



Universitat Autònoma
de Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Medicina

TESIS DOCTORAL

**ASMA BRONQUIAL: CARACTERÍSTIQUES CLÍNIQUES, GRAU DE
CONTROL I AGUDITZACIONS**

Memòria presentada per **Teresa Genover i Llimona**
Per accedir al grau de Doctor en la
Facultat de Medicina de la
Universitat Autònoma de Barcelona

Directors de tesis:

Dr. Ferran Morell i Brotad
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

Dr. Xavier Mundet i Tuduri
CAP El Carmel
Institut Català de Salut

Barcelona, Setembre de 2008

El desenvolupament de qualsevol professió implica la investigació, si es vol consolidar i augmentar els coneixements i es pretén contribuir al progrés de la humanitat.

Ferran Morell

A la meva mare, Roser Llimona, per la seva constant dedicació als altres, per tot, i per tant.

A la memòria del meu pare, el Dr Enric Genover, que segur que em pica l'ullet des de Montolivet i em diu ... "carinyo què fas?".

Als meus "ninos" Marta i Fer,
el millor que mai m'ha passat i
la meva gran il·lusió en aquesta vida.

Als meus germans, Enric, Isabel i Oriol,
per les estones compartides i el seu suport
al precisar-ho i per ajudar-me en tot.

AGRAÏMENTS

Al **Dr Ferran Morell**, Cap del Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron vull agrair-li l'haver estat possible treballar amb ell. Una experiència única. Amb ell tot és ordre i treball amb serietat però amb alegria, sempre aprofitant per millorar en tot i encara més. Una gran inquietud pel món social i de la cultura, un gran metge, una boníssima persona i un encant compartir la vida amb ell.

Al **Dr Xavier Mundet**, Director del CAP Carmel, per la seva dedicada tasca en la millora de l'assistència primària i en particular de la Medicina de Família.

A la **Fundació Gol i Gurina** i als companys **metges del Cap San Rafael**, per concedir-me una beca i permetre'm estar temporalment alliberada de la meva tasca al CAP.

A la **Dra Maria Jesús Cruz**, per la seva qualitat científica i professionalitat, empena i dedicació a la recerca, i per l'excel·lent predisposició per ajudar.

A la **Sra Maria Dolores Untoria**, per la seva eficàcia i ajuda rebuda durant el llarg treball de camp d'aquesta tesi.

A les secretàries del Servei de Pneumologia, **Rosa Llòria, Montse Murillo i Maite Valdeolivas**, pel seu inestimable ajut.

Als **membres del Servei de Pneumologia**, pels seus grans coneixements en les malalties respiratòries. Admirables tots. Els vaig robar part del seu espai físic durant un temps. Va ésser una convivència molt enriquidora i agradable.

Als **pacients**, pel seu ajut al progrés de la ciència mèdica, sense la seva col·laboració no hagués pogut fer realitat aquesta feina.

ÍNDEX

Introducció	1 – 5
--------------------------	--------------

Publicacions	6 - 23
---------------------------	---------------

1. Morell F, Genover T, Reyes L, Benaque E, Roger A, Ferrer J.
Monitoring of asthma outpatients after adapting treatment to
meet the international guidelines. Arch Bronconeumol 2007; 43
(1): 29-35.

2. Morell F, Genover T, Muñoz X, Garcia-Aymerich J, Ferrer J,
Cruz MJ. Rate and characteristics of asthma exacerbations: The
ASMAB I study. Arch Bronconeumol 2008; 44 (6): 303-11.

