



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina

**ASMA DE RIESGO VITAL.
CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN
DE LOS FENOTIPOS IMPLICADOS.**

Tesis Doctoral

Presentada por: José Serrano Pariente

Directores de la tesis: Dr. Vicente Plaza Moral
Dr. Joaquín Sanchis Aldás

- Barcelona, 2009 -

La siguiente tesis doctoral está estructurada siguiendo la normativa de la Universitat Autònoma de Barcelona para su presentación como compendio de publicaciones. Los artículos incluidos en la misma se detallan a continuación:

1) Serrano J, Plaza V, Sureda B, de Pablo J, Picado C, Bardagí S, Lamela J, Sanchis J. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. Eur Respir J 2006; 28(2): 296-302.

2) Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Eur Respir J. 2002 May;19 (5):846-52.

Ambos trabajos forman parte de los resultados generados por el Estudio Multicéntrico del Asma de Riesgo Vital en España, un proyecto de ámbito nacional desarrollado por el Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Durante los años en que se elaboró y redactó la presente Tesis Doctoral he trabajado en 4 hospitales distintos. En todos ellos he conocido personas a las que querría expresar mi agradecimiento por todo lo que me han enseñado y por su calidad humana. Enumerarlas a todas ellas, lamentablemente, sería excesivamente prolijo. Y citar sólo a algunas de ellas resultaría muy injusto. Por ello me gustaría condensar en tres de esas personas el aprecio y reconocimiento que debo a tantas otras:

- al Dr. Vicente Plaza Moral, codirector de esta tesis, por su enorme capacidad de trabajo, su invencible determinación y la paciencia que ha derrochado conmigo. Sin su ayuda y su talento, este proyecto hubiera sido inviable. Literalmente.
- al Dr. Joaquin Sanchis Aldas, también codirector de esta obra y, en un sentido amplio, mi maestro en muchos aspectos de la Medicina. Por haberme enseñado que el rigor científico, el espíritu crítico y la honestidad deben ser los pilares de cualquier actividad investigadora. Sin renunciar al sentido del humor...
- a la Dra. Amparo Romero Plaza, por motivos que ambos sabemos y, muy especialmente, por ser co-autora de mi mejor obra: mi hija.

Finalmente, quiero mostrar mi gratitud a todos los investigadores del Estudio Multicéntrico del Asma de Riesgo Vital en España. Su generosa y desinteresada colaboración ha permitido ampliar nuestro conocimiento sobre el asma y, por consiguiente, mejorar la asistencia a nuestros pacientes. Ése era, sin duda, el objetivo más importante de este trabajo.

A mis padres y a mis (dos) Lourdes

AAS: ácido acetil-salicílico

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

ARV: asma de riesgo vital.

ASC: Asthma Symptom Checklist

CIE: clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud.

CIS: Clinical Interview Schedule

DSM-III: 3ª edición del Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders

ECRHS: European Commission Respiratory Health Survey

EM-ARV: Estudio Multicéntrico del Asma de Riesgo Vital en España

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

GHQ: General Health Questionnaire

GINA: Global Initiative for Asthma

GnRH: hormona liberadora de gonadotrofinas

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale Questionnaire

IBQ: Illness Behaviour Questionnaire

IgE: inmunoglobulina E

LBA: lavado broncoalveolar

MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono

PaO₂: presión arterial de oxígeno

PC₂₀: concentración del fármaco empleado en la prueba de broncoprovocación que produce un descenso del 20% en los valores espirométricos

PGE₂: prostaglandina E₂.

RAST: prueba de radioalergoabsorbencia

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SAT9: Objectively Scored Archetypal Test

SSPS: Schalling-Sifneos Personality Scale

TAS: Toronto Alexithymia Scale

TAT: Thematic Apperception Test

UCI: unidad de cuidados intensivos

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Hipótesis y objetivos del estudio	13
1.2.- Antecedentes históricos y epidemiología. Mortalidad del asma.....	15
1.2.1.- El asma como enfermedad potencialmente mortal.....	15
1.2.2.- Variaciones históricas y geográficas de la mortalidad por asma.....	16
1.2.3.- Mortalidad del asma en España.....	17
1.3.- Asma mortal y “casi mortal”	18
1.4.- Causas del ARV	20
1.4.1.- Factores de riesgo del ARV.....	20
1.4.2.- Desencadenantes del ARV.....	22
1.5. Patogenia del ARV.....	33
1.5.1.- Características anatomopatológicas del ARV.....	33
1.5.2.- Mecanismos fisiopatológicos implicados en la muerte por asma.....	36
1.5.3.- Tipos de ARV en función de distintos mecanismos patogénicos	38
1.5.3.1.- Episodios súbitos de ARV.....	38
1.5.3.2.- Alteraciones en la percepción de la disnea y ARV.....	42
1.6.- Alteraciones psicológicas y ARV	45
2.- MATERIAL Y METODOS	49

3.- PUBLICACIONES	55
4.- DISCUSIÓN	57
5.- CONCLUSIONES	68
6.- BIBLIOGRAFÍA	69

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Hipótesis y Objetivos del estudio.

No existe, en la actualidad, una única definición del asma. Una de las más empleadas, la de la Iniciativa Global del Asma (GINA), considera al asma como un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas. La hiperrespuesta bronquial asociada a esa inflamación provoca episodios recurrentes de sibilantes, disnea, tirantez torácica y tos. Dichos episodios, habitualmente, cursan con una limitación variable al flujo aéreo, a menudo reversible tanto con tratamiento como de forma espontánea (1). Aunque a efectos epidemiológicos suelen emplearse otras definiciones (2), en cualquier caso es una enfermedad muy frecuente. Su prevalencia se estima en 300 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente el 5% de la población adulta y el 10% de la infantil en los países desarrollados (3). Afortunadamente, en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad leve, con escasas manifestaciones clínicas, que con un tratamiento y control médico adecuados permite llevar una vida prácticamente normal (4).

Sin embargo, existen otras formas mucho más graves del asma. En determinadas circunstancias, los pacientes asmáticos pueden incluso fallecer a consecuencia de su enfermedad. La Organización Mundial de la Salud estima en 225.000 el número de defunciones causadas en 2005 en todo el mundo por el asma (5). La mortalidad de la enfermedad, además, no se ha mantenido estable a lo largo del tiempo. Durante el siglo XX, en varias ocasiones se han observado incrementos en el número de fallecimientos que han alcanzado proporciones epidémicas. Así sucedió en Gran

Bretaña, Irlanda, Australia, Nueva Zelanda y Noruega en la segunda mitad de la década de los 60 y, más recientemente, de nuevo en Nueva Zelanda en los años 80 (6,7,8).

Numerosos estudios previos han analizado las características de los pacientes fallecidos a consecuencia del asma. Los trabajos iniciales se centraron en determinar el perfil clínico de estos asmáticos y las circunstancias que rodeaban su muerte (9, 10, 11). Posteriormente, se pasó a estudiar las características de aquellos asmáticos que, aunque no llegaban a morir, presentaban crisis de tal intensidad que comprometían seriamente su vida. Las similitudes entre ambos subgrupos de pacientes llevaron a considerar que en realidad padecían un mismo tipo de asma (*life-threatening asthma*: asma de riesgo vital), cuyas crisis se encontraban en diferentes estadios evolutivos (12, 13). Los resultados obtenidos a partir de esas investigaciones pusieron de manifiesto que los factores de riesgo relacionados con las exacerbaciones del asma de riesgo vital (ARV) eran numerosos y muy heterogéneos. Entre ellos se incluían -aparte de distintas variables clínicas, terapéuticas y funcionales-, elementos tan dispares como factores psicológicos, sociales, educativos y económicos (14). Lamentablemente, la mayoría de estos estudios fueron retrospectivos e incluían un número de pacientes pequeño, lo que limitaba la cantidad de la información recogida y la validez de sus conclusiones. Por otra parte, empezaron a observarse diferencias entre algunos subgrupos de pacientes con ARV. Algunas de ellas estaban relacionadas con la rapidez de instauración de las exacerbaciones y eran de tipo clínico e histológico (15, 16). Otras, en cambio, se relacionaban con alteraciones psicológicas y funcionales (17, 18, 19, 20). En algunos asmáticos se describió una disminución en la percepción de la

disnea ante el aumento de resistencia al flujo aéreo. Esa alteración, junto con el descenso en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y la hipercapnia observada en otros pacientes (21), podría impedir que fueran conscientes de la intensidad de una crisis de asma hasta que su situación fuera extremadamente grave. Este hecho, en opinión de los autores de esos trabajos, justificaría en algunos casos el inexplicable retraso en solicitar asistencia médica detectado en ciertos asmáticos durante un episodio de ARV (13).

