



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA

www.archbronconeumol.org



El asma en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA: revisión de las publicaciones de 2009

Carlos Melero-Moreno ^a, Antolín López-Viña ^b y Vicente Plaza ^c

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Asma
Manejo del asma
Publicación científica

En el último año (de diciembre de 2008 a noviembre de 2009) se han publicado en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA 16 artículos sobre asma (tabla 1), 9 de los cuales son Originales, lo que supone el 17,6% de los originales que se publicaron en el mismo período.

Afortunadamente, no parece confirmarse la tendencia a una disminución del interés sobre el asma de los neumólogos como se temía hace unos años¹; por el contrario, parece que la investigación se incrementa. En este trabajo se revisan todos los artículos que aparecieron en esta revista en el período mencionado.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Asthma in the ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA: A Review of Publications in the Year 2009

ABSTRACT

Keywords:

Asthma
Asthma management
Scientific publication

A total of 16 articles (Table 1), were published in the ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA in the past year (December 2008 to November 2009), 9 of which were Originals, which was 17.6% of the originals published in that period.

Fortunately, the tendency of a decreasing interest in asthma by pneumologists does not seem to have materialised as was feared a few years ago¹, on the contrary it seems that research is increasing. All articles that appeared in the journal during the period mentioned are reviewed.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

En enero de 2009 se publica la Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)² *Guía del asma en condiciones ambientales extremas*, redactada por sólo 2 autores, los doctores Drobnic y Borderías, conocidos expertos en asma y medicina del deporte. Se trata de una guía muy oportuna, ya que actualmente la mayoría de los individuos con asma controlan su enfermedad y pueden hacer la misma vida que los pacientes que no la tienen, y esto puede incluir la práctica de las actividades a la que se refiere la normativa. Los autores hacen una revisión de toda la evidencia disponible, incluida la opinión de expertos en la materia. Además, en su análisis incluyen lo que estipula la legislación española para la práctica de determinadas actividades cuando se tiene asma.

A partir de estos puntos, la normativa hace recomendaciones para la prevención y el tratamiento del asma durante el ejercicio de aficionados y deportistas de elite, las actividades en la montaña a diferentes altitudes, deportes de invierno, en ambientes naturales espe-

ciales (trópicos, desiertos, etc.), en catástrofes naturales como los incendios, en ambientes contaminados, durante estancias en lugares aislados, en la práctica de actividades subacuáticas y, también, en viajes en avión y vuelo sin motor.

Quizá la recomendación general más importante y común a todas las actividades sea la necesidad de que el paciente con asma tenga la enfermedad bien controlada y, por lo tanto, debe hacer una revisión médica previa a la realización de cualquiera de estas actividades extremas. También se señala la importancia de llevar siempre la medicación que se pueda necesitar y que el asmático tenga un plan de acción por escrito en caso de deterioro de la enfermedad.

En este mismo capítulo de Guías, Plaza et al³ exponen las "luces y las sombras" de las guías de práctica clínica (GPC) en un artículo publicado en el suplemento 1 de 2009 de la revista ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA. Por un lado, se cuestiona la eficacia de las GPC, fundamentalmente por el escaso seguimiento de éstas por parte de los médicos. En un estudio⁴ realizado en España en el que participaron 1.066 profesionales sanitarios, se constató que la mayoría de ellos conocían la *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA) e incluso la consideraban útil, pero que sólo una minoría seguía sus recomendaciones.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: plaza@santpau.cat (V. Plaza).

Se sabe que en la práctica clínica el porcentaje de pacientes con asma bien controlada es escaso y que el uso de los glucocorticoides inhalados no está lo suficientemente extendido. Por otro lado, los autores destacan que hay datos que demuestran que la morbilidad y el uso de recursos por parte de los pacientes con asma han mejorado mucho en las últimas décadas. En un estudio, Rodríguez-Trigo et al⁵ constatan que cuando se siguen las recomendaciones básicas, mejora el control de la enfermedad, incluso en pacientes con crisis de riesgo vital previa.

En otro estudio multicéntrico español⁶, se demuestra la disminución de los ingresos por asma en las unidades de cuidados intensivos en los últimos años, probablemente, al menos en parte, al seguimiento de las recomendaciones de las GPC.