Discussió	24 - 30
------------------------	----------------

Conclusions	31 - 33
--------------------------	----------------

Bibliografia	34 - 36
---------------------------	----------------

Subvencions	37
--------------------------	-----------

INTRODUCCIÓ

L'asma bronquial es una malaltia freqüent¹, amb una prevalença que arriba al 10-13% de la població en els països industrialitzats². L'atenció sanitària a aquesta malaltia ha tingut per força que anar en augment, sobretot si tenim en compte que en els darrers deu anys, en els països de l'est d'Europa, la prevalença s'ha doblat i, a més a més, que un 27% de la població asmàtica ha necessitat ésser atesa per alguna agudització al llarg de l'últim any². Aquesta darrera constatació és, almenys en part, deguda al deficient control clínic que mostra la població asmàtica, tant a Europa³ com als Estats Units⁴. Les aguditzacions asmàtiques (AA) poden ser un epifenomen d'aquest mal control^{5, 6} o bé ésser degudes a l'actuació d'un o varis desencadenants⁷, com els virus o els al·lergens⁸.

És evident doncs, que malgrat el grau de coneixement que avui dia té el metge sobre la malaltia asmàtica⁹ i de la quantitat de classes, conferències, congressos, investigacions, publicacions, treballs divulgatius i informacions, també a través de la indústria farmacèutica, etc., sobre el tema, els pacients no reben un tractament correcte i el grau de control de la malaltia és deficient^{3, 4}. Això comporta un disconfort per al pacient i també un risc, perquè l'asma és una malaltia potencialment mortal i, també una enorme sobrecàrrega econòmica per a la societat^{10, 11}. A més a més, la despesa econòmica augmenta considerablement molt específicament, durant l'atenció sanitària a les aguditzacions¹².

És per aquests motius que vàrem decidir estudiar la situació al nostre entorn, per tal que posteriorment, o ja a hores d'ara, es puguin proposar i aplicar unes conductes i mesures clíniques que permetin millorar el nivell de control que actualment tenen els pacients asmàtics.

PRIMER ESTUDI: Monitoring of asthma outpatients after adapting treatment to meet international guidelines (ASMACAP I).

Així doncs, en primer lloc, ens va interessar saber les característiques socio-demogràfiques i clíniques dels pacients atesos en els nostres Centres d'Atenció Primària (CAP). Quant a la clínica, vàrem voler en especial conèixer quin grau d'educació, per l'automaneig de la seva malaltia, rebien els pacient del seu metge; de la mateixa manera, també conèixer quin era el grau de gravetat de la malaltia; quin tractament rebien segons la seva gravetat i el grau de control en què es trobava la seva malaltia. Aquest darrer punt, el vàrem obtenir preguntant el nombre de visites de cada pacient al seu metge i les aguditzacions de la malaltia que eren assistides en el mateix CAP i en els altres Serveis d'Urgències Hospitalàries i Domiciliàries.

En quant a l'actuació clínica, en aquest estudi, en la primera visita es va proporcionar als pacients una educació de la malaltia i es va adequar el tractament seguint les recomanacions de les guies internacionals⁹, tot únicament en 5 minuts, que és el temps que el metge de família pot disposar per a cada pacient. Aquesta educació es va proporcionar mitjançant un llibret anomenat *Diaryflow*® FUCAP (fucap@pneumo.e.telefonica.net) que permet una ràpida explicació del que és l'asma, i facilita l'explicació sobre el tractament a seguir i conté un llistat de les substàncies que ha d'evitar estar-hi exposat. En la visita posterior, es va comprovar de bell nou el resultat d'aquestes mesures efectuades al comprovar el grau de control de la malaltia. Aquest és l'estudi que presentem en primer lloc titulat: *"Monitoring of asthma outpatients after adapting treatment to meet international guidelines (ASMACAP I)"*.

La justificació d'aquest estudi queda ben establerta en els diferents estudis que s'han efectuat arreu i que estan resumits en una revisió Cochrane¹³, en la qual es conclou que portar a terme l'educació del pacient asmàtic i proporcionar-li un pla de control escrit, entre d'altres millores, redueix la taxa d'hospitalització. A més a més, hom sap que un pla d'educació i la millora del control de la malaltia també redueix en un 70% la mortalitat per asma¹⁴. En el present estudi es tractava de poder demostrar aquesta millora del control però, de manera original, després d'una actuació mèdica molt curta.

SEGON ESTUDI: Rate and characteristics of asthma exacerbations: The ASMAB I study.

