

# Artigo Original

## Fatores associados à mortalidade em pacientes hospitalizados por asma aguda grave em 1994, 1999 e 2004 na Espanha e América Latina\*

Factors associated with mortality in patients hospitalized in Spain and Latin America for acute severe asthma in 1994, 1999, and 2004

Gustavo Javier Rodrigo<sup>1</sup>, Vicente Plaza<sup>2</sup>, Santiago Bardagí Forns<sup>3</sup>, Miguel Perpiñá Tordera<sup>4</sup>, Jorge Salas<sup>5</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar, pela primeira vez, as características de pacientes com asma aguda que morreram durante a hospitalização na Espanha e na América Latina, bem como avaliar fatores associados à mortalidade por asma. **Métodos:** Revisão retrospectiva dos registros hospitalares de 3.038 pacientes com asma (com idade entre 15 e 69 anos) internados em dezenove hospitais de atendimento terciário na Espanha e em oito países da América Latina em 1994, 1999 e 2004. **Resultados:** Houve 25 mortes (0,8% de todos os pacientes hospitalizados) durante os três anos estudados. Embora tenha havido uma tendência de redução da mortalidade hospitalar (de 0,97% em 1994 para 0,69% em 2004), não houve diferenças significativas quanto ao ano ou à área geográfica. Internações em unidade de terapia intensiva e casos de parada cardiopulmonar pré-hospitalar aumentaram as taxas de mortalidade para 8,3% e 24,7%, respectivamente. A análise multivariada mostrou que sexo (feminino; OR = 25,5; IC95%: 2,6-246,8), parada cardiopulmonar pré-hospitalar (OR = 22,5; IC95%: 4,4-114,7) e pH arterial < 7,3 durante a hospitalização (OR = 1,0; IC95%: 1,1-3,4) estavam fortemente associados à mortalidade por asma. **Conclusões:** Nosso estudo sobre mortalidade em pacientes hospitalizados por asma aguda grave mostrou que as mortes ocorreram quase que exclusivamente entre pacientes do sexo feminino e entre pacientes que sofreram parada cardiopulmonar pré-hospitalar, confirmando achados anteriores de estudos realizados em países desenvolvidos.

**Descritores:** Asma/mortalidade; Asma/epidemiologia; Hospitalização; Mortalidade Hospitalar.

### Abstract

**Objective:** To evaluate, for the first time, the characteristics of patients with acute asthma who died during hospitalization in Spain and Latin America, as well as to evaluate factors associated with asthma mortality. **Methods:** A retrospective review of hospital records of 3,038 patients with asthma (aged 15-69 years) admitted to nineteen tertiary care hospitals in Spain and in eight Latin-American countries in 1994, 1999, and 2004. **Results:** There were 25 deaths (0.8% of all hospitalized patients) during the three years studied. Although there was a tendency towards a reduction in in-hospital mortality (from 0.97% in 1994 to 0.69% in 2004), there were no significant differences in terms of year or geographic area. Intensive care unit admissions and cases of out of hospital cardiopulmonary arrest increased the mortality rates to 8.3% and 24.7%, respectively. The multivariate analysis showed that gender (female; OR = 25.5; 95% CI: 2.6-246.8), out of hospital cardiopulmonary arrest (OR = 22.5; 95% CI: 4.4-114.7), and arterial pH < 7.3 during hospitalization (OR = 1.0; 95% CI: 1.1-3.4) were strongly associated with asthma mortality. **Conclusions:** Our study on mortality in patients hospitalized for acute severe asthma showed that deaths occurred almost exclusively in female patients and in patients who suffered out of hospital cardiopulmonary arrest, confirming previous findings from studies conducted in developed countries.

**Keywords:** Asthma/mortality; Asthma/epidemiology; Hospitalization; Hospital mortality.

\* Estudo multicêntrico realizado na Espanha e na América Latina.

1. Médico do Pronto-Socorro. *Hospital Central de las Fuerzas Armadas*, Montevideu, Uruguai.

2. Médico do Departamento de Pneumologia. *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, Barcelona, Espanha.

3. Médico do Departamento de Pneumologia. *Hospital de Mataró*, Barcelona, Espanha.

4. Médico do Departamento de Pneumologia. *Hospital Universitario La Fe*, Valência, Espanha.

5. Médico do *Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, Cidade do México, México.

Endereço para correspondência: Gustavo Javier Rodrigo. Departamento de Emergencia, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Av. 8 de Octubre, 3020, Montevideo, 11600, Uruguay.

