

Farmacoeconomía en rinitis y asma

JOAN SERRA BATLLES

Introducción

El presente artículo tiene como objetivo hacer una revisión sobre un tema, que en los momentos actuales se considera de gran importancia, como es el estudio económico de la rinitis y el asma. Los costes económicos que representan las enfermedades es un tema de extraordinaria importancia ya que hoy en día estos aspectos de salud comunitaria trascienden los propios medios sanitarios. La evaluación económica de la rinitis y el asma es necesaria para que las autoridades sanitarias conozcan mejor la realidad de las enfermedades y puedan establecer hipótesis de trabajo para una mejor asignación de recursos. También ayuda a los profesionales para seguir tomando decisiones diagnósticas y terapéuticas sobre las enfermedades más comunes.

Analizando los costes de asma, tanto internacionales como con los escasos estudios que hay nacionales, se puede comprobar que en los últimos 15 años el hecho de tener un mejor conocimiento de la enfermedad, de disponer de medicación más efectiva,

junto a la mejor educación tanto de los profesionales como de los pacientes, ha permitido una reducción sustancial de los costes totales, sobre todo de los costes indirectos, como bajas laborales o invalideces; aunque también de los costos directos derivados de la disminución de ingresos y asistencias en servicios de urgencia. Además, los enfermos están mejor controlados aunque sea en parte a costa de haber aumentado el gasto por medicamentos en estos últimos años. Se demuestra que el paciente que menos gasta siempre será el asmático que se mantiene estable y bien controlado.

A pesar de que la rinitis es una enfermedad muy prevalente, hay pocos estudios que hayan evaluado sus aspectos económicos. Se dispone de algunos estudios internacionales y en lo que se refiere a España se está realizando un estudio cuyos resultados se prevé que estarán disponibles en el plazo de un año. Los estudios realizados hasta ahora sobre los costos de la rinitis muestran una gran variabilidad en sus resultados. En los Estados Unidos de América es el país en el que se han realizado más estudios, habiéndose estimado que la rinitis reduce la producti-

vidad de estos pacientes en un 40%, y que los costes que ello implica pueden llegar a ser entre 3 y 5 millones de dólares anuales.

La suma de ambas manifestaciones: rinitis y asma en un mismo paciente puede aumentar los costes sobre todo cuando no se logra un buen control de ambos procesos.

El impacto económico que socialmente representan las enfermedades es un tema de extraordinaria importancia. Hoy en día estos aspectos de salud comunitaria van más allá de los propios medios sanitarios, como vemos en el debate político planteado respecto al coste económico que supone para la sociedad el estado del bienestar y concretamente el de la protección sanitaria universal. La evaluación económica de los trastornos más prevalentes como son la rinitis y el asma, es necesaria para ayudar a las autoridades sanitarias a conocer la realidad de las enfermedades y establecer hipótesis de trabajo para una mejor asignación de recursos, que por razones obvias no son ilimitados¹. Este tipo de estudios también es necesarios para los profesionales sanitarios ya que les obligará a ser más cuidadosos a la hora de tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas.

La elevada prevalencia y el progresivo incremento de la incidencia en las enfermedades respiratorias y más concretamente la rinitis y el asma en los países desarrollados, han convertido a estas enfermedades en un grave problema no solo sanitario, sino también de índole económica, estimándose que el gasto sanitario ocasionado por la asistencia y tratamiento del asma en los países industrializados oscila entre el 1 y el 2% del gasto total sanitario^{2,4}. El reconocimiento del impacto económico que para la sociedad supone la rinitis y el asma, está incluso reflejado en los últimos consensos internacionales y en las guías de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), como un problema añadido que debe ser contemplado a la hora del abordaje completo de esta patología.

La farmacoeconomía es uno de los puntos de mayor interés en la evaluación de los recursos sanitarios, aunque no puede separarse del resto de las medidas económicas implicadas en la atención de los pacientes con rinitis y asma. Desde un enfoque farmacoeconómico interesa conocer, por ejemplo, que proporción de estos pacientes es responsable del coste de la enfermedad.

Cuando se evalúan los costes ocasionados por una enfermedad como en este caso la rinitis y el asma, se subdividen, según su naturaleza, en tres grandes apartados: costes directos, costes indirectos y costes intangibles.