Dentro de las sombras, hacen una comparación de las recomendaciones sobre diagnóstico, clasificación y tratamiento de las principales guías nacionales e internacionales: British Guideline on the Management of Asthma, The Global Initiative for Asthma, National Asthma Education and Prevention Program guidelines, GEMA 2003 y la Guía de la Asociación Latinoamericana del Tórax y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (ALERTA). Los autores observan una serie de diferencias que, aunque probablemente no sean fundamentales, crean confusión y no contribuyen a generalizar las recomendaciones de los profesionales médicos. Para reducir este efecto, se ha propuesto una iniciativa internacional para la elaboración de las GPC en enfermedades respiratorias prevalentes⁷.

En enero de 2009, Blanco-Aparicio et al⁸ publicaron un trabajo sobre la adaptación al español de un cuestionario de calidad de vida para asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el Airways Questionnaire 20 (AQ20), con versión original en inglés⁹. El AQ20 es un instrumento diseñado para su uso en la práctica clínica, por lo que es breve y sencillo.

Mediante el método de traducción-retraducción, se realiza la adaptación al español y se efectúa un estudio piloto con 15 pacientes con asma y 15 con EPOC. Se comprueba que la versión española del AQ20 tenía una elevada consistencia interna.

Sobre este mismo tema de cuestionarios de calidad de vida, se publicó un artículo de Zaragoza y Lugli-Rivero¹⁰ en el número de febrero de la revista. A partir de 2 cuestionarios conocidos de calidad de vida, el Saint George y el SF-36, y añadiendo nuevos ítems, los autores construyen un nuevo instrumento para medir la calidad de vida en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas: el CV-PERC. Los autores justifican el diseño de este nuevo cuestionario, basado en las limitaciones que tienen los ya existentes, por la falta de tratamiento de todos los aspectos que influyen en la calidad de vida.

El cuestionario definitivo contiene 50 ítems. Para analizar la fiabilidad y la validez, lo aplican a 255 pacientes con asma y EPOC. Encuentran una estructura factorial de 7 dimensiones (función física, función sexual, función laboral, percepción de salud y bienestar, función psicosocial, función cognitiva y función social), y obtienen una consistencia interna de cada dimensión y de la escala total superior a 0,67.

Con estos datos, el CV-PERC parece un instrumento completo, válido y fiable para medir calidad de vida en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, aunque probablemente poco útil para su uso en la práctica clínica por el tiempo que consume su aplicación, sus autores estiman que es de unos 20 min.

En un trabajo original, Sánchez-Bahillo et al¹¹ se plantean analizar la evolución de las tasas de mortalidad por asma en España entre 1960 y 2005 en el total de la población y en el grupo de edad entre 5 y 34 años, donde puede ser más real, dado que en este rango etario los errores diagnósticos probablemente puedan ser menores. Los datos necesarios para los cálculos se recogen del Instituto Nacional de Estadística (INE) y de la base de datos Salud de INEbase, que se encuentra disponible en la página web de dicho instituto (www.ine.es). En cada caso se obtuvieron los valores totales, por grupo de edad y sexo. A partir de estos datos, se calcularon las tasas brutas de mortalidad por asma por 100.000 habitantes.

Tabla 1

Tipo de publicaciones sobre asma

Tipo de artículo	Número de publicaciones
Originales	9
Normativas	1
Técnicas y procedimientos	1
Cartas	1
Editoriales	2
Artículos especiales	1
Artículos en suplementos	1
Total	16

Los resultados reflejan que la tasa de mortalidad por asma para todas las edades ha disminuido en el período analizado; en 1960 era del 9,36 y en el 2005 de 2,22, con una reducción mayor en varones (12,26 a 0,96) que en mujeres (6,58 a 3,44). En el grupo entre 5 y 34 años, la tasa de mortalidad para ambos sexos osciló entre 0,4 y 0,1, con una gran variabilidad durante los años analizados. Las tasas de España son similares a las de otros países de nuestro entorno, con la misma variabilidad para el grupo comprendido entre 5 y 34 años. Evidentemente, estos resultados tienen algunas limitaciones para su interpretación como consecuencia de cambios producidos en la codificación de enfermedades (CIE), y la fiabilidad de lo expresado en los certificados de defunción.