Consecuentemente, los hallazgos de esos estudios permiten suponer que la etiología y patogenia de este tipo de asma no son homogéneas. Se podría establecer como **hipótesis**, por tanto, que el ARV es un "cajón de sastre" formado por diferentes subtipos clínico-patológicos de pacientes. Con el propósito de comprobar dicha hipótesis y, a la vez, de superar las limitaciones de los estudios descriptivos previos, el Grupo de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica diseñó en 1997 el Estudio Multicéntrico del Asma de Riesgo Vital en España (em-ARV). Se concibió como un estudio prospectivo, de ámbito nacional, que permitiera reunir una amplia serie de casos para poder establecer las características demográficas, clínicas, funcionales, inmunológicas y psicológicas de los distintos perfiles clínicos que conforman el ARV.

1.2- Antecedentes históricos y epidemiología. Mortalidad del asma.

1.2.1.- El asma como enfermedad potencialmente mortal

La posibilidad de que un paciente asmático fallezca a consecuencia de una

exacerbación de su enfermedad es conocida desde la antigüedad (22). En el siglo segundo antes de Cristo, Areteo de Capadocia describe con precisión las características de un ataque de asma, destacando que el enfermo podía llegar a fallecer si los síntomas no remitían. Posteriormente, Maimónides, en su tratado sobre el asma (s. XII), coincide en señalar al asma como una enfermedad potencialmente mortal.

Sin embargo, a pesar de estas apreciaciones y de algunos casos fatales de asma descritos con posterioridad, diversos autores han negado que esta enfermedad pudiera ser causa de muerte. Entre ellos, Laennec (s. XIX) y Osler (s. XX), quienes atribuían una gran longevidad a los pacientes asmáticos (22).

Estudios longitudinales sobre el asma realizados en los años 50 y 60, algunos con centenares de pacientes y desarrollados durante más de 20 años, muestran porcentajes de muerte a consecuencia de esta enfermedad de entre un 1,1% y un 7% de los pacientes (23, 24, 25). Más recientemente, en un estudio prospectivo con 1.075 pacientes desarrollado en Dinamarca se observaron 14 defunciones (1,3%) causadas por una crisis asmática, tras una media de seguimiento de 8,6 años (26).

1.2.2.- Variaciones históricas y geográficas de la mortalidad por asma.

Durante el siglo XX, entre 1900 y 1940, los datos disponibles en varios países anglosajones muestran valores de mortalidad uniformemente bajos y estables. En el segmento de edad de 5 a 34 años, el menos afectado por distorsiones estadísticas, las cifras son inferiores a una muerte por cada 100.000 habitantes (27). En las dos décadas siguientes, estas cifras aumentaron en Australia y Nueva Zelanda -donde llegaron a triplicarse-, sin que se produjeran grandes cambios en EE.UU. Pero es a

mediados de los años 60 en esos dos primeros países, junto con Reino Unido e Irlanda y, especialmente, a finales de los 70 y principios de los 80 cuando se observan los mayores valores del siglo XX, superándose en Nueva Zelanda los 4 fallecimientos por cada 100.000 habitantes (28, 29). A partir de ese momento, en la mayoría de los países occidentales, incluso en los que no se habían producido las "epidemias" de los años 60 y 70, se observa un lento pero progresivo aumento en la mortalidad del asma. Es el caso de EE.UU. y Canadá, en donde se doblan las cifras, pasando de 0,2/100.000 en 1974 a 0,5/100.000 en 1984 y de 0,15 a 0,36/100.000, respectivamente (28). En Europa, los asmáticos de entre 15 y 24 años fueron los que mostraron un mayor incremento de la mortalidad durante este período (5,6% anual), mientras que en el grupo de 35 a 44 años se produjo un descenso (30). En algunos países, no obstante, durante esa década la mortalidad del asma disminuyó, como en Portugal, Finlandia o Japón (30). Esta misma tendencia a la baja parece haberse generalizado desde principios de los 90 al resto de países desarrollados (28).

1.2.3.- Mortalidad del asma en España

A diferencia del resto de países de nuestro entorno, la evolución de la mortalidad por asma en nuestro país no ha seguido el mismo perfil ascendente (31). Entre 1951 y 1985 se observa un descenso de la misma en ambos sexos en los menores de 65 años (excepto en el segmento de 5-19 años). En el grupo de 5-34 años, únicamente en la segunda mitad de los años 80 se observa un ligero repunte, volviendo a principios de los 90 a valores próximos a los de los años 70 (32). Sus cifras, además, se encuentran entre las más bajas del mundo occidental, oscilando entre 0,09/100.000 y 0,30/100.000 habitantes entre 1975 y 1991 en ese mismo segmento de edad . El número total de

defunciones anuales en el período 1975-1991 se mantuvo entre las 911 de 1979 y las 1.710 de 1980, coincidiendo este súbito incremento con un cambio en la codificación de la enfermedad (al pasar de la octava a la novena revisión de la CIE). Estas cifras suponen una tasa de mortalidad, en todos los segmentos de edad, de 3,35 por 100.000 habitantes en 1985. En las últimas décadas, sigue observándose una disminución progresiva de los fallecimientos por asma en España (33, 34).

A pesar de esta baja mortalidad, algunas ciudades españolas han sido escenario de varias "epidemias" de asma de riesgo vital. Las más conocidas son las de Barcelona a principios de los años 80, en relación con la descarga de soja en el puerto (35). Sus características y evolución clínica se describirán más adelante.

1.3.- Asma mortal y “casi mortal”

A los primeros estudios descriptivos sobre las muertes causadas por el asma tras la epidemia de los años 60, les siguieron distintos estudios de casos y controles, diseñados con el objetivo de determinar los factores de riesgo de la que se dio en llamar *fatal asthma* (asma mortal) (9, 10, 11, 36, 37, 38).

Posteriormente, aparecieron nuevos trabajos que analizaban las características de aquellos pacientes que, aunque no llegaban a morir, presentaban una exacerbación de tal intensidad que ponía en grave riesgo su vida, requiriendo en la mayoría de ocasiones el ingreso en una unidad de cuidados intensivos y la instauración de ventilación asistida. Estas crisis fueron designadas con un nuevo término: *near fatal asthma* (asma casi mortal). Las comparaciones entre ambos tipos de asmáticos mostraron que las diferencias entre ellos eran muy escasas: los que no fallecían eran algo más jóvenes y presentaban una menor comorbilidad asociada al asma; en los

casos fatales también se observaba una mayor demora en recibir asistencia médica urgente tras iniciarse el ataque y una mayor proporción de mujeres (12, 13). Estos hallazgos sugerían que no se trataba de dos grupos diferentes de pacientes, sino que en realidad padecían un mismo tipo de asma cuyas crisis eran observadas en diferentes estadios evolutivos.

A la vista de estos hallazgos, parece razonable englobar los términos *fatal asthma* y *near fatal asthma* bajo la denominación única de asma de riesgo vital (*life-threatening asthma*). De esta forma, al disponer de pacientes que sobreviven a las exacerbaciones, es posible estudiar un mayor número de variables relacionadas con este tipo de asma. También se consigue mejorar la calidad de la información recogida, ya que puede interrogarse directamente a los pacientes sobre los antecedentes del asma y de la crisis, sin tener que recurrir a sus familiares o acompañantes. Los criterios empleados para identificar este tipo de exacerbaciones, aunque no están formalmente establecidos, suelen incluir algunas de las siguientes circunstancias: disnea que impide el habla, disminución del nivel de conciencia, hipercapnia (en general, superior a 50 mm Hg), ingreso en una unidad de cuidados intensivos, paro respiratorio o cardiorrespiratorio, intubación orotraqueal y ventilación mecánica y fallecimiento por asma (39, 40, 41). En algunos casos también se ha incluido en esta categoría a los pacientes que referían antecedentes de dos o más episodios de neumotórax o neumomediastino como complicación de una agudización grave del asma, los que habían presentado dos o más hospitalizaciones por asma pese a estar recibiendo tratamiento oral con glucocorticoides y las exacerbaciones que cursaban con acidemia (39, 40, 41).

