

# Ventas de medicamentos para enfermedades pulmonares obstructivas y mortalidad por asma en Argentina en los últimos 40 años

**Autor:** Luis Javier Nannini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital "Eva Perón". G Baigorria. Neumonología. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Rosario. Argentina

## Resumen

**Introducción:** A nivel mundial, la mortalidad por asma sigue siendo un tema no resuelto a pesar de existir tratamientos muy eficaces. Esto mismo ocurre en Argentina, donde también se dispone de tratamientos efectivos, pero se desconoce si existe vinculación entre mortalidad por asma y las ventas de medicación inhalatoria. El objetivo fue analizar las ventas en farmacias de medicación para enfermedades respiratorias obstructivas y las muertes por asma, antes y después de la aparición de los corticosteroides inhalados (ICS) y sus combinaciones.

**Materiales y métodos:** Los datos de mortalidad por asma de 1983 a 2018 en Argentina se obtuvieron de un informe oficial. Todos los datos sobre ventas en farmacias fueron brindados por la misma fuente (IQVIA Solutions Argentina), pero no hay datos de ventas desde 1990 a 1999.

**Resultados:** El promedio  $\pm$  desvío standard del cociente entre el total de ventas de broncodilatadores agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (SABA) sobre total de ventas de ICS y sus combinaciones fue  $13,68 \pm 2,85$  entre 1983-1988 y  $1,03 \pm 0,12$  entre 2010 a 2019 ( $p < 0,0001$ ). Hubo una significativa correlación entre los cocientes SABA/ICS y el número de muertes por asma desde 1983 a 2018 (correlación de Pearson:  $r = 0,977$ ,  $p < 0,0001$ ). Durante el período 2010 a 2018 hubo una significativa caída en las muertes comparado con 1980-1989 ( $145,9 \pm 28,58$  vs  $43,1 \pm 5,2$ ;  $p < 0,0001$ ). Las ventas de SABA mostraron una declinación a partir del 2016 y fueron superados por las combinaciones de ICS/ Broncodilatadores de acción prolongada (LABA) en 2019.

**Conclusiones:** La significativa correlación entre el cociente de ventas SABA/ICS y las muertes por asma haría replantear el estereotipo de tratamiento muy arraigado del uso de SABA en el manejo de asma.

**Palabras clave:** Ventas de fármacos; Mortalidad; Asma; Argentina

## Abstract

**Introduction:** The trend for reduction in global asthma mortality observed since the late 1980s might have stalled since 2006, despite availability of highly effective therapies. There is few information about sales of inhaled agents in Argentina and its relationship with asthma mortality. The objective was to analyze the sales in pharmacies of medication for obstructive respiratory diseases and asthma deaths, before and after the appearance of inhaled corticosteroids (ICS) and their combinations.

**Materials and methods:** An official bulletin was the source document for asthma mortality in Argentina between 1983 and 2018. All data on pharmacy sales were provided by the same source (IQVIA Solutions Argentina), but there is no sales data from 1990 to 1999.

**Results:** The mean  $\pm$  standard deviation for total sales of short-acting  $\beta_2$  adrenergic agonist bronchodilators (SABA) over total sales of ICS and their combinations (SABA/ICS ratio) was  $13.68 \pm 2.85$  between 1983-1988 and  $1.03 \pm 0.12$  between 2010 to 2019 ( $p < 0.0001$ ). There was a significant correlation between the SABA/ICS ratios and the number of asthma deaths from 1983 to 2018 ( $r = 0.977$ ,  $p < 0.0001$ ). During the period 2010 to 2018 there was a significant less number of deaths compared to 1980-1989 ( $145.9 \pm 28.58$  vs  $43.1 \pm 5.2$ ;  $p < 0.0001$ ). Since 2016, SABAs began a descend in sales; and at 2019 SABAs lost the first place, were overtaken by ICS& Long-Acting Bronchodilator (LABA) in pharmacy sales.

**Conclusions:** The significant correlation between the SABA/ICS sales ratio and asthma deaths would make us rethink the long-established treatment stereotype of SABAs use in asthma.