Esta disminución de la mortalidad no se correlaciona con la prevalencia. Se sabe que en los países occidentales, incluida España¹², la prevalencia del asma aumentó en el mismo período. Probablemente, el incremento de la prevalencia esté en relación con el desarrollo industrial, mientras la mortalidad sea un reflejo de un mejor cuidado de los pacientes.

En la sección de Técnicas y procedimientos, Fortuna et al¹³ publican un artículo cuyo objetivo era obtener valores de referencia en individuos sanos de la concentración del óxido nítrico alveolar (C_{ANO}). Describen además los procedimientos utilizados para su determinación. Utilizan la técnica de espiración a múltiples flujos y, para el cálculo matemático, las fórmulas de Tsoukias y George¹⁴ y Silkoff et al¹⁵. Seleccionaron a 36 voluntarios sanos no fumadores, sin antecedentes de atopia y con espirometría dentro del margen de referencia.

El valor medio de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) fue de 15 ± 6 ppb (rango: 5,5-27 ppb), y el de C_{ANO} de $3,04 \pm 1,30$ ppb (rango: 1,45-6,31 ppb). No encontraron correlación significativa entre FE_{NO} y C_{ANO} en este grupo de individuos.

Disponer de una herramienta que determine la inflamación en la vía aérea más periférica puede ser de gran utilidad para el seguimiento y el tratamiento en algunos tipos de asma refractaria.

En mayo de 2009, Perpiñá Tordera et al¹⁶ publicaron un estudio de validación en España de 2 instrumentos, con versión original en inglés, para medir las creencias sobre la salud y los medicamentos en la población asmática española. Se trata del Health Beliefs Questionnaire¹⁷ y el Beliefs about medicines questionnaire¹⁸, ambos autoadministrados.

Inicialmente, se sometieron los cuestionarios a un doble proceso de traducción para elaborar la versión en español. Posteriormente, 126 pacientes con asma que acudieron a la consulta externa de neumología rellenaron los cuestionarios.

El Cuestionario de Creencias sobre la Salud (CCS) tiene 19 ítems divididos en 6 dominios (actitud, barreras, frustración, preocupación por la salud, beneficios para la salud y gravedad percibida). El Cuestionario de Creencias sobre los Medicamentos (CCM) tiene 18 ítems en 2 subescalas (genérica y específica); la subescala genérica está constituida por 8 ítems agrupados en 2 dominios (abuso y daño), y la específica por 10 ítems agrupados en otros 2 dominios (necesidad y preocupación).

El estudio de validez de contenido que realizan los autores del CCS no reproducía la estructura de 6 dominios propuesta por los au-

tores de la versión original, manteniendo solamente 4 factores interpretables (falta de confianza, confianza en el médico, preocupación por la salud, actitudes pesimistas sobre la enfermedad y creencias en el destino y/o azar), por lo que los investigadores españoles analizan un nuevo diseño con sólo estos 4 factores y que denominan CCS-reformulado.

El CCM presenta una buena consistencia interna y su estructura y composición se ajusta a la propuesta de los autores de la versión original. Los autores concluyen que el CCS-reformulado y el CCM rasteo con razonable confianza una serie de actitudes y creencias de los pacientes con asma respecto a su enfermedad.

El enorme interés de este estudio deriva de la necesidad de disponer de instrumentos para conocer aspectos de mucha influencia en el cumplimiento terapéutico, que servirán para incidir individualmente en estos aspectos dentro de las estrategias educativas en asma.

El estudio ISAAC¹⁹ en España en fase III demostró importantes diferencias en la distribución geográfica de la prevalencia del asma y rinitis alérgica. Una de las hipótesis planteadas fue que las diferencias podían tener relación con los contaminantes del aire de los respectivos lugares. Arnedo-Pena et al²⁰ realizan un estudio transversal de base poblacional. Participaron 7 centros y 20.455 escolares de 6 y 7 años de edad. Los datos sobre contaminantes fueron recogidos de los sistemas de detección de las agencias del medio ambiente de las respectivas comunidades autónomas, y las variables de resultados (síntomas recientes de asma, rinitis alergia y eccema atópico) se recogieron del cuestionario ISAAC. Además de este cuestionario, los padres cumplimentaron un cuestionario ambiental, sobre factores de riesgo, desarrollado por el centro ISAAC de Nueva Zelanda.