1.4.- Causas del ARV

Identificar los pacientes susceptibles de desarrollar una crisis de ARV y las causas que las desencadenan ha sido el objetivo de un gran número de investigaciones. Sus resultados permiten distinguir entre aquellas circunstancias que favorecen la aparición de estas crisis (factores de riesgo) y las causas últimas que las provocan (40).

1.4.1.- Factores de riesgo del ARV.

Aunque su número es muy elevado, todos ellos se pueden agrupar en tres apartados: 1) factores relacionados con los servicios sanitarios, 2) factores relacionados con el paciente y su entorno y 3) aspectos relacionados con la propia enfermedad asmática.

1) Relacionados con los servicios sanitarios:

el funcionamiento deficiente de los servicios sanitarios es uno de los elementos descritos con mayor frecuencia como responsable de las muertes por asma (13, 14). Mantener un tratamiento y control inadecuado de los pacientes por parte del médico, no reconocer la gravedad de la crisis de ARV cuando se presenta o instaurar un tratamiento insuficiente de la misma son algunos de estos aspectos (36, 42, 43). El retraso en la llegada del paciente al hospital por demora de la ambulancia y la ausencia de planes de autocontrol o monitorización domiciliaria del flujo espiratorio máximo también se incluyen en este apartado (13, 43).

2) Relacionados con el paciente y su entorno:

entre ellos cabe citar el incumplimiento de las prescripciones médicas, distintas

alteraciones psicológicas (negación de la enfermedad) y psiquiátricas (ansiedad-depresión), así como un gran número de circunstancias económicas y sociales adversas que pueden retrasar la atención médica urgente tras una exacerbación (13, 38, 43, 44, 45, 46, 47, 48). Los pacientes de mayor edad también presentan un mayor riesgo de fallecer tras una exacerbación, probablemente debido al mayor porcentaje de asma grave entre ellos (38, 47). El sexo femenino es mayoritario en este tipo de asma, globalmente y en el subgrupo de pacientes que mueren tras un episodio de ARV (38, 47). También la falta de reconocimiento de la gravedad de la crisis por parte del paciente o sus familiares puede demorar la instauración de un tratamiento adecuado, que puede llegar demasiado tarde en algunos casos. Este riesgo es especialmente elevado en un subgrupo de pacientes que presentan una alteración en la percepción de la limitación al flujo aéreo y/o la hipoxemia, lo que les impide apreciar la intensidad de la exacerbación (17-21).

3) Relacionados con la enfermedad:

la mayoría son indicadores de una mayor gravedad del asma (frecuentes ingresos hospitalarios, necesidad de ventilación mecánica en descompensaciones previas, mayores requerimientos de medicación), aunque las crisis de ARV pueden presentarse también en pacientes con asma leve, a veces de forma totalmente insospechada (13, 38, 48, 49). En este sentido, merecen especial atención los episodios de ARV de instauración rápida (a veces en sólo unos minutos), que corresponden aproximadamente al 20-30% de los casos (43, 50, 51). Los asmáticos que desarrollan este tipo de crisis

acostumbran a ser más jóvenes y su asma suele ser de menor gravedad. Su evolución clínica también es distinta a la del resto de enfermos, ya que su recuperación es generalmente más rápida (52). Estas diferencias han llevado a proponer una clasificación del asma de riesgo vital en función de la rapidez de instauración de las exacerbaciones, así como a considerar la posibilidad de que las crisis súbitas pudieran constituir una entidad clínica distinta del resto de episodios de ARV (15, 53). Por último, algunos pacientes asmáticos se caracterizan por presentar una función pulmonar muy inestable, con bruscos descensos y recuperaciones que se suceden de forma continua. Este tipo de asma, conocida como *brittle asthma*, y la presencia de una intensa respuesta bronquial a la metacolina también incrementan el riesgo de presentar descompensaciones que comprometan la vida del enfermo (54, 55).

Conocidos los factores de riesgo del ARV, surge la evidencia de que la gran mayoría (más de un 80%) de este tipo de crisis y de las muertes por asma podrían ser evitadas (36, 56).

1.4.2.- Desencadenantes del ARV

Probablemente, cualquier elemento causante de una exacerbación asmática sea capaz de desencadenar un episodio de ARV. Lamentablemente, sólo en una minoría de casos es posible conocer la causa de la crisis. En una revisión efectuada por Nannini (57), sólo en el 7% de 2.030 episodios de ARV se pudo establecer el desencadenante. Entre las causas conocidas responsables de estas crisis se encuentran:

Infecciones de las vías respiratorias

Las infecciones del tracto respiratorio, especialmente víricas, son un conocido factor precipitante de exacerbaciones asmáticas, que en determinadas ocasiones pueden ser muy intensas (58). Los agentes patógenos involucrados en la mayoría de las ocasiones son los rinovirus. En las series de casos de ARV publicadas, este tipo de infecciones suelen ser la causa desencadenante más frecuente, con porcentajes que oscilan entre el 23% y el 60% (59, 60) . La forma de presentación de estas exacerbaciones parece ser distinta a las producidas por otras causas: el deterioro clínico del enfermo suele ser progresivo, con menor proporción de crisis súbitas (57).

Fármacos

Cuatro grupos farmacológicos han sido implicados como causantes de algunas crisis de asma de riesgo vital: 1) los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 2) los betabloqueantes, 3) los agonistas beta-adrenérgicos, especialmente la isoprenalina y el fenoterol y 4) los sedantes y ansiolíticos.

- Antiinflamatorios no esteroideos: dependiendo del modo en que se establece el diagnóstico, entre un 10% y un 20% de los asmáticos presenta intolerancia a la aspirina y al resto de antiinflamatorios no esteroideos. Suele tratarse de pacientes adultos, a partir de la tercera década de la vida, que también presentan rinitis y poliposis nasal (61). La ingestión de aspirina u otro AINE puede desencadenar en ellos rinorrea, hiperemia conjuntival, edema periorbital, estridor, molestias gastrointestinales y diarrea, además de episodios de

broncoespasmo tan intensos que requieran ventilación mecánica (62). No se conocen las causas por las que estos pacientes desarrollan la intolerancia a los AINE, aunque se ha propuesto como inductor algún tipo de infección vírica (63). La inhibición de una enzima, la ciclooxigenasa-1, que participa en el metabolismo del ácido araquidónico, y una inadecuada regulación de la ciclooxigenasa-2 parecen ser los mecanismos patogénicos responsables de este fenómeno, posiblemente a través de una disminución en la síntesis de la prostaglandina E₂ (con efecto broncodilatador) y un incremento en la formación de cisteinil-leucotrienos (potentes broncoconstrictores, inhibidos a su vez por la PGE₂) (64).

No hay acuerdo en la literatura sobre el porcentaje de episodios de ARV provocados por la ingesta de AINE. Mientras que en algunas series este factor no parece ser responsable de ninguna de estas crisis (59), otros autores observan como hasta un 24% de los enfermos con antecedentes de ARV presentan intolerancia a estos fármacos (65). En nuestro país, Picado et al estudiaron una amplia serie de asmáticos que precisaron ventilación mecánica a consecuencia de una agudización de su enfermedad: el 8% de los casos fueron atribuidos a la ingesta de un AINE (62).

- Betabloqueantes: la administración de estos fármacos, tanto en preparados orales como oftálmicos, es un conocido factor precipitante de exacerbaciones graves del asma (66, 67).