Com hem esmentat abans, les aguditzacions asmàtiques són molt freqüents² i, en gran part, són conseqüència d'un mal control de la malaltia^{5, 6}. Per un altre costat, també poden ésser degudes a l'actuació d'algun agent desencadenant⁷, com per exemple, l'exposició a virus o a alguns al·lergens⁸.

L'estudi de totes les aguditzacions asmàtiques d'una determinada zona comportaria la implicació de molts metges de família, amb una logística i una quantitat de feina que, en el nostre país, amb el poc temps que es té per a cada visita, fa inviable. Seria molt difícil el poder dur a terme un estudi rigorós que pogués comptar, entre d'altres fortaleeses, amb una estricta recollida de les exploracions i una estricta credibilitat diagnòstica. Per aquest motiu vàrem optar, com a mostra representativa del total de les aguditzacions, per estudiar exclusivament les aguditzacions ateses en els serveis hospitalaris de l'àrea però també en el servei d'emergències domiciliaries, el SEM (061).

Segons el nostre coneixement, aquest és el primer estudi d'arreu del món, dirigit a conèixer la taxa d'aguditzacions asmàtiques ateses en aquests dos serveis d'urgències, el domiciliari i l'hospitalari. El nostre objectiu era conèixer la taxa actual d'aguditzacions, per tal que en estudis comparatius o de seguiment, pogués servir com a mesura comparativa del grau de control que tenen els pacients asmàtics d'una determinada zona. De la mateixa manera, si coneixem la taxa habitual diària d'aguditzacions, un augment desproporcionat de la incidència podrà servir per donar l'alerta i en conseqüència per recomanar una investigació per tal d'esbrinar si hi ha algun factor desencadenant present en aquell moment en el medi ambient de la nostra ciutat.

En aquest estudi, volíem també conèixer les característiques clíniques dels pacients que acudeixen als Serveis d'Urgències de la nostra ciutat, des de les característiques demogràfiques, fins a l'hàbit tabàquic, tipus d'inici de les crisis i lloc on es varen iniciar, tractament de base que efectuaven els pacients i la medicació que varen afegir a l'iniciar la crisi; també qualificar la gravetat de l'agudització, el tractament realitzat al Servei d'Urgències,

el percentatge de pacients que han hagut d'ingressar, el tractament recomanat a l'alta, i la taxa de reingrés després de ser donats d'alta. Als 15 dies de l'alta del Servei d'Urgències, es va citar els pacients per sotmetre'ls a una nova entrevista, amb la finalitat de valorar el compliment del tractament indicat i valorar el seu estat clínic i grau de control de la malaltia.

A causa de l'antecedent de les epidèmies d'asma en la nostra ciutat en els anys 80 a conseqüència de les descàrregues del gra de soja al port, durant tot el període del present estudi es va determinar diàriament el nivell ambiental d'antigen de soja i en el sèrum dels pacients atesos el nivell d'IgE específica enfront de l'antigen de soja.

Així doncs, aquests dos estudis que hem efectuat, serviran per una banda, per saber la realitat de l'atenció, tractament i control dels pacients asmàtics atesos en els CAPs, a més a més de conèixer les característiques demogràfiques i clíniques d'aquesta població. En segon lloc, serviran de base comparativa quan es realitzin altres estudis amb la mateixa sistemàtica després que, en base als coneixements actuals, s'hagin implantat mesures per millorar l'atenció i el control d'aquesta costosa malaltia. L'estudi de l'atenció de les aguditzacions en els serveis d'urgències serviran, a part de conèixer la realitat en un moment puntual, per poder igualment comparar aquestes dades amb les obtingudes en estudis posteriors.

És molt probable que, atesa la intensa immigració que Catalunya experimenta darrerament, aquest factor tingui en el futur una marcada repercussió en les dades que estudiem en aquests dos treballs.