La concentración media anual (CMA) de dióxido de azufre (SO₂) se asoció de forma significativa con una incidencia mayor de asma grave reciente, rinitis y rinoconjuntivitis; la CMA de monóxido de carbono (CO) se asoció con una prevalencia mayor de rinitis, rinoconjuntivitis y eccema atópico; la CMA de dióxido de nitrógeno (NO₂) y del total de partículas en suspensión presentaron asociaciones inversas con la prevalencia de tos seca nocturna.

En una carta al director, Pacheco²¹ hace una reflexión sobre el mito del control planteado desde el punto de vista de las GPC y la realidad reflejada en varios estudios^{22,23}. En ella expone unas indicaciones que podrían mejorar el control real: una mayor puntualización de las dosis de esteroides que deben aplicarse en cada caso, y precisar los factores que puedan interferir con la acción antiinflamatoria, como el tabaquismo.

En septiembre del 2009, Fraga-Iriso et al²⁴, del grupo del Dr. Ramos-Barbón, publicaron un estudio de investigación básica, trabajo que es comentado en un editorial²⁵ del mismo número de la revista.

Desarrollan un modelo murino de asma experimental, sensibilizando a ratones Balb/c con ovoalbúmina (OVA) por vía intraperitoneal y luego les realizan broncoprovocación con OVA o excipiente 3 veces por semana durante 12 semanas; posteriormente, a las 48 h de la última provocación, obtienen lavado broncoalveolar (BAL) y fijan los pulmones a presión para procesarlos para distintas determinaciones.

Hacen el experimento en 16 ratones, 8 con OVA y en otros 8 con suero salino tamponado, que sirven de controles. Los ratones del grupo OVA presentan inflamación de las vías respiratorias (la celularidad del BAL era 10,6 veces superior que en los controles con predominio de eosinófilos y linfocitos, y en las secciones de tejido presentaban un incremento de eosinófilos y mastocitos) y remodelación estructural (en los del grupo OVA observaron hiperplasia de células caliciformes hipersecretoras, incremento de la masa del tejido retráctil y del depósito de matriz extracelular en vías grandes, medianas y pequeñas).

Con este modelo, estos investigadores y otros grupos pueden ya trabajar con objetivos más específicos sobre mecanismos patogénicos de asma, lo que en el futuro dará lugar a la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Mir Messa et al²⁶ realizan un trabajo con el objetivo de valorar si las determinaciones de FE_{NO} en niños menores de 4 años afectados de bronquitis sibilante presentan valores diferentes a los determinados en niños sanos del mismo rango etario, y evaluar si las medidas iniciales de FE_{NO} pudieran predecir qué niños evolucionarán a bronquitis sibilante persistente.

Se incluyó de forma consecutiva a 63 pacientes menores de 4 años de edad, que hubieran presentado durante el último año 3 o más episodios de bronquitis aguda sibilante, y a un grupo de 30 niños sanos (grupo control), sin antecedentes familiares ni personales de atopia. Un tercio de los niños seguía tratamiento con esteroides inhalados.

El grupo con bronquitis presentó una fracción de FE_{NO} más elevada de forma significativa (5,3 ± 1,3 ppb), que el grupo control (4,6 ± 1,1 ppb). Los niños en tratamiento con esteroides inhalados no mostraron estas diferencias.

El valor inicial de FE_{NO} no era diferente para los pacientes que posteriormente presentaron sibilancias transitorias, infrecuentes o frecuentes.

Con estos resultados, los autores concluyen que la determinación de FE_{NO} en niños menores de 4 años no predice el desarrollo futuro de asma.

En ocasiones, la complejidad de las cosas surge desde la perspectiva en que se abordan. El artículo especial de Perpiñá Tordera²⁷ afronta con maestría la visión de la complejidad actual de la enfermedad asmática, y cómo el enfoque reduccionista de la investigación ha proporcionado resultados satisfactorios, pero puede resultar nulo en el abordaje de sistemas que interactúan con el medio, y donde la suma de las partes no pueden explicar la totalidad, al surgir interacciones que proporcionan nuevas propiedades que no son explicables por la agregación simple de la individualidad^{28,29}. Un nuevo enfoque desde el conocimiento de los sistemas de redes complejas^{30,31} es posible que proporcione soluciones y disminuya la incertidumbre y las barreras en una situación compleja como el asma.