- Beta-adrenérgicos: si existe un capítulo polémico en la historia del asma de riesgo vital, este es, sin duda, el que atribuye a algunos broncodilatadores beta-adrenérgicos la responsabilidad en las epidemias de muertes por asma detectadas en los años 60 y 70. Al primer estudio de Speizer et al, que relacionaba la utilización de la isoprenalina inhalada con el incremento de casos fatales de asma observado en los años 60 en Gran Bretaña, le siguió la teoría que involucraba al fenoterol en la segunda epidemia del siglo XX de fallecimientos por asma en Nueva Zelanda, a finales de los años 70 (68-71). Ambos fármacos, con efectos cardiotoxicos no despreciables (72), fueron comercializados en dispositivos de inhalación que contenían elevadas dosis de los mismos (isoprenalina forte: 400 mcg, 5 veces la dosis de los cartuchos presurizados dispensados anteriormente; fenoterol: 200 mcg, equivalente a 400 mcg de salbutamol). El debate generado en torno a ambas propuestas, especialmente la del fenoterol, parece inagotable. En Wellington (NZ), Pearce, Crane, Burgess, Beasley y otros investigadores desarrollaron 3 estudios caso-control con los pacientes fallecidos por asma en Nueva Zelanda en distintos períodos entre 1977 hasta 1987 (69-71). En todos ellos, los pacientes que empleaban fenoterol presentaban un riesgo relativo de morir que duplicaba al de los pacientes tratados con salbutamol. Tras las críticas efectuadas por otros investigadores, que sugerían que la asociación entre el fenoterol y el riesgo de fallecer tras una crisis asmática se explicaba por la tendencia a prescribir este fármaco a los pacientes con asma más grave, fueron modificando sucesivamente en cada estudio la forma de selección del grupo control, así como los criterios empleados para controlar la intensidad previa del asma, sin

que se llegara a un acuerdo sobre la bondad del método de ajuste. La publicación en 1992 y posterior reanálisis en 1994 de un cuarto estudio realizado en Saskatchewan (Canadá), patrocinado por el fabricante del fenoterol, también mostró un mayor riesgo de presentar una crisis de ARV entre los pacientes que recibían tratamiento con fenoterol (74). En los casos mortales, las diferencias eran aún mayores (odds ratio por cada cartucho al mes: fenoterol, 5,4; salbutamol, 2,4), aunque las diferencias desaparecían al comparar los dos broncodilatadores a igualdad de dosis (odds ratio por cada 100 mcg: fenoterol, 2,3; salbutamol: 2,4). El hecho de que la probabilidad de desarrollar un episodio de ARV o fallecer por asma aumentase al emplear cantidades crecientes de ambos medicamentos llevó a los autores de este estudio a sugerir que este fenómeno era causado por un "efecto de clase", común a todos los beta-agonistas. Sin embargo, un meta-análisis practicado por Mullen et al con los resultados proporcionados por 6 estudios caso-control (incluyendo los 4 anteriormente citados) únicamente mostró una débil relación entre el uso de estos fármacos y las muertes por asma, y sólo cuando eran administrados mediante un nebulizador (75). En cualquier caso, parece evidente que el empleo de grandes cantidades de beta-adrenérgicos, tanto si actúan como agente causal o como marcador de inestabilidad y deterioro clínico, se asocia a un mayor riesgo de presentar descompensaciones asmáticas graves, especialmente si no va unido a un adecuado tratamiento antiinflamatorio.

Más recientemente, otro tipo de fármacos broncodilatadores, los beta-agonistas de acción prolongada (salmeterol y formoterol) han sido involucrados en algunos

episodios de ARV y de fallecimientos por asma (76). Y, como en el caso del fenoterol, nuevamente ha empezado la polémica y el debate al respecto (77). Aunque se ha sugerido que el riesgo de efectos adversos graves podría limitarse a los pacientes que recibían los fármacos beta-adrenérgicos sin el empleo simultáneo de tratamiento con glucocorticoides inhalados, algunos autores consideran que esta afirmación no es definitiva (78).

- Ansiolíticos y sedantes: su utilización durante las crisis de asma se ha seguido en algunos casos de depresión respiratoria e, incluso, de la muerte del paciente (79). Actualmente su empleo en estas situaciones está formalmente desaconsejado (1).

Sustancias químicas. Contaminantes atmosféricos.

Algunas sustancias químicas, como los sulfitos, el dióxido de azufre y los isocianatos pueden producir exacerbaciones del asma que provoquen la muerte del paciente (80-82). Los primeros son aditivos muy utilizados en la industria alimentaria. Se encuentran como antioxidantes en multitud de productos vegetales, frutas, bebidas (vino blanco, cava, sidra, cerveza) y alimentos enlatados. También se emplean en los restaurantes y como conservantes de determinados fármacos (incluidas algunas soluciones de beta-agonistas para nebulizar). Su acción broncoconstrictora es indirecta, mediada por bradicininas (83). El dióxido de azufre, un contaminante ambiental producido por la combustión del carbón y el petróleo, ha sido descrito como causa de muerte por asma tras ser liberado a partir de un preparado comercial para desatascar cañerías (81). Los isocianatos, por su parte, son sustancias de bajo peso molecular empleadas como

disolventes. Los sujetos expuestos a ellos se sensibilizan con frecuencia, por lo que constituyen una importante causa de asma laboral. Varios asmáticos han fallecido tras emplear productos que los contenían (80, 84, 85).

Otras sustancias presentes en la contaminación atmosférica, como el ozono, el dióxido de nitrógeno y diversos hidrocarburos aromáticos policíclicos generados por la industria y los automóviles, son desencadenantes conocidos de agudizaciones asmáticas. Su concentración ambiental varía según la época del año. Cuando se incrementa, las asistencias en urgencias y las hospitalizaciones por asma y otras enfermedades pulmonares también se elevan (86). Algunos de ellos, como el ozono, aumentan la respuesta bronquial a los aeroalérgenos, lo que puede explicar algunas variaciones estacionales en las descompensaciones que sufren los asmáticos que viven en grandes ciudades (87). Es de suponer que este aumento en la morbilidad de la enfermedad pueda ser responsable, en algunos casos, de un mayor número de fallecimientos por asma.

Alérgenos

La exposición a algún tipo de alérgeno como causa de crisis de ARV está presente en varias series de este tipo de episodios, aunque en porcentajes muy variables. Entre estas sustancias se encuentran semillas como la soja y el ricino, hongos como la *Alternaria alternata* y varios alimentos. El primero de ellos es el más popular en nuestro medio, causante de los epidemias de ARV descritas en Barcelona a principios de los años 80 (35). Entre agosto de 1981 y septiembre de 1987 se detectaron 26 brotes de agudizaciones asmáticas, que afectaron a 687 pacientes y provocaron 1.155

admisiones en los servicios de urgencias de los 4 hospitales más grandes de la ciudad. El 11,9% de estos pacientes precisaron el ingreso en una unidad de cuidados intensivos y el 8,5% fueron intubados y ventilados mecánicamente, valores claramente superiores al 4,9% y 1,1%, respectivamente, de los asmáticos que presentaron durante ese período exacerbaciones producidas por otras causas. Con frecuencia, las crisis se presentaban de forma súbita, especialmente en varones, llegando los enfermos en situación agónica al hospital. Sorprendentemente, muchos de estos pacientes se recuperaban rápidamente, pudiendo ser extubados en pocas horas (88). Tras constatar una aparente relación geográfica entre el puerto de la ciudad y el lugar donde se producían las exacerbaciones, 26 sustancias fueron investigadas como posibles responsables de las mismas en un estudio colaborativo en el que participaron varios hospitales. Tras la publicación por Antò et al de las conclusiones de dicho estudio y la adopción de medidas preventivas (filtros de aire en los silos de descarga de soja), las epidemias cesaron (89). Posteriormente, otras ciudades españolas y norteamericanas han sido escenario de brotes similares (90, 91).

La exposición a las esporas del hongo *Alternaria alternata*, particularmente frecuente en el medio oeste de EE.UU. durante los meses de verano y otoño, ha sido propuesta como factor precipitante en asmáticos jóvenes de agudizaciones de su enfermedad tan intensas que puedan producir una parada respiratoria o, incluso, la muerte (92). Aunque el estudio de O'Hollaren es retrospectivo, por lo que no pudo demostrarse que la exposición a la *Alternaria* fuera la causa última de la exacerbación, y los pacientes investigados presentaban otros factores de riesgo, todas las crisis de ARV se produjeron de forma súbita durante la época de mayor concentración ambiental del

alérgeno mayoritario de este hongo (Alt a I). No se objetivaron otras posible causas aparentes de descompensación del asma, y la gran mayoría de los casos (91%) presentaban una prueba cutánea de hipersensibilidad a la *Alternaria* positiva.

Además de por vía inhalatoria, algunos alérgenos pueden desencadenar crisis de ARV tras ser ingeridos. Es el caso de algunos alimentos como los cacahuets, las nueces, los huevos y la leche (93). Evitar la ingesta de algunos de estos productos puede llegar a ser sumamente difícil, ya que se utilizan en multitud de alimentos preparados. Por ello algunos de estos pacientes deben llevar consigo jeringuillas precargadas con adrenalina, para autoadministrársela en caso de iniciarse una reacción anafiláctica.

Cambios atmosféricos. Tormentas.

