

Dirección Claudia Finkelstein, Instituto de Investigaciones Médicas A.Lanari Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires
e-mail cfinkel@loomies.com

El cumplimiento clínico: su prevalencia en pacientes asmáticos y score de medición

Autor: Claudia N. Finkelstein

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Fase 1. Retrospectiva Se estableció la asociación entre tipo de asma y tipo de cumplimiento ($\chi^2=53.42$ significativo al 1%) en 417 pacientes asmáticos: leves 248(59%); moderados 130(31.2%); severos 15(3.6%) y casi fatales 24(5.7%). Se evaluó los tipos de cumplimiento con un score creado a tal fin. Empleando el score de cumplimiento validado se observó que los pacientes con buen cumplimiento del tratamiento tienen 87% de probabilidad de mejorar y los que presentan mal cumplimiento sólo el 38%.

Fase2. Prospectiva. Durante un año se evaluó clínica (incluyendo además el cumplimiento) y funcionalmente con curva flujo-volumen (Medical Graphic CPF-S) a 33 pacientes asmáticos, 12 severos y 21 casi fatales El promedio de edad de la primera crisis fue de 36 Ds =19.02 años (asma severo) y 8.2 Ds= 8.91 años (asma casi fatal) $\chi^2=15.46$ ($p < 0.001$). Todos los pacientes recibieron en forma gratuita budesonide y broncodilatadores. Al inicio el 100% presentó un nivel de cumplimiento malo. Al año dicha proporción fue del 10%. La ausencia de asma nocturna se asoció a todas las variables de buen cumplimiento ($p<0.001$).

La asociación directa entre mejoría del FEV1 y las variables de cumplimiento fue significativa ($p<0.0001$) salvo en el retraso de la consulta ($p<0.08$).

Al año, el 50% de los pacientes normalizó los valores del FEV1, el 34.4% duplicó sus valores y el 15.6% no mejoró.

Se concluyó que la modificación de la dosis en menos y la interrupción de la medicación ≥ 3 días fueron los principales factores pronósticos de la probabilidad de mejorar. El estudio del cumplimiento durante el diagnóstico y seguimiento es una herramienta capaz de influir positivamente en la evolución y pronóstico de los pacientes asmáticos.

Palabras clave > Tipo de Asma. Tipo de Cumplimiento. Score de medición. Probabilidad de mejorar.

Abstract Phase 1:Retrospective on 417 asthmatic patients. Mild (248;59%);moderate (130;31.2%); severe (15,3.6%) and near fatal (24;5.7%). Types of compliance were measured with a tool created for that purpose. Bad compliance was present 28.4% of mild asthma patients, in 55.9% of moderate asthma, in 50% of severe asthma and in 84.3% of near fatal asthma patients. Association between types of asthma and types of compliance was established ($\chi^2=53.42$ significant to 1%) Patients with good compliance had 87% of improvement probability and those with bad compliance, only 38%.

Phase 2: Prospective. During one year, 12 severe and 21 near fatal asthmatic patients were evaluated clinically, with flow- volume curve (Medical Graphic CPF-S), peak flow measurements and compliance.

The mean age of first crises was 36 s=19.02 years (severe asthma) and 8.2 s =8.9 years (near fatal). $\chi^2=15.46$ 2ld $p<0.001$.All patients received medication cost free (budesonide and bronchodilators). At the beginning bad compliance was present in 100%.

This proportion diminished to 10% at the end of the first year. 57.6% have had delay in consulting. The argued causes were belief in spontaneous improvement and costs factors in 30.3%. 36.4% were unemployed, 72.7% had family relations with asthma and 12.1% had one relative dead from asthma. 42.4% were self-treated with systemic corticosteroids and 27.3% received inhaled corticosteroids. 42.4% believed that asthma had a psychological etiology 15.2% a genetic cause and 42.4% both reasons. The absence of nocturnal asthma was associated with good compliance ($p < 0.001$). The direct association between improvement, FEV1 and compliance variables were significant ($p < 0.0001$) in all except in the delay in consulting ($p < 0.08$). After one year, 50% of patients presented normal FEV1; 34.4% obtained double values and 15.6% did not improve. The modification of dose in less and discontinuity ≥ 3 days of medication were the major prognostic factors for improvement probability. Compliance investigation during diagnostic and following periods is a valid tool to influence positively in the evolution and prognosis in asthmatic patients.