Los costes directos están causados por los recursos consumidos, que incluyen los fármacos, las visitas a facultativos y a centros sanitarios como a urgencias, y hospitalizaciones entre otras, mas el coste de los métodos diagnósticos y de seguimiento utilizados como las pruebas funcionales, radiografías, analíticas y demás. Los costes indirectos están relacionados con los recursos perdidos, e incluyen el dinero gastado o dejado de ganar por las bajas laborales, las incapacidades laborales, las jubilaciones anticipadas y las muertes prematuras. Los costes intangibles están relacionados con las posibles ganancias no obtenidas a causa del impacto emocional y la pérdida de calidad de vida que ocasiona en los pacientes o en sus familiares la enfermedad, por ejemplo cuando un familiar tiene que abandonar su trabajo para acompañar a alguien al médico.

Los costes directos son los más fáciles de cuantificar dada su propia condición, sin embargo, los indirectos y los intangibles son más difíciles. Los indirectos dependen en gran medida del mercado laboral y de la protección social de cada área; los intangibles aún son más difíciles de medir dada su naturaleza poco cuantificable, tanto es así que en la mayoría de los estudios publicados los costes intangibles o no se cuantifican o se suman a los costes indirectos.

Farmacoeconomía en asma

De acuerdo a los estudios realizados, la prevalencia de asma en nuestro país es muy variable de una zona a otra, oscilando entre el 1 y el 15%. Estas diferencias dependen, en buena parte, de la metodología empleada para establecer el diagnóstico de la enfermedad^{5,6}. Se prevé que el impacto económico del asma aumentará en los próximos años como consecuencia del aumento de la esperanza de vida de la población, el incremento en la prevalencia y la aparición de nuevos fármacos y modalidades terapéuticas.

Si hacemos una revisión bibliográfica sobre este tema encontramos pocos estudios de farmacoeconomía, aunque es cierto que en los últimos diez años se está observando un aumento en su número. No obstante la mayoría de ellos únicamente cuantifican los costes directos o incluso una parte de ellos como es el gasto farmacéutico, lo cual es una visión muy parcial del tema. Es difícil hacer estudios comparativos, ya que el coste del asma varía en los diferentes países debido a las diferencias culturales, políticas, laborales, económicas existentes entre estos y sobre todo debido a las diferencias en la organización de los sistemas sanitarios en los diversos países que han publicado sus datos.

El primer autor que se ocupó del tema hace unos pocos años, fue Weiss K.B. y col.² en una publicación en el *N Engl J Med* en 1992, en el que demostraban que el 1% del gasto sanitario en Estados Unidos estaba dedicado al asma. A partir de entonces se han llevado a cabo otros estudios en diferentes países industrializados, en los que se han utilizado diferentes metodologías, ya que en su mayoría las fuentes de análisis son datos aportados por los organismos públicos de salud de los diferentes países, mientras que en otros trabajos parten de los datos proporcionados por los propios pacientes. El reconocimiento del impacto económico que para la sociedad supone, ha quedado incluso reflejado en los últimos consensos internacionales como otro problema más añadido a la

enfermedad que debe ser contemplado a la hora de abordar el tratamiento. Así por ejemplo, el documento de consenso internacional de la GINA (Global Initiative for Asthma) de los años 1995 y 2002, dedica un capítulo a este tema considerando que "... la implementación de estrategias efectivas en el tratamiento del asma reduce tanto la morbilidad como el coste sanitario...", señalando con ello que la mejor manera de reducir el coste total de la enfermedad se consigue al lograr un control adecuado del paciente asmático⁷. También la guía española GEMA del año 2003 "Guía Española para el Manejo del Asma", concede importancia a este aspecto al señalar la necesidad de que los profesionales de salud conozcan que el buen manejo del asma incluye tener en cuenta su coste de forma que todos los profesionales sanitarios interesados en el asma deben conocer por su importancia para el buen manejo de la enfermedad. Para resaltar este hecho la guía menciona que un 70% del coste total de la enfermedad está ocasionado por el mal control de la misma y que los costes indirectos y una parte de los costes directos, como gastos por hospitalización, visitas a urgencias o muerte, son los mayores responsables del consumo de recursos económicos debido al asma⁸.