**Key words:** Drug Sales for Obstructive Pulmonary Diseases. Asthma; Mortality; Argentina

**Correspondencia:** Luis Javier Nannini - E-mail: [ljnannini@hotmail.com](mailto:ljnannini@hotmail.com)

## Abreviaturas

SABA	Broncodilatadores agonistas de receptores Beta.
ICS	Corticosteroides inhalados.
LABA	Broncodilatadores de acción prolongada.
LAMA	Broncodilatadores antimuscarínicos de acción prolongada.
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades.
PBI	Producto Bruto Interno.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## Introducción

La información sobre ventas de medicamentos suele estar reservada a los responsables de mercadeo de los laboratorios farmacéuticos. Esta información es muy costosa y es utilizada con otros fines ajenos a la epidemiología y la salud pública. A su vez las tasas de mortalidad son estudiadas por epidemiólogos y sanitaristas sin acceso a las ventas de medicamentos. Raramente, las ventas de medicamentos y las tasas de mortalidad, son analizadas en conjunto. Los brotes epidémicos de muertes por asma en el Reino Unido relacionados con el isoproterenol y en Nueva Zelanda con el fenoterol, son claros ejemplos de la importancia de analizar conjuntamente las variables mortalidad y ventas de medicamentos<sup>1</sup>.

Los avances en el conocimiento de la inflamación en el asma y la disponibilidad de corticosteroides inhalados lograron un marcado descenso en la tasa de mortalidad mundial por asma a partir de los años 90<sup>2-5</sup>. Pero, a pesar de estos avances en el tratamiento del asma, la mortalidad global se mantiene en una meseta desde 2006<sup>1,2,4</sup>. Los broncodilatadores agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos de acción corta (SABA) permanecen como un estereotipo muy arraigado para el tratamiento del asma a nivel mundial, a pesar de la correlación positiva entre consumo de SABA y aumento de mortalidad por asma<sup>3</sup>. Para el salbutamol, la evidencia científica inicial fue un solo estudio de 300 minutos de duración en 24 pacientes para observar la acción broncodilatadora<sup>6</sup>. Los SABA no tienen acción antiinflamatoria y los individuos con asma pueden desarrollar un exceso de confianza en los SABA que promueve el abandono de la medicación controladora<sup>7</sup>.

El objetivo de este estudio fue analizar las ventas en farmacias de medicación para enfermedades respiratorias obstructivas y las muertes por asma, antes y después de la aparición de los corticosteroides inhalados (ICS) y sus combinaciones.

## Materiales y métodos

A comienzos de 2020 se inició la obtención de datos para este estudio descriptivo y retrospectivo. Se analizaron el comportamiento de las ventas en farmacias de la medicación para enfermedades respiratorias obstructivas y por otro lado las muertes por asma. Se consideraron dos diferentes periodos de tiempo. La primera etapa entre 1983-1989 cuando no se disponía de ICS eficaces (estaban disponibles la beclometasona a bajas dosis y el cromoglicato disódico) y la otra etapa entre 2000-2019 que sí tuvo disponibilidad de ICS de dosis óptimas y combinaciones ICS con broncodilatadores de acción prolongada (LABA).

Los datos de mortalidad en Argentina se obtuvieron de un informe oficial publicado por el Instituto Nacional de enfermedades respiratorias "Emilio Coni"; la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, con base en datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de la Nación (República Argentina)<sup>8</sup>. Este informe sobre la mortalidad por asma muestra los valores absolutos entre los años 1980 a 2018 y las curvas de tasas crudas y ajustadas por edad de mortalidad por asma por 100.000 habitantes en Argentina en el grupo etario entre 5 y 39 años (CIE 9: 493 y CIE 10: J45-J46)<sup>8</sup>. Desde octubre 2020 la página oficial para estos datos de mortalidad nacional por asma dejó de estar disponible.

La fuente de los datos de ventas en farmacias de los fármacos para enfermedades respiratorias obstructivas en Argentina fue la misma para ambos periodos. Desde el año 1983 al año 1990 se utilizaron datos ya publicados por IQVIA Solutions Argentina (ex IMS HealthInc) disponibles en la tabla 1 del artículo de Molfino y colegas<sup>9</sup> y desde el año 2000 a 2019 se utilizaron datos no publicados se obtuvieron por gentileza de IQVIA. No hay registros de ventas entre 1990 y 1999.