Key words > Asthma; compliance; probability of improvement; measurement score.

Introducción

Descripción del problema y su situación actual

Los enfoques **terapéuticos tradicionales** en la atención clínica del paciente asmático consideran, a veces, la enfermedad asma como una dolencia orgánica aislada y se la trata desde diferentes vertientes: el alérgico, el neumonológico o terapias alternativas, (1, 2, 3, 4). Otras veces, por colocar el énfasis en el aspecto psicológico de la misma, se la desatiende (5, 6, 7, 8).

Diversos autores han sugerido incorporar el **cumplimiento o adherencia** en trabajos de investigación en salud. Su falla podría ser un factor significativo en el aumento del número de muertes por asma, del incremento del ausentismo laboral y escolar así como del stress en el seno familiar de los pacientes asmáticos (9, 10, 11, 12, 13, 14).

La evaluación del **cumplimiento** del tratamiento incluye interrogar al paciente sobre qué medicación recibe y en qué dosis, con revisión de las pautas de visitas de seguimiento y de urgencia. Además se investigan las creencias del paciente sobre su enfermedad, así como las razones del no cumplimiento (por ejemplo, automanejo por olvido, por efectos colaterales de la medicación ó por el costo de la misma) (15, 16, 17).

Existen múltiples teorías respecto a su causalidad, indicaciones, abordaje y pronóstico, siendo consenso que el asma es una enfermedad con dimensión multifactorial.

Para determinar el compromiso orgánico por asma en un paciente, empleamos métodos objetivos tradicionales de medición: las pruebas de función ventilatoria y el examen clínico. En la actualidad se da trascendencia también a las consecuencias de los cambios inflamatorios crónicos como el remodelado de la vía aérea (19, 20, 21, 22). Para evaluar los otros aspectos del tratamiento, el incumplimiento y el comportamiento del paciente debimos construir un instrumento de medición cuya validez se estudió en esta investigación. La gran pregunta es **¿en qué magnitud influye este aspecto no tradicionalmente medido, el cumplimiento, sobre la historia de la enfermedad?**

Objetivos

Fase 1

- 1) Distribución de frecuencias de tipos de cumplimiento en pacientes con asma bronquial.
- 2) Establecer si existe la asociación entre tipo de asma y el tipo de cumplimiento.
- 3) Validación del instrumento de medición: Score de cumplimiento.

Fase 2

- 1) Determinar la influencia de los factores de contexto psico-ambiental sobre el cumplimiento.
- 2) Establecer si existen diferencias significativas en un grupo de pacientes (33) con asma severa y/o casi fatal antes y después de ser tratados

- con un programa que incluyó la variable cumplimiento
- 3) Considerar la evolución de las variables del cumplimiento (automanejos) y su vinculación con la probabilidad de mejorar.
 - 4) Validar el instrumento de medición: Score del cumplimiento. Reformularlo en caso de ser necesario.

Material y métodos

Población y muestras

Criterios de inclusión de fase 1-2

Criterios sociodemográficos fases 1-2: ambos sexos, edad mayor de 15 años cumplidos.

Criterios clínicos fase 1: pacientes con diagnóstico de asma con o sin rinitis. Criterios clínicos fase 2: Pacientes con asma severo y/o casi fatal.

Coordenadas temporoespaciales fase 1: pacientes atendidos en el Hospital de Clínicas José de San Martín en la División de Neumonología, en consultorios externos durante el período 1992-95

Coordenadas temporoespaciales fase 2: Pacientes internados en sala o en U.T.I. del Hospital de Clínicas José de San Martín. durante 1993, 1995.

Criterios de exclusión de fase 1

Pacientes cuyas historias clínicas presentaran menos de tres consultas de seguimiento. Pacientes atendidos por más de un profesional en seguimiento.

