconeumol. 2003;39 Supl 5:1-42.
26. Walsh LJ, Wong CA, Cooper S, Guhan AR, Pringle M, Tattersfield AE. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. Thorax. 1999;54:296-300.
27. Warman KL, Silver EJ, Stein RE. Asthma symptoms, morbidity and antiinflammatory use in inner-city children. Pediatrics. 2001; 108:277-82.
28. Piecoro LT, Potoski M, Talbert JC, Doherty DE. Asthma prevalence, cost, and adherence with expert guidelines on the utilization of health care services and costs in a state Medicaid population. Health Serv Res. 2001;36:357-71.
29. Windsor RA, Bailey WC, Richards JM Jr, Manzella B, Soong SJ, Brooks M. Evaluation of the efficacy and cost effectiveness of health education methods to increase medication adherence among adults with asthma. Am J Public Health. 1990;80:1519-21.
30. López-Viña A, Del Castillo-Arévalo E. Influence of peak expiratory flow monitoring on an asthma self-management education programme. Respir Med. 2000;94:760-6.
31. López Viña A. Actitudes para fomentar el cumplimiento terapéutico en el asma. Arch Bronconeumol. 2005;41:334-40.
32. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al. Victorian Asthma Mortality Study Group. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:12-8.
33. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med. 2000;343:332-6.
34. Campbell MJ, Cogman GR, Holgate ST, Johnston SL. Age specific trends in asthma mortality in England and Wales, 1983-95: results of an observational study. BMJ. 1997;314:1439-41.
35. Menzier D, Nair A, Hopkinson P, McFarlane L, Lipworth BJ. Differential antiinflammatory effects of a large and small particle size inhaled corticosteroids in asthma. Allergy; 2007;62:661-7.