Algunos de los brotes epidémicos más espectaculares de descompensaciones de asma recogidos en la literatura médica se han producido tras el desarrollo de intensas tormentas. En ocasiones, el número de enfermos afectados ha sido tan elevado que ha desbordado la capacidad de los servicios sanitarios de urgencia para atenderlos. Éste fue el caso de Londres el 24 de junio de 1994, cuando 12 hospitales de su zona urbana debieron prestar asistencia urgente a 640 asmáticos en un período de 30 horas. Más de un centenar de ellos fueron hospitalizados y 5 pacientes ingresaron en una unidad de cuidados intensivos. Varios de los hospitales agotaron sus existencias de broncodilatadores, glucocorticoides orales y máscaras de oxígeno. Afortunadamente, ningún paciente falleció (94).

Entre las razones que pueden explicar este fenómeno, la más extendida es la que relaciona algunos de los cambios atmosféricos que acompañan a las tormentas, como

el descenso de la temperatura y la elevación del grado de humedad, con un aumento en la concentración ambiental de determinados pólenes y esporas de hongos (95, 96). También se ha propuesto que el aumento en la humedad ambiental previo a la tormenta o el producido por la lluvia puede romper los granos de polen, liberando fragmentos microscópicos que contienen sustancias alergénicas (97). Por consiguiente, un sistema de alerta basado en la detección precoz de elevaciones en la concentración de pólenes, junto con un mayor riesgo de tormentas, teóricamente debiera ser útil para prevenir estos episodios. Sin embargo, dos estudios realizados por Newson et al en Inglaterra empleando estos parámetros mostraron una sensibilidad y especificidad insuficientes para detectar epidemias de asma (98, 99).

Factores psicológicos. Estrés emocional.

Varios estudios descriptivos de episodios de ARV citan entre las causas que los provocaron el estrés emocional, en proporciones que alcanzan el 21% de las crisis (15). Las circunstancias capaces de desencadenar estas exacerbaciones son muy variadas y pueden desarrollarse de forma súbita, en sólo unos minutos (15). La hiperventilación producida por el conflicto emocional es el mecanismo más probable para explicar estas crisis, aunque también existen alteraciones inmunológicas e inflamatorias causadas por el estrés que podrían afectar a los asmáticos (100, 101). Otros autores sugieren que la sugestión podría ser un poderoso mecanismo para provocar broncoconstricción en asmáticos (102).

Cambios hormonales. Ciclo menstrual.

Clásicamente, se considera que un tercio de las mujeres asmáticas experimenta un

deterioro clínico de su enfermedad durante el período premenstrual (103-105). También existen casos documentados de exacerbaciones periódicas del asma en relación con el ciclo menstrual, que pueden llegar a ser muy intensas (106, 107). En algún estudio, casi la mitad de las asistencias en urgencias por crisis asmáticas se concentraron en el período perimenstrual (108). No se conocen los mecanismos responsables de este hecho. En mujeres sanas y en pacientes asmáticas sin ese tipo de exacerbaciones, los cambios observados en la función pulmonar a lo largo del ciclo menstrual son muy discretos, limitándose a un pequeño descenso matutino en el flujo espiratorio máximo durante el período postovulatorio (109). En la mayoría de estudios, aunque no en todos, tampoco se han observado variaciones en la respuesta bronquial a la metacolina en relación con los cambios hormonales (109-111). También se ha descrito en mujeres sanas un incremento durante la fase menstrual en el aclaramiento de teofilina, en comparación con la fase folicular (112). La administración de progesterona por vía intramuscular a dosis elevadas ha demostrado, en algunos casos de exacerbaciones graves, ser un método eficaz para evitar la aparición de nuevas crisis (113). El tratamiento con preparados estrogénicos orales, por el contrario, no mejoró la evolución de estas pacientes. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) y los antileucotrienos son otros de los fármacos propuestos para prevenir los episodios de ARV relacionados con el ciclo menstrual (114, 115).

Supresión del tratamiento antiasmático.

Hasta un 32% de las crisis de ARV han sido atribuidas, en algunas series, a la falta de tratamiento antiasmático (59). La reducción o supresión de los glucocorticoides, en particular, supone en algunas series el factor precipitante en numerosas ocasiones

(116). Esta ausencia de tratamiento no sólo es achacable al abandono de la medicación por parte del paciente, sino que en ocasiones es el mismo médico el que la retira o reduce excesivamente su dosis (36).

1.5. Patogenia del ARV

1.5.1.- Características anatomopatológicas del ARV

La presencia de hiperinsuflación pulmonar, obstrucción de las vías aéreas por restos celulares y secreciones mucosas particularmente densas, pérdida de la capa epitelial de la mucosa bronquial, engrosamiento de la membrana basal y de la capa muscular, hiperplasia de las glándulas submucosas y un intenso infiltrado inflamatorio con predominio de eosinófilos son los hallazgos *postmortem* más frecuentes en los enfermos que fallecen por asma (117). Numerosos estudios describen estas alteraciones histopatológicas, junto con diversas alteraciones en la vascularización bronquial:

- Alteraciones en la capa muscular: las vías aéreas de los pacientes asmáticos muestran hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial (118). En los casos fatales de asma, este incremento es más marcado en los bronquiolos periféricos, de menos de 2 mm de diámetro interno (119). Las causas de este incremento en la masa muscular no son conocidas, aunque se han propuesto varios mecanismos para explicarlo: 1) estimulación continua del músculo por mediadores liberados neuronales o locales, 2) hipertrofia debida al aumento de trabajo producido por los repetidos episodios de broncoespasmo o 3)

disminución de la inhibición de la actividad miogénica, lo que igualmente produciría hipertrofia (120).

Aunque existen resultados contradictorios, el comportamiento del músculo bronquial también parece distinto entre asmáticos y sujetos normales, entre distintos niveles del árbol bronquial en los pacientes que fallecen por asma y entre los episodios súbitos y los subagudos de asma mortal. A nivel traqueal, se ha observado una mayor respuesta contráctil en el músculo liso de los pacientes con asma mortal respecto al de los sujetos normales, así como una disminución del efecto relajante de la isoprenalina y la teofilina. En bronquios de cuarta generación, sin embargo, sólo se observó una disminución en la acción de la isoprenalina (121). En el caso de los pacientes fallecidos tras una crisis súbita (≤ 2 horas), se ha encontrado un mayor acortamiento de la capa muscular que en los que presentaban exacerbaciones de curso más lento (> 5 horas), especialmente en las vías de menor calibre, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (122). Los cambios a nivel molecular que pueden explicar las diferencias en la capacidad contráctil de la capa muscular bronquial de los asmáticos han sido revisados recientemente (123). Se ha sugerido que la atenuación -por el edema y el infiltrado inflamatorio- de los estiramientos periódicos del músculo producidos por los movimientos respiratorios podría favorecer las uniones actina-miosina, lo que incrementaría su capacidad contráctil, pero siguen sin conocerse con seguridad las causas que provocan las diferencias funcionales en el asma detectadas a este nivel .

- Vascularización bronquial: un pequeño engrosamiento de la pared bronquial es

capaz de multiplicar la acción de la capa muscular al contraerse, aumentando extraordinariamente la resistencia al paso del aire (124). Este hecho, junto con la demostración de que el número de vasos y el flujo sanguíneo bronquial están aumentados en los asmáticos, ha llevado a sugerir que parte de la obstrucción bronquial en una exacerbación asmática podría estar mediada por el edema de la pared bronquial o por la congestión de sus vasos sanguíneos (125, 126). Ambos fenómenos han sido descritos por Blosser et al en un modelo animal (127). Tras aumentar la perfusión de la vía aérea, el área vascular se duplicó y el grosor de la pared -en la porción externa a la capa muscular-, aumentó de forma significativa, fundamentalmente a expensas del edema intersticial. Sorprendentemente, a pesar de estos cambios morfológicos, no se produjo ninguna elevación en la resistencia al flujo aéreo, ni se modificó la hiperreactividad bronquial. Estos hallazgos, no obstante, se obtuvieron con un volumen pulmonar intermedio (capacidad residual funcional). A mayores volúmenes pulmonares, como los que pueden alcanzarse fácilmente durante una exacerbación asmática, probablemente las fuerzas de interdependencia entre el parénquima pulmonar y los bronquios sean diferentes, lo que podría modificar la repercusión de estas alteraciones histológicas en la resistencia de la vía aérea.

La posible reducción de la luz bronquial generada por la ingurgitación de los vasos sanguíneos también ha sido cuestionada. Carroll et al no encontraron diferencias ni en el número de vasos por unidad de superficie ni en el área ocupada por los mismos entre los casos fatales de asma y los asmáticos fallecidos por otras causas. Sí se observó una mayor proporción de vasos de

gran calibre en los casos fatales de asma, pero fue atribuida a la congestión vascular causada por la propia crisis (128).