El asma es una enfermedad compleja, cuyo paradigma es el asma refractaria, en la que se han identificado múltiples asociaciones a comorbilidades y poliformismos concretos, además con interrogantes, por ejemplo, para explicar las asociaciones entre diferentes entidades con componente inflamatorio de base. Perpiñá Tordera resume los 2 grandes grupos de redes complejas, y aporta una representación gráfica para su mejor comprensión: *a)* las que poseen una topología de Poisson, y *b)* las que presentan una topología libre de escalas^{32,33}. Las primeras tienen una conexión entre nodos homogénea, y si bien algunos tienen un mayor número de conexiones, todos tienen el mismo promedio de conectividad; mientras que las redes libres de escala tienen una elevada heterogeneidad, con nodos con poca, media y alta conectividad; no se adaptan a los patrones de una distribución "gausiana"; siguen el principio matemático de la ley de potencia, donde el número de episodios es una potencia de la magnitud del evento³⁴. Estas características confieren a las redes libres de escala una estructura sólida ante la supresión aleatoria de nodos con pocas conexiones^{30,32}, mientras que la eliminación de puntos con muchas conexiones puede inducir un cambio del sistema.

El asma puede ser incorporada dentro de un sistema de redes complejas, y ser abordada en su investigación desde esta perspectiva, para comprender adecuadamente el fenómeno inflamatorio y su relación con otros órganos, relacionados embriológicamente, donde la teoría de los impactos inflamatorios múltiples es un ejemplo a considerar.

En octubre se publica el estudio AsmaCost de Martínez-Moragón et al³⁵. Se trata de un estudio prospectivo observacional de cohortes, en el que se analiza como objetivo principal los costes directos e indirectos asociados a la enfermedad asmática en España. Se recogieron pacientes en las consultas externas hospitalarias y de centros de especialidades de neumología. Para la selección de los pacientes, se estratificó por variables por gravedad, por grupos de edad y por zo-

nas geográficas. Se analizaron 627 pacientes (21,2% con asma intermitente, 24,6% con asma persistente leve, 27,6% con persistente moderada y 26,6% con asma grave). El coste anual por paciente asmático en España es de 1.726 euros (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.314-2.154). Los costes son superiores en los individuos asmáticos mayores de 65 años (2.078 euros) y por espectro de gravedad, que oscila entre 959 euros para el asma leve intermitente y 2.635 euros para el asma grave. El coste total anual para esta entidad es de 1.480 millones de euros (IC del 95%, 382-2.565 millones), si se considera la prevalencia por el diagnóstico sintomático asociado a la hiperreactividad bronquial, y de 3.022 millones de euros (IC del 95%, 2.472-3.535 millones) para una prevalencia basada en el diagnóstico sintomático.

Este artículo ha sido comentado por el Serra Batlles³⁶ en este mismo número de la revista.

En noviembre de 2009 aparece un artículo de Plaza et al³⁷ sobre el impacto que tiene el tratamiento preventivo con agonistas- β_2 de acción larga (AA β_2 AL) y los glucocorticoides inhalados (GCI) en la morbilidad y mortalidad de las crisis graves de asma.

Se trata en realidad de un subanálisis de un estudio multicéntrico observacional³⁸ (Proyecto EAGLE), promovido por el Área de Asma de la SEPAR y el Departamento de Asma de la ALAT, en el que se evaluaron de forma retrospectiva las características clínicas de las exacerbaciones graves de asma.

El objetivo de este análisis fue valorar la responsabilidad de los AA β_2 AL en las crisis de asma, tanto en su aparición como en su gravedad. Se analizan datos de 1.543 pacientes con asma grave o moderada que ingresaron en un hospital por crisis, dividiéndolos en 3 grupos según el tratamiento de mantenimiento anterior a la hospitalización: GCI y AA β_2 AL, GCI solos y sin tratamiento.

Los del grupo que tomaba AA β_2 AL no presentaron mayor morbilidad ni mayor gravedad de la crisis, y curiosamente al alta tenían una función pulmonar mayor. Por el contrario, los que no recibían ningún tratamiento presentaban crisis más graves (peor pH y un porcentaje mayor de ingresos en la unidad de vigilancia intensiva).

Con sus datos concluyen que el uso preventivo de GCI y AA β_2 AL no lleva a crisis más graves. No analizan a los pacientes que sólo tomaban AA β_2 AL por el escaso número de ellos que podían incluirse en esta pauta.