Tel 59 82 487-0165. Fax 59 82 487-2506. E-mail: gurodrig@adinet.com.uy

Apoio financeiro: Este estudo foi financiado por AstraZeneca, Espanha, como parte do *Programa de Investigación Integrada* (PII, Programa de Pesquisa Integrada) do Setor de Asma da *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR, Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica). AstraZeneca não teve qualquer envolvimento na coleta ou na interpretação dos dados, nem tampouco na confecção do manuscrito.

Recebido para publicação em 21/8/2007. Aprovado, após revisão, em 13/11/2007.

## Introdução

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns em todo o mundo.<sup>(1)</sup> Nos Estados Unidos, ela é responsável por mais de 1,5 milhão de atendimentos de emergência, aproximadamente 500.000 hospitalizações e quase 5.000 mortes a cada ano.<sup>(2-4)</sup> Na última década, estudos epidemiológicos têm mostrado que as taxas de mortalidade vêm se estabilizando ou gradualmente diminuindo em diferentes países.<sup>(5-11)</sup> Embora a maioria das mortes ocorra fora do hospital, um número significativo ainda ocorre no pronto-socorro ou, mais frequentemente, durante a hospitalização. Entretanto, poucos são os estudos que avaliam as características de pacientes com asma aguda que morreram durante a hospitalização, sendo a maioria deles realizada em países como os Estados Unidos ou os países do Reino Unido.<sup>(12-13)</sup> Pouquíssimos estudos apresentam dados sobre a América Latina ou a Espanha.<sup>(14)</sup>

A fim de abordar essa falta de informação, realizamos um estudo multinacional, multicêntrico e retrospectivo para avaliar, pela primeira vez, as características de pacientes com asma aguda que morreram durante a hospitalização na Espanha e na América Latina, bem como para avaliar fatores associados à mortalidade por asma.

## Métodos

Para realizar este estudo, utilizamos o banco de dados do projeto denominado *Estudio del Asma Grave en Latinoamérica y España* (EAGLE, Estudo sobre Asma Grave na América Latina e Espanha), criado pelos respectivos setores de asma da Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica e da *American Thoracic Society*.<sup>(15)</sup>

A população do estudo incluiu todos os casos de internação hospitalar (>48 h) por asma grave em grandes áreas urbanas da Espanha (nove serviços de saúde) e da América Latina (dez serviços de saúde de oito países: Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Peru, Uruguai e Venezuela) ocorridos

durantes os anos de 1994, 1999 e 2004. Cada hospital avaliado tinha, durante os anos selecionados, mais de 200 leitos, um pronto-socorro ativo e uma unidade de terapia intensiva (UTI). Em cada serviço de saúde, revisamos e identificamos todos os registros hospitalares dos pacientes (com idade entre 15 e 69 anos) internados com diagnóstico principal de asma aguda—Classificação Internacional de Doenças, nona (493.01) e décima (J45, J46) revisões. Como alguns pacientes foram internados mais de uma vez em cada ano selecionado, a análise restringiu-se à última internação de cada paciente em cada ano.

A revisão detalhada dos registros incluiu dados demográficos, ano/mês de internação, dados sobre hospitalização prévia—uso de corticosteróides inalatórios, beta-agonistas de ação prolongada ou teofilina como medicamento de controle; gravidade da asma de acordo com os critérios da *Global Initiative for Asthma*<sup>(16)</sup> e hospitalização prévia por asma—e dados obtidos durante a hospitalização: pH arterial hospitalar mais baixo; relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/pico de fluxo expiratório (VEF<sub>1</sub>/PFE) no pronto-socorro; tempo de hospitalização; internação em UTI e tempo de permanência; parada cardiopulmonar; intubação ou ventilação mecânica durante a hospitalização; tempo de intubação ou ventilação mecânica e mortalidade hospitalar. Quanto às variações sazonais das internações hospitalares, o verão foi definido como julho-setembro no hemisfério norte e como janeiro-março no hemisfério sul, o outono foi definido como outubro-dezembro no hemisfério norte e como abril-junho no hemisfério sul, o inverno foi definido com janeiro-março no hemisfério norte e com julho-setembro no hemisfério sul, e a primavera foi definida como abril-junho no hemisfério norte e como outubro-dezembro no hemisfério sul.