En 1996 Barnes y col.⁹ revisaron 9 estudios sobre el coste del asma en diferentes países industrializados e intentaron arrojar algo de luz sobre los componentes del gasto asociado a esta patología respiratoria. Observaron que los costes indirectos superan el 40% del total en la mayor parte de los trabajos evaluados. En cuanto a los costes directos, el gasto farmacológico representa el mayor porcentaje, superando el 40% de éstos, seguido por los derivados de las visitas a urgencia y los ingresos hospitalarios, que suponen aproximadamente un 30%, y por los gastos en profesionales, que representa, en estos países, cerca de la cuarta parte del total.

Los datos disponibles acerca de la economía del asma en nuestro país son escasos, alguno de ellos son análisis parciales que contemplan únicamente por ejemplo costes hospitalarios¹⁰. El único estudio que

hasta la fecha encontramos publicado, con respecto a costes totales, fue el realizado en 1994 y publicado en 1996 por nuestro grupo, en una comarca de la provincia de Barcelona (Osona)¹¹. Nuestro estudio mostró que los directos son una tercera parte y los costes indirectos (bajas laborales e invalideces) las otras dos terceras partes del total. También mostramos que los fármacos representan un 45% de los costes directos y únicamente el 19% del coste total y que el coste indirecto está fundamentalmente generado por el asmático grave, ya que el coste de estos es superior al leve y moderado en una relación 4:1. Estos resultados no diferían mucho de los presentados por otros países en aquella época. Demostramos también que a mejor control de asma, el gasto en costes directos, era menor. Así los asmáticos bien controlados presentaban como media por paciente y año 550 €, los asmáticos con poco control de su enfermedad 746.3 (€) y los pacientes con mal control de su enfermedad 1.451.3 (€).

El último estudio publicado en 2009, sobre farmacoeconomía en asma, es el denominado ASMACOST, publicado recientemente por E. Martínez-Moragón y colaboradores¹². En el estudio colaboraron 38 neumólogos de toda la geografía española que reclutaron 627 pacientes distribuidos de forma similar entre los 4 niveles de gravedad de la enfermedad. El trabajo analizó el consumo de recursos y los costes derivados, tanto sanitarios (directos) como no sanitarios (indirectos), en el paciente asmático en España de forma prospectiva y observacional de cohortes, en pacientes asmáticos adultos, diagnosticados según los criterios de GINA/GEMA, seguidos durante 12 meses. Los recursos sanitarios recogidos, que eran los costes directos, fueron: consumo de medicamentos, consultas médicas, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios y pruebas. Recursos no sanitarios o costes indirectos: desplazamientos de los pacientes y pérdidas de jornadas laborales. Los resultados de estos 627 pacientes de toda España, con una edad media de 54 años y con un predominio de mujeres con un 63,9%, demostraron que se asociaba rinitis estacional en un 16% de los casos y perenne en un 26%.

Tenían asma intermitente (21%), leve (25%), moderada (28%) y grave (27%). Desde la perspectiva de la sociedad (incluyendo los recursos no sanitarios) el coste anual de un paciente asmático asciende a 1.726 € (IC95% 1.314-2.154), tal como indica la tabla 1 donde se especifican todos los costes. El 11,2% del gasto corresponde a costes indirectos. Y como se describe en la tabla 2, si se analiza por gravedad, el coste es mayor en los pacientes mayores de 65 años (2.079 €) y en los que padecen asma de mayor gravedad (959, 1.598, 1.553 y 2.635 € para asma intermitente, leve, moderada y grave, respectivamente). De acuerdo con estos resultados, los autores del estudio estimaron que el coste anual del asma en España es de 1.480 millones de euros (382-2.565 millones) y de 3.022 millones de euros (IC del 95%, 2.472-3.535 millones) considerando el diagnóstico por hiperreactividad bronquial y solo sintomático, respectivamente. Los autores concluyeron que el coste anual del paciente asmático en España asciende a 1726 €. Los recursos sanitarios que contribuyeron mayormente al coste de la enfermedad fueron los fármacos para el asma con un 32,1%, las pruebas y exploraciones complementarias con un 27,3% y los ingresos hospitalarios con un 15,2%.