Para obtener el cociente SABA/ICS se sumaron todos los broncodilatadores inhalatorios de acción rápida año por año y se dividió por las ventas de beclometasona en aerosol para el período 1983-1988. Desde 2000 a 2019 se sumaron las ventas de broncodilatadores inhalatorios de acción rápida año por año y el denominador del cociente SABA/ICS fue la suma de todos los ICS monoterapia, más todas las combinaciones ICS/LABA (Tabla 1). Se consideraron por separado las teofilinas orales y el montelukast.

Los resultados se presentan como media  $\pm$  desvío estándar (DS). Para analizar si dos variables (cocientes de ventas SABA/ICS y muertes por asma) están relacionadas, se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson como medida de dependencia lineal entre dos variables cuantitativas. El resultado del análisis es un coeficiente de correlación que puede tomar valores entre -1 y +1. Para evaluar si hay una diferencia significativa entre las medias del número de muertes y los cocientes SABA/ICS entre dos grupos (ambas décadas) se aplicó la Prueba T Student para muestras independiente luego de comprobar si la distribución era normal con F test. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ . Se usó el programa InStat-Graphpad.

## Resultados

En la tabla 1 se muestran las ventas anuales en unidades de SABA, ICS/LABA, el cociente entre ambos y por último las muertes por asma entre 5 y 39 años. El promedio de los cocientes de ventas SABA/ICS entre 1983-1988 fue de  $13,68 \pm 2,85$  (media  $\pm$  DS). Esto significa que por cada unidad vendida de ICS se vendieron 13,68 de SABA (ver **Tabla 1**). El cociente de ventas SABA/ICS para el período 2010-2019 fue de  $1,03 \pm 0,12$ , significativamente más bajo que el cociente 1983-1988 ( $p < 0,0001$ ; tabla 1).

Se encontró una correlación entre el cociente de ventas SABA/ICS y el número de muertes por asma ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,0001$ ) según correlación de Pearson (**Figura 1**). Las muertes por asma mostraron una significativa disminución, siempre para la edad de 5 a 39 años, cuando se compararon los promedios de muertes por asma en la década 1980-1989 con el período 2010-2018, (media  $145,9 \pm 28,58$  vs  $43,1 \pm 5,2$ ; Prueba T desapareada;  $p < 0,0001$ ).

En la **Figura 2** se muestra la tendencia de ventas desde 2000 a 2019 de fármacos inhalatorios (SABA, ICS, ICS/LABA), montelukast y teofilina oral.

## Discusión

El principal hallazgo de este estudio fue mostrar por primera vez para Argentina una correlación entre el cociente de ventas SABA/ICS y las muertes por asma, de manera que cuanto más bajo es el cociente (porque es más alta la proporción de las ventas de ICS) menores fueron las muertes. Más ventas de ICS indicaría que se está tratando el sustrato inflamatorio del asma sin distracciones como los broncodilatadores. Enfatizar el tratamiento de la inflamación debería ser el eje de toda política de salud en asma.

En 2019, la suma de todas las combinaciones de ICS/LABA sin los ICS monoterapia logró superar por primera vez en la historia a las ventas de SABA (figura 2). Por la irrupción de la pandemia de SARS-CoV2, será muy difícil analizar los datos del año 2020. Los ICS hicieron su aparición con la beclometasona que tuvo su pico en 1987 con 165.500 unidades; aunque representó menos del 2% del total de ventas para ese año<sup>9</sup>. La beclometasona tenía una concentración de  $50 \mu\text{g}$  en aerosol de dosis medida y la dosis mínima antiinflamatoria es de  $400 \mu\text{g/día}$ . Un individuo debía inhalar 8 dosis diarias. Entre 2010 y 2019, los ICS más sus combinaciones siempre estuvieron por encima de los 3 millones de unidades vendidas. El cociente entre las ventas de SABA/ICS inició el descenso a finales de los años 80 (sin contar ventas de broncodilatadores orales); pero es a partir del 2010 que el constante aumento de ventas de ICS y sus