Al tractar-se de dos estudis gairebé totalment observacionals, les dades que hauran generat, ens han de servir de base per dissenyar estudis posteriors que confirmen les dades, o com és d'esperar, comprovin una millora de les dades de control d'aquesta freqüent malaltia.

PUBLICACIONES

**Monitoring of asthma outpatients after adapting treatment to
meet the international guidelines**

Morell F, Genover T, Reyes L, Benaque E, Roger A, Ferrer J.

Arch Bronconeumol 2007;43 (1): 29-35

**Rate and characteristics of asthma exacerbations:
The ASMAB I study**

Morell F, Genover T, Muñoz X, García-Aymerich J, Ferrer J, Cruz MJ.

Arch Bronconeumol 2008;44 (6): 303-11

DISCUSSIÓ

Amb aquests dos estudis que hem portat a terme, hem volgut conèixer com eren visitats i tractats els pacients asmàtics en el nostre medi i la incidència de visites als Serveis d'Urgències Hospitalàries i Domiciliaris, ambdues observacions analitzades de manera sistemàtica per primera vegada, així com també hem estudiat les seves característiques clíniques.

PRIMER ESTUDI: *Monitoring of asthma outpatients after adapting treatment to meet international guidelines (ASMACAP I).*

Una de les característiques de la medicina pública arreu del món és el poc temps de què disposa el metge per atendre els seus pacients. En el control de la malaltia asmàtica, a aquesta particularitat s'hi afegeix, per una banda, la dificultat que representa l'explicació per part del metge del que és la seva malaltia i, per l'altra, la dificultat que demostren els pacients en el compliment de la medicació inhalada (i oral). En aquest estudi, a part de saber les característiques sociodemogràfiques i clínicoassistencials dels pacients atesos en la nostra àrea, hem volgut conèixer si aquests pacients venien essent tractats segons les recomanacions de les guies internacionals. També hem investigat si, amb una breu explicació sobre el que és la malaltia asmàtica i instituint el tractament adequat, si és que no el feien bé, podríem aconseguir que el pacient millorés el control de la seva malaltia.

Quan a les característiques dels pacients que es visiten als Centres d'Atenció Primària de la nostra àrea del voltant de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, coneguda com SAP Muntanya, destaca que un 70% són dones, fet que és conegut a l'estudiar les poblacions afectades d'asma en l'edat adulta¹⁵; també, que la majoria (70%) són asmàtics amb un grau de gravetat lleu, ja sigui lleu intermitent o lleu persistent; un 23% són de grau moderat i únicament un 4% es podent qualificar com greus. Aquestes xifres són més benignes que les que s'han comprovat a Anglaterra, França i Suècia, per exemple, a on, el percentatge d'asmàtics de grau lleuger és del 64%, un 18% son de grau moderat i també un 18% son greus¹⁶.

Quan al tractament que rebien, podem veure a la taula III, que era força diferent al que recomanen les guies, que és el que en la mateixa visita varen instituir els metges investigadors d'aquest estudi. En especial, es va haver d'augmentar molt el nombre de pacients que precisaven tractament amb corticosteroides inhalats i β 2 agonistes de llarga durada. La instauració d'aquest tractament recomanat, es va fer mitjançant les combinacions que hi ha al mercat compostes per aquests dos fàrmacs. També és digne d'esment el nombre de pacients que varen ésser tractats amb fàrmacs modificadors dels leucotriens, que va arribar a ésser del 25%. Les diferències, en els fàrmacs que prenien els pacients, tenint en compte exclusivament els 110 pacients que varen acudir a les 2 visites, la d'entrada i la dels 4 mesos després, són significatives per aquests tres fàrmacs esmentats i també pels corticosteroides orals. És a dir, que els pacients varen mantenir durant els 4 mesos la medicació que se'ls havia prescrit durant la primera visita. Aquesta fidelitat al tractament prescrit, és precisament el que es volia aconseguir amb la curta primera visita explicativa, a on a més a més de l'explicació sobre la malaltia, es recomanen els fàrmacs aconsellats per les guies internacionals.