Como el diseño del estudio que es similar al anteriormente mencionado de nuestro grupo, y por tanto comparables, el resultado en costes, pasados 15 años del anterior estudio, es similar o incluso algo inferior es decir 1.726 € frente a los 1.964 € del anterior estudio, el gasto en fármacos actualmente representa el 32% cuando antes era el 19%, lo que sí han disminuido de forma espectacular son los costes indirectos, es decir en 15 años nos encontramos que tenemos la mayor parte de los asmáticos, que acuden a las consultas, mejor controlados o con menos bajas laborales e invalideces. Esto representa un cambio sustancial en el tratamiento del asma en los últimos años, ya que se ha producido una disminución en las hospitalizaciones, que parece compensar el aumento en el gasto ocasionado por los fármacos, lo cual ha permitido disminuir sustancialmente el gasto total ya que se están reduciendo los costes indirectos.

Tabla 1. Coste anual por paciente asmático y año en España⁽¹²⁾.

Recursos	N= 627	Total Anual €	% anual
Costes directos. Sanitarios			
Medicamentos para el asma		554,05	32,1
Medicamentos complementarios		6,90	0,4
Consultas médicas		62,18	3,6
Visitas a Urgencias		262,35	15,2
Ingresos hospitalarios		471,15	27,3
Pruebas		176,06	10,2
Subtotal costes sanitarios		1.532,69	88,8
Costes indirectos. No sanitarios			
Desplazamientos (consultas)		6,90	0,4
Desplazamientos (urgencias)		63,86	3,7
Costes por bajas laborales		122,55	7,1
Subtotal costes no sanitarios		193,31	11,2
PROMEDIO		1.726 €	100 %

IC 95% 1.314 -2.154

Abreviaturas: IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 2. Coste anual del paciente asmático en España, según gravedad del asma. Valor promedio (intervalo de confianza del 95%)⁽¹²⁾.

Gravedad asma	Costes directos	Costes indirectos	Costes totales
A. intermitente	819 (705-934)	140 (136-144)	959 (841-1078)
Asma leve	1.419 (950-1.915)	180 (168-201)	1.598(1118-2115)
Asma moderada	1.355 (1.167-1.562)	198 (185-218)	1.553(1.351-1.773)
Asma grave	2.392 (1.611-3.180)	243 (223-264)	2.635(1.834- 3.444)

tos que representaban las 2/3 partes de los costes totales del asma, y que en el estudio actual de E. Martínez-Moragón representa un 11% del coste total. Este cambio, respecto a hace unos 20 años, con una reducción en el número de asmáticos ingresados en los hospitales o que acuden a urgencias, representa un beneficio no solo económico para el país sino un cambio fundamental para la calidad de vida del propio enfermo. Lo que no varía de un estudio a otro es que un pequeño grupo de pacientes, representado por los mayores de 65 años y los asmáticos graves, que continúan siendo los que siguen consumiendo más recursos sanitarios. Estos datos concuerdan con otros publicados recientemente de otros países de nuestro entorno, como es el caso de Italia o Francia^{13,14}.

Farmacoeconomía en asma

Así como en asma encontramos algunos estudios de farmacoeconomía, tanto de alcance mundial como nacional, de la rinitis apenas hay estudios. La rinitis se define como un trastorno de la nariz, en la que los síntomas característicos son: rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal y estornudos, síntomas reversibles espontáneamente o mediante tratamiento. Siguiendo la guía ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)¹, la rinitis alérgica (RA) la clasifica utilizando como parámetros los síntomas y la calidad de vida. Según la duración, podemos dividirla en dos grupos "intermitente" (RAI) o "persistente" (RAP), de tal forma que se clasifica un paciente en RAI cuando los síntomas están presentes menos de cuatro días a la semana o menos de cuatro semanas y de RAP cuando los síntomas están presentes más de cuatro días a la semana y durante más de cuatro semanas. Atendiendo a la gravedad la rinitis se puede clasificar como "leve" o "moderada-grave", siendo leve si no altera el sueño, las actividades diarias, el deporte, el trabajo, la escuela, etc.; y moderada o grave cuando altera una o más de las actividades citadas.

La rinitis supone un problema de salud global, afectando al 10-20% de la población general^{15, 16}, con