Definiciones operativas

Se emplearon las correspondientes a las normas GINA(22)

Estudio del cumplimiento malo:

Tipos **Automanejo 1** : respecto a la dosis indicada por el profesional, aumento o disminución, **Automanejo 2** : cumplimiento o no de las indicaciones anexas: empleo del flujo pico, ejercicios y/o dieta apropiada en caso de sobrepeso, abandono del hábito de fumar, medidas de higiene ambiental, **Automanejo 3** : discontinuación de la medicación entre 4 y 7 días y más de ocho días, **Automanejo 4** : tratamiento irregular (alguna medicación sí; otra no, en tiempos y dosis indicadas por el profesional), **Automanejo 5** : agregó medicación no indicada por el profesional.

Cumplimiento:

Se denomina así al comportamiento del paciente en cuanto a las indicaciones de tratamiento referentes a: medicamentos, dosis, tiempos establecidos para consultas seguimiento y normativas ante determinada situación de riesgo que fueron establecidas con su médico (C.N.F).

Sinónimos: adherencia, comportamiento, compliance en idioma inglés.

Diseño – Tratamiento estadístico

Fase 1

Retrospectivo-longitudinal observacional.

- 1) De cuantificación (prevalencia y descriptivo de tipo de asma y tipo de cumplimiento).
- 2) Modelo de regresión logística múltiple para determinar los factores pronósticos de la enfermedad.

Fase 2

Prospectivo-longitudinal observacional.

- 1) De cuantificación (prevalencia – descriptivo) de tipo de cumplimiento en asma severo y/o casi fatal
- 2) Modelo de comparación a lo largo del tiempo, control intrasujeto. Análisis de la varianza de medidas repetidas para datos cualitativos. (MLG).

Materiales

Medidores de flujo pico (Personal Best), Espirómetro marca Medical Graphic CPF-S, broncodilatador (Salbutamol) Corticoides inhalatorios (Budesonide Turbuhaler), Computadora IBM compatible AT 386, Impresora Epson LX 810.

Métodos

Fase 1: Estudio retrospectivo del cumplimiento

Se revisaron en total 2657 historias clínicas. Se evaluaron 417 historias clínicas de pacientes con asma bronquial que comprendían los criterios de inclusión. Se distinguió según el **tipo de asma**: en leve, moderada, severa y casi fatal.

Se evaluó el estudio del cumplimiento y el contexto psicoambiental además del examen físico y el estudio funcional ventilatorio.

El examen funcional se incluyó en tres tiempos, con dos meses de separación, como mejorado

o no, respecto del examen inicial, para el procesamiento. Porcentaje de cambio ³ 12% del FEV1.

Métodos

Fase 2 Prospectiva

Se incluyeron 33 pacientes. Se determinó si existen diferencias significativas entre el antes y el después de un programa que evaluó el cumplimiento y el contexto psicoambiental.

Se solicitó el flujo pico espiratorio promedio de dos semanas realizado en tomas matutinas y nocturnas.

Coefficiente de fluctuación del flujo pico:

$$\frac{\text{Flujo Pico Máximo} - \text{Flujo Pico Mínimo}}{\text{Flujo Pico Máximo}} \%$$

Estudio del cumplimiento:

Se realizó una consulta inicial, a los 15 y 30 días, cada 2 meses en las subsiguientes consultas programadas hasta el año de seguimiento. El estudio abarcó los siguientes ítems en cada paciente:

Consentimiento informado del paciente, llenado de historia clínica, ficha de cumplimiento en primera consulta y normas de seguimiento y control, examen físico y examen funcional en cada visita, Promedio de flujo pico de dos semanas y coeficiente de fluctuación en la primera y última consulta, Síntomas clínicos diurnos y nocturnos, Los pacientes tenían a su disposición acceso telefónico con el médico de seguimiento. En ocasiones el médico se comunicó con ellos en caso de retraso.

Se les proveyó medicación antiinflamatoria inhalada (budesonide) en forma de turbuhaler y broncodilatadora (salbutamol) de manera que el factor costos no influyera en el seguimiento ni en la continuidad del tratamiento (variable a controlar).