Todos os dados foram analisados utilizando-se o software *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 12.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão para as variáveis conti-

**Tabela 1** – Taxas de mortalidade estratificadas por ano e área geográfica.

	1994	1999	2004	p
Todos os nove países <sup>a</sup>	7/718 (0,97%)	10/1166 (0,85%)	8/1154 (0,69%)	0,7
Espanha	4/393 (1,01%)	4/643 (0,62%)	6/673 (0,89%)	0,6
América Latina	3/325 (0,92%)	6/519 (1,10%)	2/481 (0,41%)	0,2

<sup>a</sup>Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Espanha, México, Peru, Uruguai e Venezuela.

nuas. O desfecho principal foi mortalidade por asma. Os sujeitos foram divididos em dois grupos: os que morreram durante a hospitalização e os que receberam alta (controles). As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas utilizando-se o teste t para amostras independentes, e as variáveis contínuas sem distribuição normal foram comparadas utilizando-se o teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se o teste do qui-quadrado com correção de Yates ou o teste exato de Fisher. Os fatores associados à mortalidade por asma em nível de significância de  $p = 0,05$  na análise univariada foram selecionados para inclusão em uma análise multivariada (regressão logística múltipla). Valores de  $p < 0,05$ , utilizando-se teste bicaudal, foram considerados significativos para todos os testes estatísticos. Intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculados utilizando-se fórmulas padronizadas.<sup>(17)</sup>

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética locais.

## Resultados

Um total de 3.038 pacientes com asma (37,5% com idade entre 15 e 34 anos, 32,5% com idade entre 35 e 55 anos e 30% com 56 anos ou mais) foi auditado. A Espanha foi responsável por 56,4% da amostra total (nove grandes hospitais urbanos), e a América Latina foi responsável por 43,6% (dez serviços de saúde de oito países).<sup>(15)</sup> No momento da internação no pronto-socorro, 49,2% dos pacientes com asma tinham exacerbações graves ( $VEF_1/PFE$  basal  $< 50\%$  do previsto), 27,2% tinham exacerbações com risco de morte ( $VEF_1/PFE < 30\%$  do previsto), e apenas 23,6% apresentavam crises leves a moderadas ( $VEF_1/PFE > 50\%$  do previsto). Entretanto, essa variável foi registrada em apenas 806 casos (26,5% de todos os pacientes internados). No total, houve 25 mortes (0,8% de todos os

**Tabela 2** – Análise univariada comparando sobreviventes e não sobreviventes.

Variável	Sobreviventes (n = 3.013)	Não sobreviventes (n = 25)	p
Idade (anos), média ± DP	42,2 ± 19,1	58,6 ± 18,8	0,0001
Sexo (feminino), n (%)	2080 (69,0)	23 (92,0)	0,002
Gravidade e tipo de asma			
Intermitente, n (%)	570 (18,9)	0 (0)	0,0001
Persistente leve, n (%)	557 (18,5)	2 (8,0)	
Persistente moderada, n (%)	1051 (34,8)	7 (28,0)	
Persistente grave, n (%)	835 (27,8)	16 (64,0)	
Internações prévias, n (%)	1771 (58,8)	17 (68,0)	0,4
Estação			
Verão, n (%)	631 (20,9)	2 (8,0)	0,02
Outono, n (%)	881 (29,2)	8 (32,0)	
Inverno, n (%)	879 (29,2)	13 (52,0)	
Primavera, n (%)	712 (23,7)	2 (8,0)	
Uso prévio de CI, n (%)	982 (32,6)	10 (40,0)	0,2
Uso prévio de BAAP, n (%)	449 (14,9)	4 (16,0)	0,6
Uso prévio de teofilina, n (%)	512 (17,1)	10 (40,0)	0,004
$VEF_1/PFE$ (% do previsto) no PS (n = 806), média ± DP	42,1 ± 16,1	27,0 ± 12,5	0,02
pH arterial hospitalar mais baixo (n = 2.229), média ± DP	7,4 ± 0,08	7,2 ± 0,17	0,0001
Tempo de hospitalização (dias), média ± DP	7,5 ± 6,58	11,9 ± 12,2	0,0001
Intubação/ventilação mecânica, n (%)	159 (5,3)	4 (16,0)	0,04
Internações em UTI, n (%)	189 (6,3)	17 (68,0)	0,0001
Parada cardiopulmonar, n (%)	55 (1,8)	18 (72,0)	0,0001