una prevalencia creciente en los países de la Unión Europea en los últimos años¹⁷. Además, existe una relación estrecha entre la rinitis y el asma, puesto que son enfermedades que están ligadas por aspectos epidemiológicos y clínicos y por un mecanismo inflamatorio común, es decir que probablemente estamos hablando de la misma patología, solo que afectando órganos diferentes. Según datos del estudio RINAIR¹⁸, el 71% de los asmáticos españoles atendidos en las consultas de neumología tienen rinitis. Asimismo estudios recientes sugieren que el padecer rinitis predispone al enfermo a desarrollar asma¹⁹⁻²³. La intervención terapéutica en la RA incluye minimizar el contacto con el alérgeno e instaurar un tratamiento farmacológico y/o de inmunoterapia. Cuando no se puede evitar el contacto con el alérgeno, es necesario iniciar un tratamiento con medicamentos. Los corticoesteroides intranasales y los antihistamínicos no sedantes son los medicamentos de prescripción más utilizados en el tratamiento de la rinitis. Por lo que parece claro que los costes directos como pueden ser los fármacos son muy inferiores a los del asma. Igualmente es de esperar que los costes indirectos como los ocasionados por bajas laborales, sea inferior la rinitis con respecto al asma. No obstante, hay que valorar estos costes teniendo en cuenta que la rinitis puede ocasionar una disminución en la productividad de los enfermos.

En una revisión de la guía ARIA 2008 en la que se detalla la importancia sobre el impacto de los pacientes con rinitis, se señala que la comorbilidad de la rinitis asociada al asma debe tenerse en cuenta y que su tratamiento conjunto debe ser siempre considerado por el médico que atiende al paciente ya que ellos redundan en un mejor control de la enfermedad de al enfermedad asmática²⁴.

Aunque la rinitis no suele ser una enfermedad grave, a menudo implica una alteración importante de la vida de los pacientes, afectando tanto a la productividad laboral como a la calidad de vida de los mismos, aspectos que a menudo son infravalorados^{25,26}. En pacientes con rinitis, durante los días con síntomas

se estima que el descenso de la productividad laboral puede oscilar entre 11% y 40% dependiendo de la intensidad de los síntomas²⁷. El estudio FREEDOM, ha puesto de manifiesto la importante limitación que experimentan los pacientes con rinitis de nuestro país, con una afectación de su actividad física en el 45% de los casos, de la actividad laboral en el 62%, de las actividades de ocio en el 56% y de la conducción en el 32%²⁸. En Estados Unidos, en el año 2003, se llegó a estimar que el coste de los pacientes con rinitis era de 2 a 5 millones de dólares, esta dispersión e los cálculos se debe fundamentalmente a la estimación de costes indirectos²⁹.

Algunos estudios muestran que debido a la elevada prevalencia de la rinitis y a la importante repercusión sobre la vida diaria de los pacientes, esta enfermedad conlleva un elevado coste económico³⁰⁻³². En Europa, se estima que el coste anual directo de la RA en la población general es de 1.286 millones de euros y que los costes indirectos ocasionan un gasto de 1.723 millones de euros³³, aunque esta cifras son sumas totales y en el artículo no se especifican datos por paciente.

Un gran estudio publicado en 2003 comparaba los costes médicos de pacientes con RAI y con RAP. Un 79% de la muestra total del estudio (80.534 pacientes alérgicos) fueron clasificados como RAI y un 21% como RAP. Los pacientes RAP suponían un mayor gasto y costes más elevados atribuibles en parte al consumo de antihistamínicos de segunda generación. Los pacientes RAP también tienen más comorbilidades (asma, sinusitis, depresión, y migraña), un mayor consumo de medicaciones concomitantes (antihistamínicos de segunda generación múltiples, esteroides nasales, otros antihistamínicos, medicaciones antiasmática y descongestionantes oftálmicos) y más casos de inmunoterapia que los afectados de RAI³⁴.

En un estudio realizado en Estado Unidos en los que analizaron únicamente los costes directos de pacientes con rinitis alérgica, llegaron a las siguientes conclusiones: el 7,7% de la población tiene rinitis alérgica, el coste total se estimó en 3,4 millones de

dólares, de los cuales el 46,6% era en medicación y 51,6% ocasionados por las visitas a facultativos. Por paciente y año, la media era de 131 dólares³⁵. Otro estudio publicado por Weiss KB en 2001, estimó el gasto total en EEUU ocasionado por la rinitis era de 1,2 billones de dólares³⁶. Aunque el mayor estudio prospectivo realizado en riniticos fue también en EEUU con más de 300.000 riniticos seguidos durante 13 meses (2004-2005), en él que se concluyó que el coste medios por paciente y año era de 657 dólares, de los que 319 eran por la consulta médica y 338 debidos al pago de la medicación³⁷.