Con respecto al examen funcional (Medical Graphic CPF-S) y al examen físico realizado en cada visita se analizó la evolución del proceso con respecto a la visita anterior y con respecto a la visita inicial.

Score: medición del cumplimiento

El score de cumplimiento validado establece que el cumplimiento es malo cuando se modifica la dosis de medicación y se discontinúa la misma tres días o más.

Discusión Bibliográfica

El asma ha sido y es tema de innumerables trabajos científicos; los autores enfatizan cuatro líneas de investigación relacionadas al aumento de la morbimortalidad en pacientes asmáticos:

1. Lo psicosocial (aborto, muerte de un familiar, desempleo, depresión...), 2. el infratratamiento y la subvaloración de las crisis, 3. el cumplimiento pobre y el retraso en la consulta y 4. lo genético y lo ambiental (la polución).

Mitchell (23,24) y Weiss (25), opinan que una crisis asmática es severa cuando existe **subvaloración y submedicación** por parte de la familia, el paciente y/o el médico (13, 26).

Cochrane (10) alerta sobre la falla en el cumplimiento y su monitoreo que podría ser el factor significativo en el aumento de las muertes por asma. Algunos pacientes con asma leve suspenden la medicación corticoidea inhalada y comienzan con asma nocturna antes de desarrollar un episodio de gravedad.

Taytard (27) **El cumplimiento implica la asociación del comportamiento del paciente y de sus creencias acerca de la enfermedad y de los medicamentos.** El autor deposita en el paciente la decisión de realizar o no su tratamiento.

Siafakas (14) describe los efectos del no cumplimiento y sus consecuencias sobre todo en la menor asistencia escolar y laboral, el stress familiar y el riesgo de crisis fatales (13).

Worth (28) estudió 90 pacientes con crisis fatales retrospectivamente y halló inframedicación (51%) y subestimación de la gravedad de los síntomas (75%) junto a retraso en la consulta e insuficiente cumplimiento.

Mellis (7) registró alrededor de la quinta semana, la disminución del empleo de la medicación inhalatoria en el 10% de los pacientes. Hemos tenido la misma observación.

Weinstein (29) y Molfino (30) enfatizan la necesidad de establecer estrategias sobre el comportamiento del paciente y el monitoreo de las medicaciones eficaces, con el fin de disminuir la morbilidad, los costos y prevenir los episodios casi fatales.

Para Rea (31) los riesgos y consecuencias de la **falta de cumplimiento** son un mayor número de visitas de emergencias, una mayor cantidad de internaciones, mayor frecuencia de asma casi fatal, y presencia de asma nocturna (26, 32,33).

Kesten (35) realizó un estudio retrospectivo pacientes con asma fatal (37 pacientes) e incluyó entre los factores de riesgo de la morbimortalidad: el pobre cumplimiento, la falta de educación para el asma, la falla en apreciar la severidad del ataque y un nivel socioeconómico bajo. (12,5).

En una investigación llevada a cabo por Yellowlees (36) y Campbell (37,38) con 77 pacientes con asma casi fatal encontraron que el 57% de los pacientes presentaban niveles altos de negación de su enfermedad.

Resultados

Resultados Fase 1

Tabla 1. Resultados FASE 1

Edad media	
49.8 ± 17.9 años	
Edad de la primera crisis	
Primera infancia 0-11 años	31.5%
Adolescencia 12-20 años	11.2%
Adulto joven 21-35 años	19.4%
Adulto > 36 años	16.7%
Sexo	
Femenino	65%
Masculino	35%
Tipo de asma	
Leve	59.5%
Moderada	31.2%
Severa	3.6%
Casi fatal	5.7%
Retraso en la consulta	29.3%
Previo a consulta en el servicio Atención en emergencias	18.9%
Internaciones	
Sala	3.8%
UTI	5.8%
Tipo de cumplimiento	
Malo	40.7%
Bueno	59.3%

Tabla 2. Cruce de tipo de asma y tipo de cumplimiento Fase 1 $\chi^2=53.42$ significativo al 1%

Tipo de asma	Tipo de cumplimiento	
	Bueno	Malo
Leve	71.6%	28.4%
Moderada	44.1%	55.9%
Severa	50%	50%
Casi fatal	15.7%	84.3%

Durante el seguimiento 17.3% (65 pacientes) se retrasaron más de un mes en la consulta normatizada con su médico.