DP: desvio padrão; CI: corticosteróides inalatórios; BAAP: beta-agonistas de ação prolongada;  $VEF_1$ : volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório; PS: pronto-socorro; e UTI: unidade de terapia intensiva.

pacientes hospitalizados) durante os três anos estudados. Não houve diferenças significativas quanto ao ano ou à área geográfica (Tabela 1), embora tenha havido uma tendência de redução da mortalidade hospitalar (de 0,97% em 1994 para 0,69% em 2004). A ocorrência de eventos como internação em UTI ou parada cardiopulmonar aumentou as taxas de mortalidade para 8,3 e 24,7%, respectivamente. Na análise univariada (Tabela 2), encontramos diferenças significativas entre os pacientes asmáticos sobreviventes e os não sobreviventes. Houve relação entre mortalidade e idade, haja vista que a maioria das mortes por asma ocorreu em pacientes com mais de 50 anos (68 vs. 12% em pacientes com menos de 35 anos e 20% em pacientes com idade entre 35 e 50). Além disso, quase todas as mortes ocorreram em pacientes do sexo feminino. Os pacientes asmáticos não sobreviventes apresentaram asma de maior gravidade, e houve variação sazonal da taxa de mortalidade entre esses pacientes (um excesso de mortes hospitalares durante os meses de inverno). Por fim, o uso de teofilina foi significativamente maior entre os pacientes asmáticos não sobreviventes. Vale ressaltar que não houve diferença entre os grupos quanto ao uso de beta-agonistas de ação prolongada. Em relação ao VEF<sub>1</sub>/FEP e ao pH arterial, as crises de asma durante a hospitalização foram mais graves entre os pacientes asmáticos não sobreviventes do que entre os sobreviventes. Além disso, os pacientes asmáticos não sobreviventes foram hospitalizados por períodos mais longos, foram submetidos a intubação/ventilação mecânica com maior frequência, foram internados em UTI

com maior frequência e sofreram parada cardiopulmonar com maior frequência.

As variáveis significativamente associadas à mortalidade por asma durante a hospitalização foram incluídas em uma análise multivariada (Tabela 3). Após o ajuste para os outros preditores do modelo, descobrimos que três variáveis estavam associadas à mortalidade por asma. Duas dessas variáveis apresentaram associação particularmente forte com a mortalidade por asma, aumentando de forma independente a probabilidade de morte durante a hospitalização: sexo (feminino; OR = 25,5; IC95%: 2,6-246,8) e parada cardiopulmonar (OR = 22,5; IC95%: 4,4-114,7). Uma terceira variável, pH arterial < 7,3 durante a hospitalização (OR = 1,9; IC95%: 1,1-3,4), também estava associada a aumento significativo da mortalidade por asma.

## Discussão

Verificamos que a taxa bruta de mortalidade durante os três anos estudados foi de menos de 1% de todos os pacientes internados, e que houve uma tendência de redução da mortalidade hospitalar (de 0,97% em 1994 para 0,69% em 2004). Como essa tendência não pode ser explicada por um declínio na prevalência da asma, pode-se especular que ela foi produzida por uma melhora do manejo dos pacientes com asma nos períodos entre as crises graves e durante as hospitalizações.<sup>(15)</sup>

Entre os pacientes que morreram durante a hospitalização, o intervalo médio entre a internação hospitalar e a morte foi de aproximadamente 12 dias. As mortes ocorreram com maior frequência