**TABLA 1.** Ventas en unidades y muertes por asma entre 5 y 39 años de edad desde 1983 a 2018

AÑOS	UNIDADES VENDIDAS			
	SABAs	ICS+ICS/LABA	Cociente Ventas SABA/ICS	Muertes asma (5-39 años)
1983	1869100	147400	12,68	119
1984	2377000	148800	15,97	153
1985	2693200	177800	15,15	182
1986	2900000		15,42	173
1987	3021000	190500	15,86	188
1988	3284400	235400	13,95	151
1989	3300000		11,5	120
2000	3370930	786427	4,29	48
2001	3248589	1108129	2,93	65
2002	2651312	906165	2,93	55
2003	3197783	1197493	2,67	62
2004	3091582	1378495	2,24	50
2005	3141758	1627754	1,93	66
2006	3220957	1866024	1,73	56
2007	3666501	2199072	1,67	53
2008	3538784	2404154	1,47	49
2009	3536681	2576681	1,37	50
2010	3755919	2940229	1,28	48
2011	3685486	3349005	1,10	33
2012	3681856	3353191	1,10	38
2013	3807905	3672374	1,04	44
2014	3600276	3499781	1,03	46
2015	3857276	3945762	0,98	44
2016	4045570	4142997	0,99	41
2017	3967111	4169743	0,98	50
2018	3507025	4017760	0,91	44
2019	3245502	4819198	0,85	

SABA: unidades vendidas en farmacias de la Argentina de broncodilatadores inhalatorios. ICS+ICS/LABA: Ventas en unidades de Corticoides inhalatorios más las combinaciones de corticoides y broncodilatadores de acción prolongada. Cociente SABA/ICS: Resultado de la división entre el total de SABA vendidos/total de ICS+ICS/LABA vendidos. Muertes por asma informadas por el instituto "Emilio Coni" en el rango etario de 5 a 39 años de edad. Correlación entre muertes por asma y el cociente SABA/ICS:  $r = 0,977$ ;  $p < 0,0001$  según prueba de correlación de Pearson. El promedio de los cocientes de ventas SABA/ICS entre 1983-1988 fue de  $13,68 \pm 2,85$  (media  $\pm$  DS) versus el período 2010-2019 ( $1,03 \pm 0,12$ ; Prueba T no desapareada:  $p < 0,0001$ ).

combinaciones logran un cociente SABA/ICS cercano a uno. Este descenso en el cociente se produjo solo por un aumento en el denominador hasta 2016; año a partir del cual el numerador (ventas SABA) inició un lento descenso, acompañado por el continuo crecimiento del denominador (ventas ICS). A medida que este cociente disminuía, también las muertes por asma comenzaron a descender<sup>8</sup> (ver **Figura 1**) y ambas variables (cociente y muertes) mostraron una correlación significativa desde 1983 a 2018 (correlación Pearson,  $r = 0,97$ ;  $p < 0,0001$ ). Más allá de las objeciones a los certificados de defunción<sup>10</sup>; al excluir los menores de 5 años se evita contabilizar muertes por bronquiolitis y al excluir mayores de 39 años se descartan muertes por EPOC. El grupo etario entre 5-39 años; por lo tanto, otorga una mayor credibilidad a los datos obtenidos de los certificados de defunción.