- Infiltrado inflamatorio: la infiltración celular de la pared bronquial por eosinófilos y otros leucocitos es distinta en los asmáticos que fallecen a consecuencia de su enfermedad respecto a los pacientes con asma menos grave (129). En bronquios con calibre interno superior a 2 mm, en los casos fatales de asma se han contabilizado más eosinófilos y menos linfocitos T intraepiteliales que en asmáticos fallecidos por otras causas (129). También se han encontrado diferencias entre la inflamación bronquial del asma y la de otras enfermedades pulmonares (130, 131). En comparación con la fibrosis quística, la proporción de eosinófilos y linfocitos T es mayor en los asmáticos. En el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha encontrado una mayor proporción de neutrófilos, así como una relación de linfocitos CD4+/CD8+ menor. Estas diferencias también se extienden a los resultados del recuento celular del LBA.

El papel de los neutrófilos en el asma mortal y las diferencias observadas en la inflamación bronquial en función de la duración de la crisis se analizan en detalle en el apartado de episodios súbitos de ARV.

1.5.2.- Mecanismos fisiopatológicos implicados en la muerte por asma

Sólo una minoría de los fallecimientos por asma se producen en el hospital (36). Este hecho dificulta en gran medida la investigación acerca de los mecanismos

fisiopatológicos responsables de la muerte de estos enfermos. Varios investigadores han sugerido que la causa final de estos desenlaces fatales es una alteración cardiovascular. Tal suposición se basa en el hallazgo de lesiones miocárdicas en algunos estudios necrópsicos y en la detección ocasional de arritmias graves en el desarrollo de las crisis, que podrían verse favorecidas por la hipoxia, el tratamiento farmacológico (teofilina y broncodilatadores β -adrenérgicos) y las alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base que se producen en estas situaciones (132, 133). Los resultados obtenidos por Molino et al, no obstante, contradicen esta hipótesis (134). En su estudio, analizaron las alteraciones gasométricas y las arritmias cardíacas presentes en 10 pacientes asmáticos que desarrollaron un paro respiratorio en los primeros 20 minutos de su ingreso en el hospital tras un episodio de ARV. A pesar de la extrema hipercapnia (media de PaCO₂: 97,1 mm Hg) y acidosis (media del pH: 7,01) detectadas al llegar a urgencias, y de que 4 pacientes presentaron hipokaliemia (<3,5 mmol/L), la mayoría de los pacientes (80%) únicamente mostraron taquicardia sinusal. Los dos pacientes restantes presentaron fibrilación auricular en un caso y bradicardia sinusal en el otro. Ambos revirtieron a ritmo sinusal tras la administración de oxígeno al 100% y ningún paciente falleció. Otros autores han obtenido resultados que concuerdan con estos hallazgos (135). Utilizando un modelo animal, Yanos et al estudiaron tres posibles mecanismos causantes del paro respiratorio tras un episodio de broncoespasmo: 1) fallo cardíaco, 2) fatiga de los músculos respiratorios y 3) alteración del centro respiratorio. La combinación de hipoxemia y broncoespasmo (inducido mediante la combinación de un bloqueante β_2 y metacolina) condujo finalmente a la apnea en los animales, sin evidencia de inestabilidad cardiovascular ni fatiga muscular previas. En consecuencia, el cese de la

ventilación fue atribuida a la detención del impulso nervioso generado por el centro respiratorio (135).

1.5.3.- Tipos de ARV en función de distintos mecanismos patogénicos

1.5.3.1.- Episodios súbitos de ARV.

La rapidez con que se instaura la agudización del asma permite distinguir dos tipos de pacientes: 1) los que, manteniéndose previamente estables, presentan una exacerbación súbita que progresa rápidamente (entre 1 y 3 horas, según los autores) y 2) los enfermos cuyo estado clínico se deteriora progresivamente (a lo largo de días o semanas) hasta desarrollar la crisis de ARV (15, 16, 51, 136). La proporción de cada tipo de exacerbación varía mucho entre distintos estudios. En función de las definiciones de ARV y de crisis súbita empleadas, las exacerbaciones de instauración rápida suponen entre el 8% y el 29% de los casos (137, 138). En series de casos fatales de asma, este porcentaje puede alcanzar hasta el 58% de las crisis de asma (8). Este subgrupo de pacientes presenta diferencias demográficas, etiológicas, clínicas y anatomopatológicas respecto al resto de episodios de asma de riesgo vital:

- Diferencias demográficas: los asmáticos con crisis súbitas acostumbran a ser más jóvenes. En algunas ocasiones, también se ha observado una mayor proporción de pacientes varones en este tipo de exacerbaciones (52).
- Diferencias etiológicas: la exposición a neuroalérgenos, la ingesta de AINEs

en asmáticos con intolerancia a la aspirina y el estrés emocional aparecen con mayor frecuencia como desencadenantes de crisis súbitas. Las infecciones del tracto respiratorio, por el contrario, suelen provocar descompensaciones que evolucionan progresivamente (116).

- Diferencias clínicas: en los episodios súbitos, las cifras de PaCO₂ suelen ser más altas, y la acidosis más intensa. También es mayor el porcentaje de pacientes que presentan silencio auscultatorio al ingreso. A pesar de esta mayor gravedad, su recuperación es más rápida, lo que reduce la duración de la ventilación mecánica y del ingreso. En algunos casos, se ha descrito una normalización de los valores espirométricos en tan sólo unas horas (52, 139).
- Diferencias anatomopatológicas: en los estudios necrópsicos de los asmáticos fallecidos tras una crisis de instauración rápida, la vía aérea se encuentra permeable, sin la habitual presencia de tapones mucosos (140). Tampoco se observan las alteraciones de la mucosa respiratoria características del resto de casos fatales de asma. En cambio, tal como se ha comentado anteriormente, el acortamiento de la capa muscular es mayor. Ante estos hallazgos histológicos y la rápida mejoría clínica de los pacientes que sobreviven a estas exacerbaciones, se asume que son causadas fundamentalmente por el broncoespamo y el edema de la pared bronquial.

El infiltrado inflamatorio también es diferente según la rapidez con que se desarrolla el ataque de asma. En el estudio de Sur et al, en los pacientes que fallecían en menos de 1 hora tras iniciarse la crisis el número de neutrófilos en la

submucosa de los bronquios doblaba al de los eosinófilos. En cambio, cuando la muerte se producía en más de 2 horas y media, los eosinófilos superaban a los neutrófilos en una proporción de 8 a 1 (16). Carrol et al obtuvieron resultados parecidos al comparar los asmáticos que fallecían en 2 horas o menos con los que morían en más de 5 horas. Mientras que en el primer grupo se encontraron 5 veces más neutrófilos que en el segundo, en las crisis más lentas el número de eosinófilos era 4 veces mayor (141). La presencia de neutrofilia también se ha descrito en lavados broncoalveolares (LBA) de pacientes con asma grave y de asmáticos sometidos a ventilación mecánica tras una exacerbación (142). En 14 pacientes con asma grave (13 corticodependientes, 8 con antecedentes de ARV), Wenzel et al observaron una concentración de neutrófilos en el LBA 2,6 veces superior a la de 12 pacientes con asma moderada. En cambio, la concentración de eosinófilos, aumentada en ambos grupos de asmáticos respecto a los sujetos normales, era 2 veces mayor en los enfermos con asma moderada que en los asmáticos graves. Por su parte, Lamblin et al observaron un mayor número de neutrófilos y eosinófilos en asmáticos ventilados mecánicamente tras una agudización de su enfermedad que en otros enfermos ventilados mecánicamente por otras causas, en asmáticos no descompensados y en voluntarios sanos (143). Estos resultados variaban según el momento en que se realizaba el LBA. Cuando se practicaba en las primeras 48 horas tras la intubación, los eosinófilos, los mastocitos y el nivel de histamina eran más elevados que cuando se realizaba más tarde.

Sin embargo, no todos los estudios muestran este predominio de neutrófilos o una variación en la relación neutrófilos/eosinófilos en función de la rapidez de la crisis. Si se emplea hematoxilina-eosina para teñir las muestras histológicas,

puede ser difícil identificar las células que no conservan su integridad, lo que podría explicar algunas de estas discrepancias. Sin embargo, empleando la misma técnica de tinción de Sur y Carrol (anticuerpos antielastasa), un estudio practicado por Synek et al no mostró ninguna variación en el número de neutrófilos en relación con el tiempo de instauración de la crisis (144). Tras comparar la mucosa bronquial de 7 casos fatales de asma fallecidos en menos de una hora con otros 25 pacientes, la única diferencia observada en el primer grupo fue una disminución en el número global de linfocitos T, especialmente de linfocitos T_S.