Los factores como automedicación y costos (de la consulta y de la medicación) son los motivos de retraso más frecuentes (19).

En todos los tipos de asma: leve, moderada y severa, la probabilidad más alta de mejorar corresponde a los pacientes que no discontinúan ni modifican la medicación. Además es más perjudicial modificar la medicación que discontinuarla. La probabilidad de mejorar disminuye a medida que se avanza en la edad cualquiera sea el tipo de asma y de cumplimiento.

Utilizando el score la probabilidad de mejorar es del 87 % en pacientes que tienen buen cumplimiento y en aquellos con mal cumplimiento disminuye al 38 %.

Resultados Fase 2

Diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa:

Tabla 3. El contexto psicosocial en pacientes con asma severo y casi fatal

Contexto psicosocial	Severos 12	Casifatal 21
Factores emocionales presentes	66.67%	57.1%
Mudanza	25%	33.3%
Hábito tabáquico presente	25%	28.6%
Anteced. Familiares de asma	58.3%	61.9%
Anteced. Muerte familiar por asma	16.6%	9.5%
Situación laboral – Desocupado	75%	57.1%
Situación laboral del familiar responsable- Desocupado	41.17%	33.3%
Edad 1ª crisis:		
infancia entre 0- 11 años	16.7%	66.7%
adolescencia entre 12-20 años y		19%
adulto joven 21-35 años		
Adultez entre 36-65 años	83.3%	14.4%
Edad media	49.8 ± 13.2	41.1 ± 12.5
Creencia psicológ.de la enfermedad	83.3%	85.7%
Alergia a la aspirina	16.7%	9.5%
Motivo del retraso – creencia mejoría espontánea	75%	90.5%
Corticoides inhalados previos	33.3%	23.8%
Corticoides inhalados + inyectable previos	58.3%	76.2%

Tabla 4. Resultados FASE 2

Estado civil		Antec. de automedicación con Corticoides sistémicos	42.4%	
Soltero	60.6%			
En pareja	39.4%			
Convivencia con otros	87.9%	Antec. de tratamiento con corticoid. Inhalatorio	27.3%	
Ocupación		Creencias sobre origen de la enfermedad		
Empleado	45.5%	Psicológico	42.4%	
Desempleado	36.4%	Orgánico	15.2%	
Jubilados	3%	Ambos	42.4%	
Ama de casa	15.2%	Motivos del retraso		
Escolaridad		Costos	12.1%	
Primario	33.3%	Creencia mejoría espontánea	54.5%	
Secundario	66.7%	“ +costos	30.3%	
Hábito tabáquico	27.3%	Retraso	57.6%	
Alergia a la aspirina	12.1%	Mudanza	30.36%	
Sexo		Tipo de cumplimiento	Inicial	Final
Femenino	84.8%	Malo	100%	10%
Masculino	15.2%	Bueno	0%	90%
Antec. Familiares con asma	72.7%			
Antec. de muerte de un familiar por asma	12.1%			

- Edad de la primera crisis $\chi^2 = 15.46$ gl = 2 (p < 0.001)
- 66.7% asma casi fatal en primera infancia (8.2 Ds 8.91 años)
- 83.3% asma severo en adultez (36 Ds 19.02 años)

La disminución del porcentaje de pacientes con asma nocturna a partir de la segunda visita es estadísticamente significativa (p < 0.001), al igual que los pacientes que mejoraron su espirometría.

Se pudo apreciar que a partir de la segunda visita se observa un cambio favorable en el comportamiento de la adherencia en 90% de los pacientes. La proporción de pacientes que no cumplían con el tratamiento se mantuvo en alrededor del 10% (razones psicosociales).

La ausencia de asma nocturna se asocia a un buen cumplimiento.