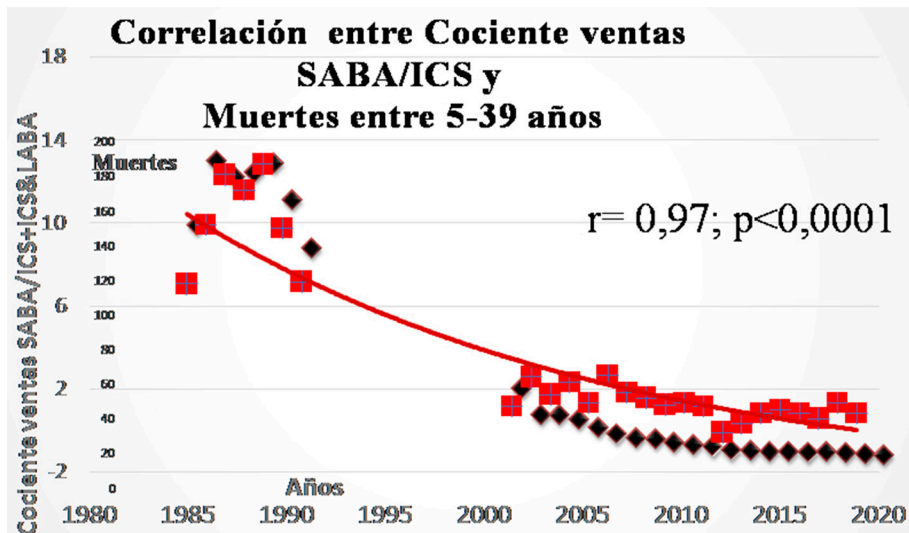


Figura 1. Cociente del total ventas SABA sobre ventas ICS+ICS/LABA  $\blacklozenge$  desde 1983 a 2019. Muertes por asma entre 5 a 39 años (Cuadros rojos  $\blacksquare$ ) por año desde 1983 a 2018. Prueba de correlación de Pearson entre cociente SABA/ICS y número de muertes por asma entre 5 a 39 años ( $r = 0,977$ ;  $p < 0,0001$ ). Línea sólida roja: Tendencia en el número de muertes.

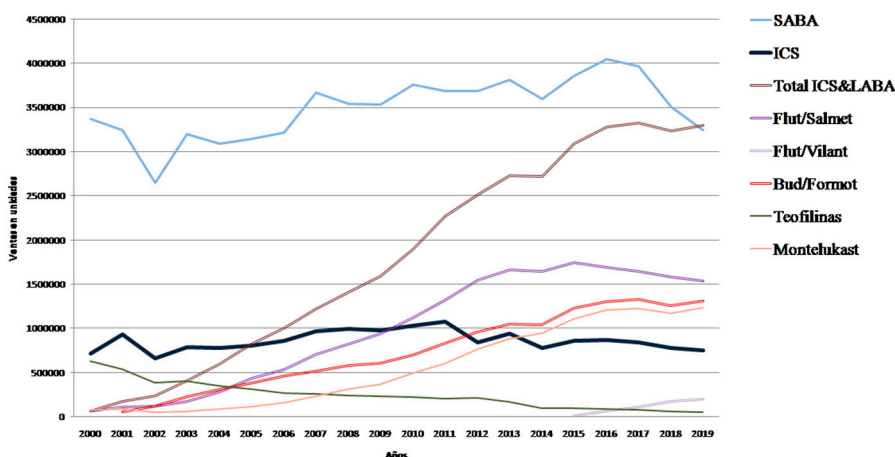


Figura 2. Tendencias en el total de ventas anuales para 8 grupos de medicamentos en valores absolutos desde 2000 a 2019 en Argentina

Con el advenimiento de ICS muy eficaces, sumado al trabajo de difusión por parte de organizaciones como GINA<sup>11</sup> se logró una desaceleración de la tasa de mortalidad por asma en Argentina<sup>12</sup>. Este fenómeno auspicioso fue mundial; pero alcanzó una meseta en 2006 que todavía no ha podido quebrarse<sup>2</sup>. El alto consumo de los SABA entre 1983 y 1989 podría vincularse con las muertes por asma tal como ocurrió en otros países<sup>1</sup>. Si bien no se puede imputar causalidad al alto consumo nacional de SABA sobre la mortalidad, la correlación hallada ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,0001$ ) entre cociente de ventas SABA/ICS con muertes apoya la hipótesis de una relación. Esta correlación resalta la necesidad de insistir en tratar la inflamación en el asma.

Para ubicar la situación argentina en el contexto mundial observemos el fenómeno de Finlandia que ejecutó un exitoso programa de 10 años desde 1994 a 2004 basado en la intervención temprana antiinflamatoria<sup>13</sup>. En 1987, Finlandia tenía un tercio de los pacientes con asma bajo ICS (Argentina menos del 2% de ventas) y en 2004 más del 85% de los pacientes que compraron medicación para el

asma en las farmacias usaban ICS diariamente<sup>13</sup>. Finlandia en el 2005 logró un cociente de 1 entre dosis diarias de ICS/SABA y entre 1990 y 2003 solo tuvieron 10 muertes por asma en menores de 20 años. Sin embargo, el programa finlandés tenía 72% de los pacientes con uso casi a diario de SABA, 35% de cursos de corticoides orales, 18% de hospitalizaciones por asma y, a su favor, las muertes en todas las edades bajaron de 123 a 85 luego de 7 años de iniciado el programa<sup>14</sup>. Los SABA eran parte del programa porque no tenían alternativa. No haber erradicado los SABA del programa pudo haber influido en que los resultados no hayan sido más categóricos.