**Tabela 3** – Análises univariada e multivariada de fatores potencialmente associados à mortalidade.

Variável	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Idade > 50 anos	3,9	1,6-9,3	0,002	3,0	0,8-11,7	0,1
Sexo feminino	5,2	1,2-21,9	0,02	25,5	2,6-246,8	0,005
Asma persistente grave	4,9	2,0-11,5	0,0001	1,5	0,4-5,0	0,4
Internação hospitalar durante o inverno	2,1	1,1-4,3	0,04	1,1	0,3-3,8	0,8
Uso de teofilina	3,5	1,5-7,8	0,003	2,1	0,6-7,5	0,2
VEF <sub>1</sub> /PFE < 35% do previsto	3,2	1,0-5,3	0,05	2,9	0,5-16,3	9,2
pH arterial < 7,3	5,5	2,1-13,9	0,0001	1,9	1,1-3,4	0,02
Hospitalização por mais do que 12 dias	12,8	2,8-58,3	0,001	1,9	0,1-22,3	0,5
Intubação/ventilação mecânica	3,4	1,1-10,0	0,02	1,4	0,3-6,3	0,6
Internação em UTI	31,7	13,5-74,9	0,0001	3,3	0,6-16,7	0,1
Parada cardiopulmonar	138,2	55,5-344,5	0,0001	22,5	4,4-114,7	0,0001

VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório; e UTI: unidade de terapia intensiva.

entre certas classes de pacientes: os >50 anos de idade, os com asma persistente grave, os hospitalizados durante o inverno, os que fizeram uso prévio de teofilina, os que apresentaram obstrução mais grave das vias aéreas no pronto-socorro, os hospitalizados por períodos mais longos, os internados em UTI e os submetidos à intubação, à ventilação mecânica ou a ambas. Entretanto, a análise multivariada mostrou que sexo feminino e parada cardiopulmonar eram as únicas variáveis independentemente associadas a aumento significativo do risco de mortalidade. As mortes ocorreram quase que exclusivamente em pacientes do sexo feminino (92% de todas as mortes), e a taxa de mortalidade foi bem alta (24,7%) entre pacientes que sofreram parada cardiopulmonar. O pH arterial < 7,3 durante a hospitalização também estava associado a aumento do risco de mortalidade.

Nossos dados estão de acordo com os de estudos anteriores. A taxa de mortalidade entre os pacientes hospitalizados na Espanha e na América Latina foi semelhante à encontrada em estudos anteriores realizados nos Estados Unidos e no Reino Unido (menos de 1% de todas as internações).<sup>(12-13)</sup> A maioria dos pacientes que morreu tinha menos de 34 anos de idade. Além disso, estudos recentes relatam que a incidência de mortalidade hospitalar relacionada à asma é maior entre as mulheres do que entre os homens.<sup>(13-14,18)</sup> Embora seja difícil entender porque o risco de mortalidade é maior para pacientes do sexo feminino hospitalizados por asma, isso talvez se deva ao viés de gênero (predominância de mulheres) entre os adultos com asma. Entre os pacientes com asma grave, a relação mulher/homem pode ser de até 4:1.<sup>(13-14,19)</sup> Além disso, diferenças biológicas e outros fatores, incluindo preocupações ambientais, pobreza, e qualidade do atendimento, poderiam ter seu papel.<sup>(20)</sup> Por fim, 72% das mortes pareceram ser atribuíveis à parada cardiopulmonar pré-hospitalar e à encefalopatia anóxica resultante.

Este estudo teve várias limitações. Apesar de ser um estudo multinacional e multicêntrico, ele teve caráter retrospectivo e focalizou três períodos de tempo distintos. Portanto, há a possibilidade de que nem todos os registros dos anos estudados tenham sido localizados e de que dados contínuos talvez não mostrem as mesmas tendências em pacientes hospitalizados por asma aguda grave. Como não havia critérios de internação padronizados, alguns dos pacientes (como os com doença pulmonar obstru-

tiva crônica e, em particular, os acima de 50 anos de idade) podem ter sido diagnosticados erroneamente. Embora tenhamos selecionado uma amostra grande de pacientes hospitalizados com asma de dezenove serviços de saúde de grandes áreas urbanas da Espanha e de oito países da América Latina, os resultados não são necessariamente representativos de todos os pacientes hospitalizados por asma aguda grave.