El asma nocturno está asociado a todas las variables de cumplimiento y es estadísticamente significativo en cuanto a los automanejos 1 (disminución de la dosis, $\chi^2 = 241.9$, p < 0.001), 2 (retraso $\chi^2 = 169.9$, p < 0.01), 3 (discontinuación de la medicación ≥ 3 días, $\chi^2 = 162.5$, p < 0.01), 4 (irregular, $\chi^2 = 179.4$, p < 0.001), 5 (agrega medicación, $\chi^2 = 192.2$, p < 0.01).

La asociación directa entre mejoría de la espirometría respecto de la visita anterior y las variables de cumplimiento es estadísticamente significativa (aut1 $\chi^2 = 236.1$, p < 0.01; aut

3 $\chi^2 = 114.1$, p < 0.01; aut 4 $\chi^2 = 118.6$, p < 0.01; aut 5 $\chi^2 = 48.91$, p < 0.01; en todos los automanejos menos en el 2 (retraso en la consulta, $\chi^2 = 10.08$, p < 0.08). Se validó el score para medir el cumplimiento empleando el automanejo 2: modificación de la medicación y el automanejo 4: discontinuación de la medicación ≥ 3 días.

El coeficiente de fluctuación inicial fue $\geq a 30$ en el 75% de los pacientes y en el 25% fue $\geq 20 \leq 29$. El coeficiente de fluctuación final mejoró respecto del inicial: 24 pacientes (77.4%) tenían coeficiente ≤ 10 ; 6 pacientes (19.4%) $\geq 11 \leq 19$ y sólo un paciente (3.2%) presentó coeficiente $\geq 20 \leq 29$.

Además, independientemente del diagnóstico de tipo de asma inicial 50% de los pacientes logró un FEV1 normal al final del seguimiento. Duplicaron sus valores 34.4% de los severos, y no mejoraron sus funcionales 15.6%.

Conclusiones

Importancia clínica del cumplimiento en el asma

Los seres humanos poseemos **diferentes comportamientos hacia la salud y hacia la enfermedad.**

Es fundamental la instrucción regular del paciente con el monitoreo en cada consulta; brindando indi-

caciones e información clara al paciente y a sus familiares sobre la enfermedad, sobre los desencadenantes, sobre los métodos de tratamiento y el uso correcto de los inhaladores. Se busca una responsabilidad compartida en su tratamiento.

Era frecuente clasificar algunos pacientes como portadores de asma de difícil manejo, ahora dando una vuelta más ajustada al problema, podemos identificar **pacientes difíciles por pobre cumplimiento**.

En el **área terapéutica** el médico realiza indicaciones: 1) indicaciones principales farmacológicas referidas a la medicación, dosis-frecuencia, tiempo de empleo, e intervalos libres. 2) indicaciones anexas no farmacológicas: ejercicio, dieta, flujo pico, higiene ambiental (mascotas), protección profesional (barbijos) y fecha de controles.

Una vez realizadas las indicaciones, el **error** más frecuente del médico es pensar que sus indicaciones se cumplen fielmente (presunción de fe de un buen cumplimiento) Cramer (46).

La necesidad de comprender en los pacientes asmáticos si su comportamiento se diferencia o es semejante en los distintos grados de severidad del asma, me llevó a construir un instrumento de medición de los tipos de cumplimiento.

El score de cumplimiento validado define como cumplimiento malo, al paciente que presenta modificación de la dosis de la medicación y discontinuación de la misma ≥ 3 días.

Alrededor de algunos pacientes se visualiza un contexto familiar y psicosocial difícil, lo que a veces conlleva a un mal cumplimiento. *La enorme utilidad que surge de evaluar el estudio de cumplimiento* (anterior y presente en la historia de la enfermedad de ese paciente), en la etapa de diagnóstico, *se fundamenta en la mejoría hallada: no presentación del asma nocturno y mejoría de la función ventilatoria.*

Es posible abordar y educar al paciente sobre estos aspectos terapéuticos no tradicionales cuando sea **necesario investigando si modifica y/o discontinúa la medicación**.