Es pot assumir que almenys en part, va ésser conseqüència d'aquesta millora en el compliment de les medicacions correctes, que el grau de control de la malaltia d'aquests pacients va millorar. En tot cas, amb l'explicació que el metge va fer en 5 minuts mitjançant el llibre *Diaryflow*®, assumim que també es va contribuir de manera positiva en la millora del compliment de la medicació. En qualsevol cas i, després de l'actuació clínica, tal com es mostra en la taula IV, tots els paràmetres de grau de control estudiats varen millorar, així com també va disminuir el grau de gravetat de l'asma d'aquests pacients.

Malgrat que es coneix que una intervenció clínica que comporta un autocontrol dels símptomes o del *peak expiratory flow*, conjuntament amb un pla d'acció a seguir en cas d'agudització milloren el control dels pacients asmàtics¹³, no s'havia estudiat l'efectivitat d'una intervenció curta, en 5 minuts, seguint un llibre *ad hoc* dirigit a facilitar l'educació i el seguiment del tractament per part del pacient asmàtic. Si els resultats d'aquest estudi es confirmen en d'altres estudis, i en particular en un estudi multicèntric realitzat amb un nombre més gran de pacients, es podrà concloure que una actuació curta per part d'un clínic expert, serveix per millorar el

control del pacient afectat d'asma bronquial. Proposem que, en el sistema sanitari, aquesta actuació o una altra de similars característiques, podria instituir-se com a una acció periòdica amb la finalitat de millorar i/o mantenir un òptim grau de control dels pacients asmàtics.

SEGON ESTUDI: Rate and characteristics of asthma exacerbations: The ASMAB I study

L'estudi tenia per objectiu descriure la incidència d'episodis aguts atesos als Serveis d'Urgències Hospitalàries i Domiciliàries i, a més a més, conèixer les seves característiques clíniques.

Quan al primer objectiu es va poder demostrar que la taxa d'aguditzacions asmàtiques va ésser de 0.5 episodis al dia per a cada 10^5 habitants (o el que és el mateix 1 per 200.000 habitants i dia). Aquesta xifra obtinguda a partir de les 6.4 aguditzacions al dia, comprovades com a mitjana, en el total de 69 dies estudiats, és molt similar a la mitjana obtinguda al llarg de tot aquell any 2002, que va ésser de 6.3 episodis d'agudització al dia. Aquesta xifra referida exclusivament a les Urgències ateses als Serveis d'Urgències Hospitalàries, és de 4.7/dia, i és molt similar a la de 4.2/dia obtinguda en l'estudi prospectiu efectuat en els anys 1988-1989 durant els dies que no hi havia epidèmia per descàrrega de pols de soja al port de la ciutat¹⁷. Com que la prevalença d'asma s'ha doblat en els últims 10 anys, hem de concloure que els pacients en l'actualitat presenten menys aguditzacions. Per tant, sembla que podem dir que en l'actualitat els pacients amb asma estan més ben controlats que aleshores. És possible que aquest fet sigui degut, per una banda, a la millora en la prescripció o en el compliment del tractament (corticosteroides inhalats) que realitzen els propis pacients, i per l'altra, a que estan més ben educats en la seva malaltia, en especial, per efectuar medicació de rescat amb broncodilatadors o corticosteroides orals quan experimenten una exacerbació.

Sigui com sigui, pensem que l'estudi de la incidència d'aguditzacions, efectuat en anys posteriors, pot ser un marcador del grau de control que mostren els pacients asmàtics d'una determinada àrea.

Cal esmentar com a limitació de l'estudi que, només vàrem estudiar una franja de les aguditzacions: aquelles ateses pel Serveis d'Urgències Hospitalàries i Domiciliàries. No vàrem estudiar les aguditzacions ateses per al propi metge de família o pels Serveis d'Urgències dels propis Centres d'Assistència Primària. En efecte, tal com vàrem poder comprovar en el primer

estudi d'aquesta tesi (ASMACAP I), les aguditzacions ateses als CAPs constitueixen la majoria (un 32%), per un 10% que acudeixen als Serveis d'Urgències Hospitalàries i un 5% que havien estat atesos en els Serveis d'Urgències Domiciliàries.