¿Cuáles son las razones por las que en algunos episodios súbitos de asma se observa un predominio de neutrófilos?. Aunque se ha sugerido que esta población celular podría ser responsable de la rápida evolución de la crisis, la explicación más probable es que las diferencias observadas son consecuencia del momento en que se produce el fallecimiento. Estudios histológicos en animales de experimentación han mostrado que los neutrófilos predominan en la fase tardía de una prueba de broncoprovocación con aeroalérgenos, entre 6 y 8 horas después de la exposición, siendo reemplazados posteriormente por eosinófilos (145). También en algunos estudios de provocación con AAS en asmáticos intolerantes al mismo, cuyas crisis suelen ser súbitas, se ha observado un descenso progresivo en el número de eosinófilos circulantes, alcanzando un nivel mínimo a las 6 horas de iniciarse la prueba, que se recupera posteriormente (146). Simultáneamente, se produce una elevación del nivel sérico de triptasa, cuyo pico máximo se sitúa a las 4 horas del inicio de la prueba. Esta enzima es liberada por los mastocitos, que también producen

numerosas sustancias con actividad quimiotáctica para los neutrófilos. Suponiendo que el descenso de los eosinófilos se produjera por un reclutamiento de los mismos a nivel pulmonar, estos hallazgos apoyarían la hipótesis de que la infiltración bronquial avanza progresivamente desde el inicio de la exacerbación asmática, a velocidades que pueden ser diferentes para cada especie celular. Si este proceso, además, fuera dependiente de la causa desencadenante de la crisis, podría explicarse la existencia de resultados contradictorios entre los distintos estudios.

1.5.3.2.- Alteraciones en la percepción de la disnea y ARV.

La intensidad de la disnea producida por la limitación al flujo aéreo, así como la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y la hipercapnia, han sido objeto de numerosas investigaciones en relación con el asma, en general, y con el ARV, en particular (147). Es evidente que una agudización asmática, en un paciente que no fuera capaz de detectar el deterioro de su función pulmonar ni la hipoxemia resultante, podría progresar sin que el enfermo iniciara un tratamiento adecuado ni solicitase ayuda médica hasta que su situación fuera extremadamente grave. Además, en el caso de que sobreviviera a la crisis, seguiría estando expuesto a desarrollar nuevos episodios de ARV si se repitieran las mismas condiciones. Por consiguiente, estos pacientes deberían ser identificados para mantener un riguroso control médico de su enfermedad, que incluyera la monitorización domiciliaria de su función pulmonar.

Las alteraciones en la percepción de la resistencia al paso del aire se han estudiado empleando dos sistemas: 1) haciendo que el paciente respire a través de una serie de

tubos con distintas resistencias y 2) provocando la broncoconstricción mediante la inhalación de histamina o metacolina. La intensidad de la disnea producida mediante estos procedimientos se cuantifica posteriormente, generalmente con la escala de Borg. Los resultados de estos estudios muestran, en poblaciones de asmáticos no seleccionados, que un considerable porcentaje de enfermos no refieren disnea pese a presentar intensas reducciones en sus valores espirométricos. Es el caso de los asmáticos investigados por Rubinfeld y Pain: el 15% de los pacientes con un FEV₁ inferior al 50% de su valor de referencia permanecían totalmente asintomáticos (148). En el estudio de Burdon et al, esta disminución en la percepción fue mayor en los asmáticos con mayor grado de hiperrespuesta bronquial (149). Además, para alcanzar un determinado nivel de disnea, la reducción del FEV₁ (inhalando histamina) debía ser mayor en los enfermos que ya presentaban una función pulmonar disminuida al inicio de la prueba. En la interpretación de esos resultados, los autores apuntaban la posibilidad de que el mantenimiento crónico de la limitación del flujo aéreo disminuyera la sensación disneica, mediante un fenómeno conocido como adaptación temporal. La relación inversa entre la disnea y el grado de hiperreactividad bronquial fue atribuida a un posible incremento en la frecuencia y/o intensidad de los episodios de broncoespasmo en los asmáticos con menor PC₂₀, lo que podría inducirles una mayor tolerancia a la broncoconstricción. Esta familiaridad con la obstrucción bronquial, en cambio, fue considerada la causa de la mayor intensidad de los síntomas inducidos por la inhalación de metacolina en un grupo de asmáticos estudiados por Bulet et al, en comparación con los sujetos normales (150). Este mismo autor observó diferencias en la percepción entre los pacientes con antecedentes de ARV y el resto de asmáticos (151). Durante un seguimiento de 4 semanas, para cada valor de FEV₁ considerado, los primeros obtuvieron puntuaciones inferiores respecto a los segundos en la escala de

Borg. En cambio, durante la prueba de provocación bronquial con metacolina a la que fueron sometidos, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en el grado de disnea producido por un descenso del 20% en el FEV₁. En este sentido, Kikuchi et al observaron un disminución progresiva de la disnea entre los sujetos normales, los asmáticos sin antecedentes de ARV y 11 pacientes con episodios previos de ARV, tras aplicar una resistencia externa de 20 cm de agua/L (21). Las diferencias entre los pacientes con ARV y el grupo control fueron estadísticamente significativas ($p=0,002$). Entre los asmáticos, en cambio, sólo se observó una tendencia a presentar menor intensidad de la disnea en el grupo ARV ($p=0,095$). No obstante, el hallazgo más interesante de ese estudio es la demostración de una relación lineal entre el valor de la disnea producida por la resistencia externa y la respuesta ventilatoria a la hipoxemia. Esta observación permite suponer que una alteración simultánea de ambos mecanismos de alerta ante un ataque de asma podría ser la causa de algunas crisis de ARV, incluso en pacientes que presentan una enfermedad de intensidad moderada.

La disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y, con menor frecuencia, a la hipercapnia también se ha descrito en algunos asmáticos con antecedentes de ARV. A diferencia de los sujetos normales, que incrementan progresivamente la frecuencia y/o amplitud de sus movimientos respiratorios al disminuir la PaO₂ y aumentar la PaCO₂, estos pacientes mantienen el mismo patrón ventilatorio hasta que el deterioro gasométrico es extremo. Una posible explicación para este fenómeno sería el funcionamiento anómalo de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo (21). En algunos casos, la falta de respuesta a la hipoxemia y la hipercapnia se extiende a varios miembros de una misma familia, lo que permite suponer la existencia de un factor hereditario en dicha alteración. En consecuencia, parece conveniente estudiar la

respuesta ventilatoria de los familiares asmáticos de los pacientes con antecedentes de ARV, para descartar que estén expuestos a sufrir crisis de este tipo.

¿Permiten todos estos hallazgos considerar que la disminución en la percepción de la hipoxemia o de la resistencia al paso del aire es uno de los mecanismos patogénicos implicados en el ARV?. Lamentablemente, cuando el parámetro que se emplea para estudiar la percepción es la disnea, deben tenerse en cuenta otros factores que pueden artefactuar los resultados. Entre ellos se encuentran la intensidad del trabajo respiratorio (modificable en función del patrón ventilatorio adoptado por el paciente) y el componente psicológico de una sensación subjetiva como es la disnea. Tras controlar el grado de ansiedad-dependencia entre los asmáticos y el grupo control, Hudgel et al observaron como desaparecían las diferencias entre ambos grupos en la percepción de una resistencia externa al paso del aire (152). También Boulet et al sugerían una posible influencia de las alteraciones de la personalidad, más frecuentes en los pacientes con crisis de ARV previas que en el resto de asmáticos estudiados, en el menor grado de disnea expresado por los primeros ante la misma reducción del FEV1 (151). En consecuencia, parece conveniente que los estudios de percepción de la disnea en asmáticos (especialmente en aquellos con episodios de ARV) tengan en cuenta las alteraciones psicológicas y psiquiátricas de los pacientes a la hora de ser diseñados.