Propongo incluir el estudio del cumplimiento durante el diagnóstico, como variable capaz de influir en la evolución y pronóstico de la **enfermedad crónica** como una herramienta de trabajo para la prevención de las crisis.

La investigación del cumplimiento es una herramienta útil, eficaz, rápida y no ocasiona gastos

adicionales. Permite ayudar a cumplir las guías preventivas y terapéuticas de la práctica general.

Se halló que los pacientes con buen cumplimiento 1) disminuyen los costos por medicación, 2) presentan menor número de internaciones y empleo de servicio de emergencias. 3) En lo social la consecuencia favorable consiste en disminución de los días de ausentismo escolar y laboral y 4) mejora la calidad de vida. 5) Más importante aún es que el buen cumplimiento disminuye el riesgo de ataques de asma casi/fatales.

Agradecimientos

Al Profesor Dr. Ricardo Gené por haberme guiado en el presente trabajo. Al Laboratorio Astra-Zeneca por haber suministrado la medicación en forma gratuita para los pacientes. Al Profesor Dr. Guillermo Semeniuk por su comprensión y su ética.

Bibliografía

1. Haas Emilio: Genética del asma bronquial. Anales de Inmunología clínica y alérgica, 1982,1 (2): 8-10.
2. Mc Nicol K.N.; Williams H.B.: Spectrum of Asthma in Children-1, Clinical and Physiological Components. British Medical Journal 1973, 4: 7-11.
3. Pepys J.: Clinical Aspects of Asthma.- Triangle. 1978; 17 (3) : 125-130
4. Williams H.; McNichol K.N.: Prevalence Natural history and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological Study. British Medical Journal 1969, 4: 321- 325
5. Gregg I.: Role of the Family Doctor in management Asthma Clark T.J.H., Godfrey S. 2da. Ed. Chapman and Hell London; 1983 : 490- 501.
6. Hetzel M.R.; Clark T.J.H.: Adult' asthma. Asthma, 2da. Edition. Clark T.H.J., Godfrey S. Chapman and Hall London 1983: 457-489.
7. Mellis C.M.; Peat J.K.; Bauman A.E.; Woolcock A.J.: The cost of asthma in New South Wales. Med-J-Aust; 1991 21; 155 (8): 522-8.
8. Mitchell E.A.; Dauson K.: Why are hospital admissions of children with acute asthma increasing ? Eur.Respir. J.;1989; 2(5): 470-2 .
9. Agras, W.S.: Understanding compliance with the medical regimen: the scope of the problem and a theoretical perspective. Arthritis Care-Res; 1989; 2 (3) : 52-57.
10. Cochrane G.M.: Therapeutic compliance in asthma. Its magnitude and implications. Eur/Res. J. 1992; 5: 122-124.
11. Friedman, L.M; Furberg, C.D.; De Mets, D.L.: Fundamentals of Clinical Trials 1985 PSG Publishing Company USA Second Edition.
12. Gregg I.: Can measurement of peak expiratory flow enhance compliance in chronic asthma? Eur Respir J. 1992, 5: 136-140.
13. Hill R.A.; Standen P.J.; Tattersfield A.E.: Asthma wheez-