Quan a les característiques clíniques, destacarem que la taxa d'ingressos a la planta d'hospitalització és de 0.2 asmàtics/10⁵ habitants (el 38% dels que son atesos als Serveis d'Urgències Hospitalàries), xifra més elevada que en la ciutat de Chicago¹⁸ que es de 0.08 pac/10⁵. Per contra, a França s'ingressen el 54% dels pacients que acudeixen al Serveis d'Urgències de l'Hospital¹⁹. És possible que la carestia que per als pacients origina un ingrés en un hospital americà, condicioni el fet d'evitar el màxim la hospitalització, mentre que a França, una efectiva xarxa de medicina primària pugui condicionar que moltes aguditzacions siguin ateses pel propi metge, (que cobra per acta mèdic) i, per tant, les que acaben sent trameses als Serveis d'Urgències siguin les més greus, és a dir, les més proclius a ésser ingressades.

Una aportació també original del present estudi, és la demostració que els pacients ingressen més quan més elevat és el grau de gravetat en la qualificació de la malaltia efectuada a Urgències. Aquest fet avala els criteris utilitzats a l'hora d'efectuar aquesta classificació.

No insistirem en la discussió d'aquelles dades ja comentades en la publicació, i que no són novedoses: predomini de sexe femení, la gran quantitat que són fumadors (31%), la baixa taxa de pacients que prenen corticosteroides inhalats com a tractament de base (31%), i els pocs pacients, que durant les 12 hores abans d'anar a Urgències s'han autoadministrat corticosteroides orals, tal com recomanen les guies per tal de poder reduir el nombre d'admissions en l'hospital²⁰.

La taxa de readmissions, que va ser del 10%, és menor que la descrita en altres estudis²¹, que és del 12-26%. Interessantment els que després de l'alta varen ésser admesos, des del Servei d'Urgències se'ls havia prescrit menys bromur d'ipratropi i menys antibiòtics que a aquells que no varen ser readmesos. Aquesta comprovació haurà d'ésser estudiada en el futur de manera randomitzada, ja que en el present estudi no es va fer d'aquesta manera i, per tant, és possible

que la diferència sigui deguda al fet que els pacients siguin diferents, per exemple, que siguin més o menys greus els que se'ls prescriu o no els fàrmacs o que siguin portadors o no d'una infecció bronquial aquells als quals se'ls has prescrit o no antibiòtics.

Per últim, la comprovació que els nivells mediambientals d'antigen de soja en el port (que es dosifiquen diàriament en el laboratori de Recerca de Pneumologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron) siguin baixos, és un dada que corrobora que les mesures que es varen posar en marxa per tal d'evitar el pas d'aquesta pols a l'atmosfera durant les maniobres de descàrrega i transformació, estan sent efectives. Ens hem, doncs, de felicitar com a ciutadans de Barcelona, ja que a l'investigar si hi hauria diferències en la taxa d'ingressos segons els diferents nivells (augment) de soja a l'atmosfera, va constituir un dels objectius al projectar aquest estudi. El no haver pogut comprovar diferències, demostra que els nivells de soja en la nostra atmosfera són sempre baixos i per tant que la descàrrega i transformació estan ben controlats al no produir-se escapaments significatius d'antigen de soja en l'atmosfera de la nostra ciutat.

CONCLUSIONS ---

Estudi ASMACAP I

- 1.) Com a característiques clíniques, la gran majoria, el 75% dels pacients asmàtics atesos en els nostres CAPS són asmàtics de grau lleu, un 23% moderat i un 4% greu. Un 70% són dones i un 63% son atòpics.
- 2.) El grau de control de la malaltia, així com l'educació que reben els pacients en el CAP sobre la seva malaltia, són subòptims.
- 3.) El tractament que reben els pacients no està ben adaptat a les normatives internacionals i el seu compliment és deficient.
- 4.) En adaptar el tractament a les recomanacions, i després d'haver rebut una educació durant 5 minuts sobre la seva malaltia, el grau de control de l'asma ponderat als 4 mesos, havia millorat de manera significativa.