Todavía sigue la polémica sobre la seguridad de los AA β_2 AL suscitada por el estudio SMART³⁹ y el metaanálisis posterior de Salpeter et al⁴⁰. Sin embargo, en otros estudios^{41,42} no se constata el supuesto efecto dañino, al menos usándolos en asociación con GCI en concordancia con el estudio del Plaza et al³⁷.

En un estudio prospectivo, Morell et al⁴³ analizan todos los episodios de agudizaciones asmáticas (AA) en individuos mayores de 14 años, atendidos en los servicios de urgencia hospitalaria de 5 hospitales de Barcelona, durante los meses de octubre y noviembre de 2003, en un total de 56 días. Además, se identificaron también las AA atendidas en el domicilio por el servicio de urgencia domiciliario. El objetivo principal era calcular la incidencia diaria que presentaba la población adscrita a estos hospitales, y describir las características clínicas de los pacientes atendidos en los 3 hospitales de nivel terciario, y compararlo con un estudio previo, realizado por los mismos autores 2 años antes⁴⁴. Se identificaron una media de 4,6 AA/día, que corresponden a una tasa de 0,37 AA/10⁵/día, incidencia similar a la obtenida en el año 2002. De los 143 casos atendidos en los hospitales universitarios, el 60% fueron mujeres y el 41%, fumadores. En el 63% se sospechó como causa de la agudización infección vírica.

En el tratamiento previo que seguían los pacientes antes del ingreso, un 40% refería tratamiento con esteroides inhalados, cifra superior a la determinada en el estudio previo⁴⁴ que fue del 31%. Se pudo constatar que solamente un paciente había añadido esteroides orales a las 12 h previas al ingreso. El tratamiento en el curso de la hospitalización y al alta se ajustaba a las normativas actuales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Bibliografía

- De Diego-Damia A, Martínez-Moragón E. Impacto científico de año 2003: análisis de las publicaciones en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA. Arch Bronconeumol. 2005;41:679-85.
- Drobnic F, Borderías Clau L; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía del asma en condiciones extremas. Arch Bronconeumol. 2009;45:48-56.
- Plaza V, Bellido-Casado J, Alonso-Coello P, Rodrigo R. Guías de Práctica Clínica para el asma. Luces y sombras. Arch Bronconeumol. 2009;45:s25-s29.
- Plaza V, Bolívar I, Giner J, Llauger MA, López-Viña A, Quintano JA, 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. 2008;44:245-51.
- Rodríguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchos 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. 2008;44:192-6.
- Bellido Casado J, Plaza V, Bardagi 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.
- Schünemann HJ, Woodhead M, Anzueto A, Buist S, Macnee W, Rabe KF, et al. A vision statement on guideline development for respiratory disease: the example of COPD. Lancet. 2009;373:774-9.
- Blanco-Aparicio M, Vázquez-Rodríguez I, Vereza-Hernando H. Adaptación transcultural al español del Airways Questionnaire 20 (AQ20), un cuestionario de calidad de vida abreviado para la evaluación clínica del asma y la EPOC Arch Bronconeumol. 2009;45:24-9.
- Quirk FH, Jones PW. Repeatability of two new short airways questionnaires. Thorax. 1994;49:1075-9.
- Zaragoza J, Lugli-Rivero Z. Construcción y validación del instrumento Calidad de Vida en Pacientes con Enfermedades Respiratorias Crónicas (CV-PERC). Resultados preliminares. Arch Bronconeumol. 2009;45:81-6.
- Sánchez-Bahillo M, García-Marcos L, Pérez-Fernández V, Martínez-Torres AE, Sánchez-Solís M. Evolución de la mortalidad por asma en España, 1960-2005. Arch Bronconeumol. 2009;45:123-8.
- Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozgueren N, Martínez-Moratalla J, et al. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). Arch Bronconeumol. 2007;43:425-30.
- Fortuna AM, Balleza M, Calaf N, González M, Feixas T, Casan P. Determinación de la concentración de óxido nítrico alveolar en aire espirado: procedimiento y valores de referencia en personas sanas. Arch Bronconeumol. 2009;45:145-9.
- Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. J Appl Physiol. 1998;85:653-66.
- Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel N, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma: Role in pulmonary function and bronchial responsiveness. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1218-28.
- Perpiñá Tordera M, Martínez Moragón E, Belloch Fuster A, Lloris Bayo A, Pellicer Císcar C. Creencias sobre la salud y los medicamentos en la población asmática española. Validación de 2 instrumentos para su medida. Arch Bronconeumol. 2009;45:218-23.
- Chambers CV, Markson L, Diamond JJ, Lasch L, Berger M. Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatic patients in primary care practices. Respir Med. 1999;93:88-94.
- Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire. The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. Psychol Health. 1999;14:1-24.
- Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoni N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol. 2005;41:659-66.
- Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Carvajal Urueña I, Busquets Monge R, Morales Suárez-Varela M, Izaskun Miner Canflanca M, et al. Contaminación del aire y síntomas recientes de asma, rinitis alérgica y eccema atópico en escolares de 6 y 7 años. Arch Bronconeumol. 2009;45:224-9.
- Pacheco A. El control del asma: del mito a la realidad. Arch Bronconeumol. 2009;45:306-11.
- 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.
- Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1360-7.
- Fraga-Iriso R, Núñez-Naveira L, Brienza NS, Centeno-Cortés A, López-Peláez E, Vereza H, et al. Desarrollo de un modelo murino de inflamación y remodelación de vías respiratorias en asma experimental. Arch Bronconeumol. 2009;45:422-8.
- Torres R, Picado C, De Mora F. Un modelo más de asma pero un modelo útil. Arch Bronconeumol. 2009;45:419-21.
- Mir Messa I, Moreno Galdó A, Cobos Barroso N, Gartner S, Martín De Vicente C, Liñán Cortés S. Óxido nítrico exhalado en niños menores de 4 años con bronquitis de repetición. Arch Bronconeumol. 2009;45:442-8.