Con un muy diferente proceso de datos, el presente estudio muestra que Argentina llevó el cociente de consumo de SABA/ICS a uno recién en 2015; pero Finlandia calculó el cociente en dosis, en tanto aquí fue por unidades vendidas y una unidad puede contener entre 200 ó 250 dosis y entre 30 y 200 de los ICS y sus combinaciones. Esto significaría que los tratamientos con ICS no llegarían a la mayoría de la población asmática en Argentina.

A partir del 2015 se frena el crecimiento de las ventas de ICS en monoterapia pero comienzan a crecer las combinaciones de ICS/LABA. Los SABA comenzaron el descenso en 2016 (**Figura 2**). Desde 2015 el cociente SABA/ICS se mantuvo inferior a 1. Esto no implica que la hegemonía de los SABA terminó en 2015; pero la tendencia descendente lleva 4 años ininterrumpidos y, por primera vez, los SABA son superados por otra categoría de medicamentos en 2019. Habrá que esperar unos años para saber si esta tendencia se consolida.

Analizando por separado las ventas de los fármacos Fluticasona/Salmeterol de la figura 2 se observa que con 12 marcas comerciales entró en una muy leve declinación a partir del 2016. Similar tendencia mostraron los ICS monoterapia con 28 marcas comerciales. En cambio, con tendencia ascendente desde 2014 se observan Budesonida/Formoterol (con 8 marcas), Montelukast (14 marcas comerciales) y Fluticasona/Vilanterol que apareció en 2015.

La mayoría de los pacientes con asma suelen usar medicación controladora y de rescate; pero desconocen las ventajas de la medicación controladora<sup>15</sup> y van perdiendo adherencia, confiando en el inmediato efecto broncodilatador de los SABA<sup>7</sup>. Budesonide/formoterol es la excepción porque puede usarse también como rescate<sup>16</sup>. Al respecto, se podría explicar el freno en las ventas de SABA, ICS y fluticasona/salmeterol por un crecimiento de la estrategia de rescate antiinflamatorio con budesonide/formoterol que sustituye tanto a los SABA como a otra medicación controladora. Todos los pacientes que usan SABA estarían expuestos a desarrollar un exceso de confianza en los SABA que puede aumentar el riesgo de muerte y de ataques de asma con riesgo vital<sup>3,7</sup>. Este exceso de confianza y aumento de uso de SABA fue la característica saliente tanto para pacientes que fallecieron por asma<sup>7,10</sup>, como para pacientes con ataques de riesgo vital<sup>7,17</sup>. En el afán de alertar a la comunidad científica de América Latina publicamos un documento para dar a conocer estos riesgos con los SABA<sup>18</sup>.

La monoterapia con LABA en asma está prohibida por todas las entidades regulatorias y recomendaciones internacionales<sup>16</sup> por mucho menos evidencia en su contra que los SABA. La monoterapia con SABA debería recibir la misma recomendación. Más aun, el estudio esencial del salbutamol con 24 pacientes, duró 5 horas<sup>6</sup> y ninguna entidad regulatoria lo aprobaría en la actualidad para el asma crónica. Las evidencias respecto al efecto deletéreo sobre el asma<sup>7</sup>, y más importante la relación dosis respuesta en mortalidad<sup>3</sup>, justifican plenamente el alerta sobre los SABA en el asma<sup>18</sup>.

Las tendencias negativas en 2018-2019 para SABA, ICS y fluticasona/salmeterol podrían vincularse con las caídas del PBI de Argentina<sup>19</sup>; pero budesonida/formoterol, fluticasona/vilanterol y montelukast siguieron en ascenso y sus precios son muy superiores a los de los SABA. A su vez, el total de ventas no se relaciona con el crecimiento vegetativo de la población argentina la cual, si bien siempre fue positivo, viene cayendo desde 1960. En el período censal 1980-1991, la tasa de crecimiento anual medio fue del 14,7 por mil (1,47%), en el decenio 1991-2001 del 10,1 por mil (1,01%) y entre 2001-2010 del 11,4 por mil (1,14%)<sup>20</sup>.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la falta de identificación de los pacientes destinatarios de las ventas porque existen numerosas indicaciones para prescribir SABA, tales como EPOC, infecciones respiratorias y otras enfermedades obstructivas además del asma. Como no se puede saber si efectivamente es la población de asmáticos de Argentina la destinataria de tales ventas se puede objetar

la relación entre la alta mortalidad por asma en Argentina en los años ochenta y las altas ventas de SABA. Sin embargo, estudios epidemiológicos de grandes bases de datos como en Canadá, encontraron una relación entre riesgo de muerte por asma y consumo de SABA porque, entre otros puntos salientes, pudieron evaluar las prescripciones solo para asma<sup>3</sup>.