Estudi ASMAB I

- 1.) La taxa diària d'aguditzacions asmàtiques ateses pels serveis d'urgències domiciliàries i hospitalàries és d'una agudització per a cada 200.000 habitants.
- 2.) La taxa d'ingrés diària és d'un pacient asmàtic ingressat per a cada milió d'habitants.
- 3.) Un alt percentatge (19%) són aguditzacions greus i/o de risc vital.
- 4.) El inici de l'exacerbació és agut en el 24% o sobtat en el 5% de les aguditzacions.
- 5.) Un alt percentatge dels pacients atesos són fumadors, essent el percentatge similar al de la població general.

- 6.) El tractament de base amb corticosteroides inhalats (31%) és molt baix.

- 7.) Únicament un 12% ha afegit corticosteroides orals abans d'arribar al servei d'urgències.

- 8.) La taxa de reingressos és del 10%. A aquests pacients reingressats, a l'alta se'ls havia prescrit menys antibiòtics i menys bromur d'ipratropi.

BIBLIOGRAFIA

1. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks and use asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J.* 1996;9:687-95.
2. Asthma Burden. European Lung White Book. *European Respiratory Society Journals* 2003:16-25.
3. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16:802-7.
4. Adams RS, Fuhlbrigge A, Guilbert T. Inadequate use of asthma medication in the United States: Results of the Asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:58-64.
5. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:544-8.
6. Rees J. Asthma control in adults. *BMJ.* 2006;332:767-71.
7. Lemanske RF, Busse WW. Asthma: Factors underlying inception, exacerbation, and disease progression. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:S456-61.
8. Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses and asthma exacerbations. *Proc Am Thor Soc.* 2004;1:99-104.
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. NIH publication 1995;02-3659. Update of Executive Committee in 2002. Disponible a: www.ginasthma.com. pág. 115.
10. The burden of asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2006. Disponible a: www.ginasthma.com. pág. 3.
11. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J.* 1998;12:1322-6.
12. Borderías L, Zabaleta M, Riesco JA, Pellicer C, Hernández JR, Carrillo T, Lumbreras G. Coste y manejo de una crisis asmática en el ámbito hospitalario en nuestro medio (estudio COAX en servicios hospitalarios). *Arch Bronconeumol* 2005;41:313-21.

13. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. En: Cochrane Library, Issue 2, 2002.
14. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al, and 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.
15. The burden of asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2006. www.ginasthma.com. pág. 5.
16. European Lung White Book. European Respiratory Society. 2003. pág. 20. Disponible a: admin@ersj.org.uk.
17. Antó JM, Sunyer R, Reed CE, Sabrià J, Martínez F, Morell F, et al. Preventing asthma epidemics due to soybean by dust-control measures. *N Engl J Med*. 1993;329:1760-3.
18. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, Pollack CV, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma.
19. Salmeron S, Liard R, Alkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet* 2001;358:629.35.
20. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford, update software, 2003;21.

SUBVENCIONS

La present tesis doctoral ha estat parcialment subvencionada per les següents beques:

- Beca FIS 01/1386: Niveles atmosféricos puntuales de soja en la ciudad de Barcelona y su relación con los episodios de asma en individuos sensibilizados.
- Beca Jordi Gol i Gorina. Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol.
- Beca FUCAP-Astra 1997 per a l'estudi "Característiques clíniques, farmacològiques i ocupacionals dels pacients asmàtics atesos en assistència primària i la seva reavaluació després d'una actuació clínica mínima encaminada a millorar el seu control i adherència a la medicació".
- Red Respira (Instituto Carlos III. Fis RTYC-CO3/11)-SEPAR.
- Centros de Investigación Biomédica en Red. CIBER Enfermedades Respiratorias (Ciberes).