- ing and school absence in primary schools. *Arch Dis Child*; 1989; 64(2):146-251.
14. Siafakas N.M., Bouros D.: Consequences of poor-compliance in chronic respiratory diseases. *Eur Respir J*. 1992, 5, 134-136.
 15. Fletcher, R.H.; Fletcher S.W.; Wagner E. H.: *Epidemiología Clínica*. Ed. Consulta Provenza ;1989 Barcelona
 16. Gibbs, S.: Prescription Information Leaflets for Patients. *Eur Respir J*. 1992, 5: 140-143
 17. Thompson, D.; Fitzpatrick, R.: *La enfermedad como experiencia*. Fondo de Cultura Económica; 1990.
 18. Gené, R., Finkelstein, C.: Prevalencia del Asma Bronquial en Niños y Adolescentes: Dificultades halladas en la realización del estudio. 1993. *Actas del XIV Congreso Argentino de Tisiología y Neumonología*. Rosario, Santa Fé, Argentina
 19. Burney, P.G.J.; *Epidemiology Asthma Mortality in England and Wales: Evidence for a Further Increase 1974-84*; *The Lancet*; 1986; 8502 (2) : 323-326.
 20. Finkelstein C.N.: *Epidemiología del Asma Bronquial*; *Medicine*. 1994, 19: 1059-1063
 21. Gurpegui, M.; Aguirre, M.; Muñoz, J.: *Metodología para el Estudio de los Acontecimientos de Vida en los Trastornos Psiquiátricos*. *Rev. Med. Universidad Navarra*. España. 1982 26 (3): 21-26
 22. *Definiciones del Consenso Internacional. para el Diagnóstico. y Tratamiento. del Asma*. National Heart Lung and Blood Institute. Bethesda Maryland 20892 Publication n° 92-3091, June 1992 US Department of Health and Human Services.
 23. Mitchell E.A.; Stewart A.W.; Pattermore P.K.; Asher M.I.; Harrison A.C.; Rea H.H.: Socioeconomic status in childhood asthma. *Int J. Epidemiol*; 1989; 18(4): 888-890.
 24. Kaptein, A. A.: Compliance: Stimulating Patient Cooperation; *Eur. Resp. Pj.*; 5:132-134.
 25. Weiss Kenin B.; Wagener Diane K.: Changing Patterns of Asthma Mortality Identifying Target Populations at High Risk. 1990; 264 (13) : 1683-1687.
 26. Sporik R.; Holgate S.T.; Cogswell J.J.: Natural history of asthma in childhood-a birth cohort study. *Arch-Dis-Child*. 1991; 66 (9): 1050-1053.
 27. Taytard A.: Assessing compliance in asthma patients. *Eur Respir J*. 1992, 5 : 125-126.
 28. Worth H.: Educational programs in asthmatics. *Eur Respir J*. 1992, 5 : 138-140.
 29. Weinstein, A.G.; *Clinical Management Strategies to Maintain Drug Compliance in Asthmatic Children*; *Ann. Allergy Asthma Immunon*, 1995; 74(4):304-310
 30. Molfino, N.A.; Nannini, L.J.; Rebeck, A.S.; Slutsky, A.S.; *The Fatality-Prone Asthmatic Patient. Follow-up Study After Near-Fatal Attacks.*; *Chest*, 1992; 101:621-623.
 31. Rea, H.H.; Scragg, R.; Jackson, R.; Beaglehole, R.; Fenwick, J.; Sutherland, D.; *A Case Control Study of Deaths from Asthma*; *Thorax* 1986; 41:833-839.
 32. Mitchell E.A.; Cutler D.R.: Pediatric admissions to Auckland Hospital for asthma from 1970-1980; *N.Z. Med. J.*; 1984 8; 97(749): 67-70.
 33. Sly R.M: Increases in deaths from asthma. *Ann. Allergy* 1984; 53: 20-25.
 34. Cramer, J.A.; Matson, R.H.; Prevet, M.L.; Scheyer, M.D.; Duilette, R.N.; *How Often is Medication Taken as Prescribed?*; *Jama*, 1989; 261 (22) : 3273-3277.
 35. Kesten,S.;Chew,R.;Hanania, N.A.*Health Care Utilization After Near-Fatal Asthma* *Chest*;1995;107:1564-1569.
 36. Yellowlees P.M; Kalucy R.S.: Psychobiological aspects of asthma and the consequent research implications. *Chest* 1990; 97: 628-634.
 37. Campbell, D.A.; McLennan G.; Coates, J.R.; Frith, P.A.; Gluya's, P.A.; Latimer, K.M.; Luke, C.G.; Martin, A.J.;Roder D.M.; Ruffin, R.e.; *A Comparison of Asthma Deaths and Near-Fatal Attacks in South Australia*. *Eur.Respir.J.*; 1994 Mar; 7(3):490-497.
 38. Campbell, D.A.; *Psychiatric and Medical Features of Near-Fatal Asthma*; *Thorax* 1995; 50:254-259.