El otro punto débil de este estudio es que las ventas corresponden a farmacias y no incluyen las compras efectuadas por entidades oficiales destinadas a planes de salud pública con distribución gratuita, las compras hospitalarias y las compras directas como ocurre con los tratamientos biológicos.

En conclusión, la mortalidad por asma en Argentina para el grupo etario de 5 a 39 años continúa en una meseta que no se puede quebrar y, por otra parte, los SABA fueron la medicación más vendida para enfermedades respiratorias obstructivas hasta 2018. El hallazgo de una significativa correlación entre el cociente de ventas SABA/ICS y las defunciones por asma debería alertar a las autoridades y a la comunidad científica. Si se mantiene la tendencia descendente en ventas de SABA y con aumentos en ventas de ICS o ICS/LABA, la meseta en la tasa de mortalidad por asma podría quebrarse finalmente en pocos años.

**Declaración de conflictos de intereses no relacionados al presente manuscrito:** Percepción de honorarios como relator para AstraZeneca y Sanofi-Genzyme.

Fuentes de financiamiento: Ninguna

## Bibliografía

1. Crane J, Pearce N, Burgess C, Beasley R. Asthma and the  $\beta$  agonist debate. *Thorax* 1995; 50 (suppl 1): S5-10
2. Ebmeier SJ, Thayabaran D, Braithwaite I, Benamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet* 2017; 390: 935-45.
3. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 604-10.
4. Forno E, Gogna M, Cepeda A, et al. Asthma in Latin America. *Thorax*. 2015 ;70(9):898-905. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207199.
5. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018. [www.globalasthmanetwork.org](http://www.globalasthmanetwork.org).
6. Choo-Kang YFJ, Simpson WT, Grant IWB. Controlled comparison of the bronchodilator effects of three B-adrenergic stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma. *Br Med J* 1969;2: 287.
7. Nannini LJ. Overreliance link between asthmatic subjects and short-acting  $\beta$ 2 agonists. *Pulm Pharm Ther.* June 2018; 50: 80-1.
8. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Dr. Emilio Coni". Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G Malbrán". Boletín Mortalidad por asma de 5 a 39 años en Argentina de 1980 a 2016. <http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2020/02/PanelAsmaArgentina-1.html>. Último ingreso, abril 2020.
9. Molfino NA, Nannini LJ, Chapman K, Slutsky A. Trends in Pharmacotherapy for chronic airflow limitation in Argentina: 1983-90. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 103-9.
10. Nannini(h) LJ. Mortalidad asociada al asma en el Municipio de Rosario. *Medicina (Bs As)* 1995; 55: 647-51.
11. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59: 469-78.
12. Neffen H, Baena-Cagnani C, Passalacqua G, Canonica GW, Rocco D. Asthma mortality, inhaled steroids and changing asthma therapy in Argentina (1990-1999). *Respir Med.* 2006; 100: 1431-5.
13. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 2006;61: 663-70.
14. Kauppi P, Peura S, Salimäki J, Järvenpää S, Linna M, Haahtela T. Reduced severity and improved control of self-reported asthma in Finland during 2001-2010. *Asia Pac Allergy* 2015; 5: 32-9.
15. Nannini LJ, Neumayer NS, Fernandez OM, Flores DM. Out- patient Asthma Management without Rescue Bronchodilators? *J Pulm Med Respir Res* 2019; 5: 024.
16. GINA Executive Committee. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [18 marzo 2020].
17. Nannini (h) L J. Asma potencialmente fatal. *Arch. Bronconeumología.* 1997; 33: 462-71.
18. Nannini LJ, Luhning S, Rojas RA, et al. Position Statement: Asthma in Latin America. Is Short-Acting Beta-2 Agonist Helping or Compromising Asthma Management? *J Asthma*. 2020 <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1777563>
19. <https://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDPMKTRPKD.ZG?locations=AR>. Último ingreso en Marzo 2020.
20. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 Censo del Bicentenario Resultados definitivos, Serie B N° 2. p. 62.