Otro estudio realizado en Alemania en el 2003, con niños, adolescentes y adultos concluyó que como media los niños y adolescentes gastaban anualmente 1.089 € y que los adultos consumían 1.543 €. En el caso de asociarse asma el coste por paciente y año era de 7.928 € en niños y adolescentes y de 9.287 € en los adultos³⁷. Para comparar con diversos países, hay un estudio sobre costes directos realizado en Corea³⁹ demuestra que un niño con rinitis y asma su coste medio por año es de 273 dólares y en el caso de solo tener asma era de 217 dólares por niño y año. En otro trabajo similar en Turquía en el que estudiaron 175 pacientes de los que 12,6% tenían rinitis leve, 51,4% moderada y 36% grave, mostró que como media por paciente y año el gasto era de 79 dólares por paciente con rinitis y que en el caso de asociarse asma el gasto era de 138,6 dólares⁴⁰.

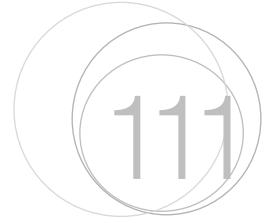
Con el fin de evaluar los costes reales, tanto directos como indirectos, asociados a la rinitis alérgica en España, es estos momentos está en marcha un gran estudio poblacional y multicéntrico, denominado FERIN, patrocinado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, que es observacional y prospectivo en pacientes con esta enfermedad, se evaluarán 729 pacientes seguidos durante un año. Se espera tener los resultados en el 2011.

Conclusiones

Disponemos de algunos estudios de farmacoeconomía del asma, en cambio los datos que tenemos del mismo tema de al rinitis son aún más limitados. Con los pocos datos con se cuenta se puede afirmar que estos estudios demuestran que el gasto generado por el asma y la rinitis representan una importante carga económica para los países industrializados, consumiendo una parte no desdeñable del total de los recursos destinados a la salud pública. Un dato a considerar es que este gasto se puede controlar e incluso reducir si se logra que la enfermedad se estabilice con un uso adecuado de los fármacos de que se dispone. Alrededor del 70% del coste total de la enfermedad asmática está determinado por su mal control y manejo (la mayoría de los costes indirectos), de modo que el aumento en la utilización de la medicación preventiva antiinflamatoria, la mejora en la educación de los pacientes asmáticos y el segui-

miento apropiado de las recomendaciones de las sociedades científicas, como las de la recientemente publicada GEMA 2009 (41). En esta guía se aborda conjuntamente el tratamiento del asma y de la rinitis, son medidas que pueden redundar en un mayor control de la enfermedad y en una reducción de los costes asociados. El análisis de la evolución del gasto sanitario ocasionado por el asma puede ser un instrumento válido para poder valorar la eficacia de las nuevas terapias y el enfoque propuesto por los expertos a través de las guías.

Este tipo de estudios, también permitirá diseñar estrategias para controlar el gasto sanitario dedicado al asma y a la rinitis, ya que demuestran que la mejor arma para controlar su aumento consiste en una buena atención del paciente y un buen uso de los fármacos, ya que el asmático que menos gasta es el asmático bien controlado. Además de que el buen manejo y control de nuestros pacientes riniticos y asmáticos les proporcionará una mejor calidad de vida.



Bibliografía

1. Miravittles M, Figueras M. El coste de la enfermedad pulmonary obstructive crónica en España. Opciones para una optimización de recursos. Arch Bronconeumol 2001;37:388-393.
2. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. N Engl J Med 1992;326:862-866.
3. Bousquet J. A physician's view on health economics in asthma. Eur Respir Rev 1995;5:275-278.
4. Raul A. Kiiwet, Ilmar Kaur, Aavo Lang, Ain Aaviksoo, Liis Nirk. Cost Of Asthma Treatment in Estonia. European Journal of Public Health 2001;11:89-92.
5. Grupo español del estudio europeo de asma. Estudio europeo del asma. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco áreas españolas. Med Clin (Barc). 1995;104:487-92
6. Grupo español del estudio europeo del asma. Estudio europeo del asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos y jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin (Barc). 1996;106:761-7.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. <http://www.ginasthma.com>.
8. Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López A, Llauger MA, Quintano JA. En calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA 2003 y en representación del grupo de redactores. Guía española para el manejo del asma 2.3 Impacto socioeconómico. www.gemasma.com. Arch Bronconeumolo 2003; 39 (Supl 5): 3-42.
9. PJ Barnes, B Jonsson, JB Klim. The cost of asthma. Eur Respir J 1996;9: 636-642.
10. Borderías Clau L, Zabaleta Murguiondola M, Riesco Miranda JA, Pellicer Ciscar, Hernández Hernández JR, Carrillo Díaz T, Lumbreras García G. Coste y manejo de una crisis asmática en el ámbito hospitalario de nuestro medio (estudio COAX en servicios hospitalarios). Arch Bronconeumol. 2005; 41(6): 313-21
11. Serra-Batlles J., Plaza V., Morejón E., Comella A., Brugués J. Cost of asthma according to the degree of severity. Eur Resp J 1998;12:1322-1326.
12. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, Pellicer C. Grupo de investigadores del Estudio Asma-Cost. Arch Bronconeumol. 2009;
13. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, et al. Asthma severity and medical resource utilization. Eur Respir J 2004; 23: 723-9

14. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-year prospective study. *Eur Respir J* 2002; 19: 61-7.
15. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.
16. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*. 2000 Feb;55(2):116-34.
17. Aberg N, Sundell J, Eriksson B, Hesselmar B, Aberg B. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy*. 1996 Apr;51(4):232-7.
18. Castillo Vizuete JA, Mullol Miret J. Rhinitis and Asthma Comorbidity in Spain: the RINAIR Study. *Arch Bronconeumol*. 2008 Nov;44(11):597-603.
19. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008 Jan;31(1):143-78.
20. Guilemany JM, Mullol J, Picado C. [Relation between rhinosinusitis and bronchiectasis]. *Arch Bronconeumol*. 2006 Mar;42(3):135-40.
21. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jan;109(1):57-62.
22. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar;113(3):415-9.
23. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study. Allergy*. 2002 Nov;57(11):1048-52.
24. Mullol J, Valero A, Alobad I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The prespective from Spain. *J Investing Allergol Clin Immunol*. 2008;18(5):327-34.
25. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Aug;94(2 Pt 1):182-8.
26. Marshall PS, Colon EA. Effects of allergy season on mood and cognitive function. *Ann Allergy*. 1993 Sep;71(3):251-8.

27. Vandenas O, D'Alpaos V, Van Brussel P. Rhinitis and its impact on work. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Apr;8(2):145-9
28. De la Hoz Caballer B. Comorbilidad y CVRS en rinitis en el ámbito de atención primaria. Disponible en:<http://www.alergoaragon.org/2005/segunda2.html>.
29. Reed SD, Lee TA, Mc Crory DC. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literatura.. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(6):345-61.
30. Malone DC, Lawson KA, Smith DH, Arrighi HM, Battista C. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jan;99(1 Pt 1):22-7.
31. Law AW, Reed SD, Sundy JS, Schulman KA. Direct costs of allergic rhinitis in the United States: estimates from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2):296-300.
32. Simoens S, Laekeman G. Pharmacotherapy of allergic rhinitis: a pharmaco-economic approach. *Allergy* 2009 Jan;64(1):85-95. Epub 2008 Nov 28.
33. Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 1996 Jul-Aug;17(4):185-9.
34. Crown WH, Olufade A, Smith MW, Nathan R. Seasonal versus perennial allergic rhinitis: drug and medical resource use patterns. *Value Health*. 2003 Jul-Aug;6(4):448-56.
35. Law AW, Reed SD, Sundy JS, Schulman KA. Direct cost of allergyc rhinitis in the United Status:estimates from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey.. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2):296-300.
36. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and the rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jan;107(1):3-8
37. Dalal AA, Stanford R, Henry H, Borah B. Economic burden of rhinitis in manager care: a retrospective claim data análisis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jul;101 (1):23-9.
38. Schramm B, Ehlken B, Smala A, Quednau K, Berger K, Nowak D. Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J*. 2003 Jan;21(1):116-22.
39. Kang HY, Park CS, Bang HR, Sazonov V, Kim CJ. Effect of allergyc rhinitis on the use and cost of health services by children with asthma. *Yonsei Med J*. 2008 Aug 30;49(4):521-9.
40. Celik G, Mungan D, Abadoglu O, Pinar NM, Misir Ligia Z. Direct cost assessments in subjects with seasonal allergycc rhinitis living in Ankara, Turkey. *Allergy Asthma Proc*. 2004 Mar-Apr;24(2):107-13.
41. GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma. 2009. www.gemasma.com