27. Perpiñá Tordera M. A La complejidad en el asma: inflamación y redes libre de escala. Arch Bronconeumol. 2009;45:459-65.
28. Bertalanffy L. Teoría general de sistemas. Madrid: Limusa; 1976.
29. Ruelas Barajas E, Mansilla R. Las ciencias de la complejidad y la innovación médica. México: Grama Editora SA; 2006.
30. Barabási AL. Linked: the new sciences of networks. Cambridge, MA: Perseus; 2002.
31. Albert R, Barabási AL. Statistical mechanics of complex networks. Rev Modern Phys. 2002;74:47-97.
32. Newman MEJ. The structure and function of complex networks. SIAM Rev. 2003;45:167-256.
33. Varabási AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. Nature Rev. 2004;5:101-13.
34. Seely AJE, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. Crit Care. 2004;8:R367-84.
35. Martínez-Moragón E, Serra-Batlés J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terres C, et al, y por el Grupo de Investigadores del estudio AsmaCost Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). Arch Bronconeumol. 2009;45:481-6.
36. Serra Batlles J. Analizando la economía, algo está cambiando en el asma. Arch Bronconeumol. 2009;45:475-7.
37. Plaza V, Bellido-Casado J, Rodrigo GJ, Solarte J, Rodríguez-Trigo G, Sepúlveda R, et al. Impacto del tratamiento preventivo con agonistas adrenérgicos de acción larga y glucocorticoides inhalados en la morbimortalidad de 1.543 episodios de exacerbación grave de asma Arch Bronconeumol. 2009;45:545-9.
38. Rodrigo GJ, Plaza V, Bellido-Casado J, Neffen H, Bazús MT, Levy G, et al. The study of severe asthma in Latin America and Spain (1994-2004): characteristics of patients hospitalized with acute severe asthma. J Bras Pneumol. 2009;35:635-44.
39. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest. 2006;129:15-26.
40. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. Ann Intern Med. 2006;144:904-12.
41. Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. Eur Respir J. 2009;33:21-32.
42. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodríguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. Pulm Pharmacol Ther. 2009;22:9-19.
43. Morell F, Genover T, Benaque E, Picado C, Muñoz X, Cruz MJ. Incidencia y características de las agudizaciones asmáticas en Barcelona (ASMAB II). Arch Bronconeumol. 2009;45:550-5.
44. Morell F, Genover T, Muñoz X, Garcia-Aymerich J, Ferrer J, Cruz MJ. Rate and characteristics of asthma exacerbations: the ASMABI study. Arch Bronconeumol. 2008;44:303-11.