Em conclusão, nosso estudo sobre mortalidade em pacientes hospitalizados por asma aguda grave na Espanha e na América Latina mostrou que as mortes ocorreram quase que exclusivamente em pacientes do sexo feminino e em pacientes que sofreram parada cardiopulmonar pré-hospitalar. Esses dados confirmam os de estudos anteriores realizados em países desenvolvidos.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Carlos Barcina (AstraZeneca, Espanha) a assistência técnica. Gostaríamos também de ressaltar a contribuição dos pesquisadores do projeto EAGLE: Argentina: R. Gené (*Hospital de Clínicas*, Buenos Aires) e L. J. Nannini (*Hospital General Baigorria*, Rosário) –Brasil: R. Stirbulov (*Santa Casa de São Paulo*)—Chile: R. Sepúlveda (*Instituto del Tórax*)—Colômbia: I. Solarte (*Fundación Neumológica Colombiana*, Bogotá)—Espanha: J. Armengol (*Hospital de Terrassa*), S. Bardagi (*Hospital de Mataró*), M. T. Bazús (*Instituto Nacional de Sílicosis*, Oviedo), J. Bellido (*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, Barcelona), A. J. Cosano (*Hospital Reïn Sofí*, Córdoba), A. Lopez-Viña (*Hospital Puerta de Hierro*, Madrid), E. Martinez Moragón (*Hospital de Sagunto*), M. Perpiñá (*Hospital La Fe*, Valência), V. Plaza (*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, Barcelona), G. Rodriguez-Trigo (*Hospital Juan Canalejo*, La Coruña) e J. Sanchis (*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, Barcelona)—México: J. Salas (*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, Cidade do México)—Peru: M. Tsukayama (*Clínica Ricardo Palma*, Lima)—Uruguai: L. Piñeyro (*Hospital Maciel*, Montevidéu) e G. J. Rodrigo (*Hospital Central de las Fuerzas Armadas*, Montevidéu)—e Venezuela: G. Levy (*Hospital Universitario*, Caracas).

## Referências

1. Global Initiative for Asthma, National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for asthma management

- and prevention. NIH publication, no. 02-3659. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
- Centers for Disease Control and Prevention. [homepage on the Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. [cited 2007 Mar 10]. Asthma. Available from: [www.cdc.gov/asthma/asthmadata.htm](http://www.cdc.gov/asthma/asthmadata.htm).
  - Division of Data Services. Asthma prevalence: health care use and mortality, 2001-2001. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2002.
  - Kochanek KD, Murphy SL, Anderson RN, Scott C. Deaths: Final data for 2002. National vital statistics reports; 53 n° 5. Hyattsville: National Center for Health Statistics. 2004.
  - Sly RM. Continuing decreases in asthma mortality in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(3):313-8.
  - Chatkin G, Chatkin JM, Fritscher CC, Cavalet-Blanco D, Bittencourt HR, Sears MR. Asthma mortality in southern Brazil: is there a changing trend? *J Asthma*. 2007;44(2):133-6.
  - Albacar E, Borrell C. Trends in infant mortality in Barcelona [Spain], 1983-1998. [Article in Spanish] *Gac Sanit*. 2004;18(1):24-31. Erratum in: *Gac Sanit*. 2005;19(2):102.
  - Vandale S, Rascón-Pacheco RA, Kageyama ML. Time-trends and causes of infant, neonatal and postneonatal mortality in Mexico, 1980-1990. *Salud Publica Mex*. 1997;39(1):48-52.
  - Kuo LC, Shau WY, Yang PC, Kuo SH. Trends in asthma mortality in Taiwan, 1981-2000. *J Formos Med Assoc*. 2003;102(8):534-8.
  - Ito Y, Tamakoshi A, Wakai K, Takagi K, Yamaki K, Ohno Y. Trends in asthma mortality in Japan. *J Asthma*. 2002;39(7):633-9.
  - 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(8):1431-5.
  - Krishnan V, Diette GB, Rand CS, Bilderback AL, Merriman B, Hansel NN, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):633-8.
  - Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007;101(8):1659-64.
  - Sunyer J, Antó JM, McFarlane D, Domingo A, Tobías A, Barceló MA, et al. Sex differences in mortality of people who visited emergency rooms for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):851-6.
  - Rodrigo GJ, Plaza V. Características clínicas de la agudización grave del asma en Latinoamérica y España. Similitudes y diferencias (proyecto EAGLE). In: Plaza V, Rodrigo GJ, editors. *Asma aguda*. Barcelona: Ergón, 2007. p. 107-123.
  - Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services; c2000 [updated Sep 2006; cited 2007 Apr 29]. Available from: <http://www.ginasthma.org>
  - Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, editors. *Statistics with confidence*. London: BMJ Publishing Group; 2000.
  - Afessa B, Morales I, Cury JD. Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. *Chest*. 2001;120(5):1616-21.
  - The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):470-7.
  - Redline S, Gold D. Challenges in interpreting gender differences in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 1):1219-21.