1.6.- Alteraciones psicológicas y ARV

La presencia de alteraciones psiquiátricas y psicosociales en el asma, en general, y en el ARV, en particular, ha sido referida de forma prácticamente constante en multitud de series de casos (153). También se han descrito distintas anomalías en las estrategias de afrontamiento ante la enfermedad en estos pacientes, como la negación, presente

en más del 50% de los casos en algunas series (154). Los estudios que han comparado el perfil psicológico de los asmáticos fallecidos tras una exacerbación y el de los que sufren crisis casi mortales no han mostrado diferencias significativas entre ellos (13).

La depresión y la ansiedad son dos de los procesos psicopatológicos relacionados con mayor frecuencia con el asma. Janson et al, analizando un subgrupo de 715 individuos de los 3.145 incluidos en el estudio europeo de salud respiratoria (European Commission Respiratory Health Survey, ECRHS), observaron una correlación significativa entre la puntuación obtenida en el cuestionario HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale Questionnaire) y varios síntomas relacionados con el asma, como los sibilantes, los despertares nocturnos por disnea y opresión torácica y la disnea en reposo y tras el ejercicio (155). No se hallaron, en cambio, evidencias de una mayor frecuencia de ansiedad o depresión entre los individuos diagnosticados de asma respecto al grupo control. A diferencia de estos autores, Yellowlees et al, empleando los criterios del DSM-III (3ª edición del Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders), observaron un 34% de pacientes con trastornos de ansiedad en un total de 65 asmáticos (40 con asma leve y 25 con ARV), porcentaje muy superior al 2-5% de prevalencia aceptado como habitual en la población general (45, 156). El 43% de los 77 pacientes con ARV estudiados por Campbell et al, por su parte, fueron considerados "casos psiquiátricos", empleando un punto de corte ≥ 5 en el cuestionario GHQ (General Health Questionnaire) de Goldberg (154). Al analizar la frecuencia de alteraciones psiquiátricas en función de la gravedad del asma, Chetta et al apreciaron un incremento progresivo en el porcentaje global de pacientes con problemas psicológicos detectados mediante el cuestionario MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) a medida que aumentaba la intensidad de los síntomas asmáticos (157). En el caso concreto de

la subescala de hipocondriasis, se observó una correlación creciente entre su puntuación y la gravedad de la enfermedad ($p < 0,02$). Otros autores, sin embargo, no han observado este fenómeno. En un estudio caso-control con 34 asmáticos (17 con antecedentes de ARV), Rocco et al no apreciaron diferencias entre ambos grupos de pacientes empleando las escalas de Hamilton y Zung para ansiedad y depresión y el cuestionario MMPI (158). En nuestro medio, Sureda et al analizaron, mediante entrevista CIS, a 30 enfermos con antecedentes de ARV, detectando un 10% de individuos con morbilidad psiquiátrica (159). Las discrepancias entre estos últimos estudios respecto a los primeros pueden tener relación con el pequeño número de pacientes incluidos en ellos, lo que limita su potencia estadística, así como en los diferentes métodos psicométricos empleados.

La negación de la enfermedad en los estudios de Campbell et al fue detectada, mediante la escala de negación del Illness Behaviour Questionnaire (IBQ), en una proporción que oscilaba entre el 57% y el 74% de los enfermos con ARV (13). Yellowlees et al mostraron como la puntuación obtenida en este mismo cuestionario y en la subescala de negación del Eysenck Personality Inventory fue significativamente superior en estos pacientes respecto a los individuos normales, el resto de los asmáticos y un grupo control de enfermos psiquiátricos (45). En los niños con crisis de ARV estudiados por Martin et al, el 80% de ellos o sus familiares presentaron negación del asma según los resultados del IBQ (160). Por otra parte, el 41,7% de los casos con ARV analizados por Campbell et al alcanzaron puntuaciones indicativas de intensa estigmatización debida a su enfermedad en el Asthma Attitudes and Beliefs Questionnaire (154).

La relación entre las alteraciones psicológicas y el ARV podría tener algún componente

biológico. Se ha sugerido una posible influencia de algunas características de la personalidad en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia o en la percepción de la disnea, tal como se ha descrito anteriormente (151, 161). También se ha propuesto un incremento en el tono colinérgico asociado a la depresión como mecanismo responsable del deterioro clínico en los asmáticos que la padecen (162). Algunos estudios no controlados han mostrado una mejoría en la sintomatología del asma al administrar antidepresivos tricíclicos y se ha observado un elevado porcentaje de familiares con trastornos de ansiedad o enfermedades psiquiátricas entre los asmáticos con alteraciones de este tipo, lo que sugiere una predisposición genética para desarrollar dicha patología (163). El comportamiento de estos pacientes también se ve afectado por las alteraciones psiquiátricas, lo que puede incidir en el cumplimiento de los tratamientos médicos o en los planes de autotratamiento (164). Sin embargo, probablemente sea una combinación de todos los factores anteriores la que dificulte el manejo de estos asmáticos y conduzca al desarrollo de las crisis de ARV.

2.- MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, descriptivo y multicéntrico, en el que participaron 33 centros hospitalarios (tabla 1), repartidos por toda la geografía española (figura 1). De forma consecutiva durante 24 meses, desde abril de 1997 a marzo de 1999, se incluyeron pacientes de ambos sexos mayores de 5 años que acudieron a un hospital con una crisis de ARV.

Figura 1. Distribución geográfica de los Centros participantes en el Estudio Multicéntrico del Asma de Riesgo Vital en España.

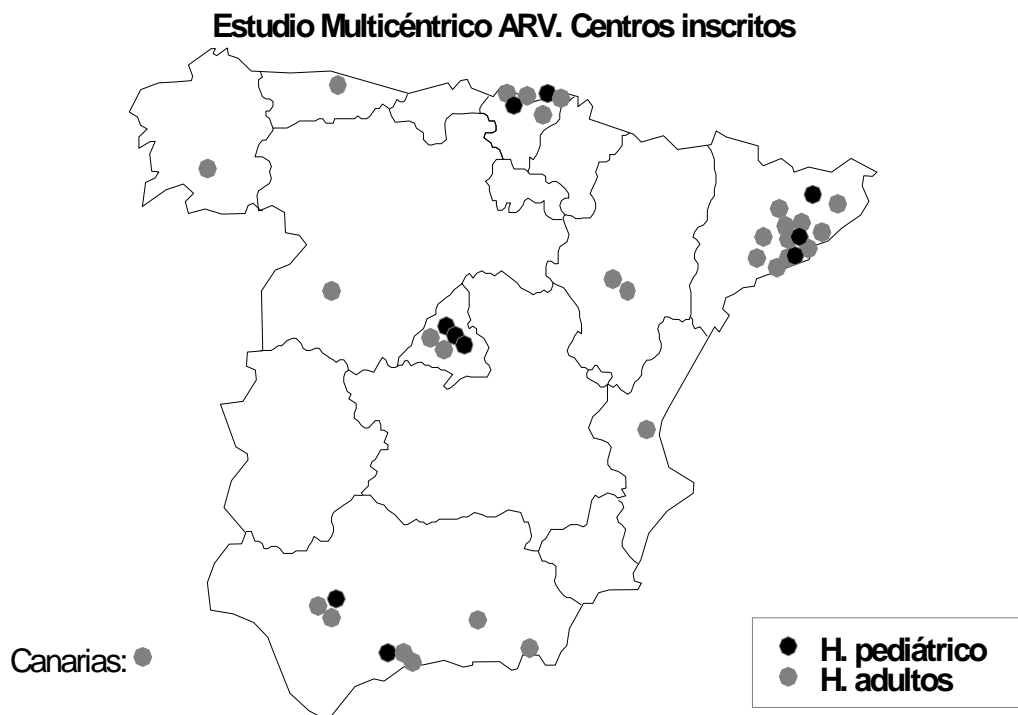


Tabla 1. Centros participantes en el Estudio Multicéntrico del Asma de Riesgo Vital en España.

Centro Hospitalario	Investigadores	Localidad
Consorci Hospitalari Mataró	S. Bardagí	Mataró (Barcelona)
Fundación Jiménez Díaz	R. Melchor, J. Sastre	Madrid
H. del Bidasoa	J. Korta	Hondarríbia (Guipúzcoa)
H. Cabueñes	A. López Viña	Gijón (Asturias)
H. Carlos Haya	J.J. Martín-Villasclaras	Málaga
H. Clínic i Provincial	J. de Pablo, C. Picado, B. Sureda	Barcelona
H. Clínic San Cecilio	J. Morente	Granada
H. Clínic Universitario	A. Escribano	Valencia
H. Cristal-Piñor	J. Abad, J. Lamela	Orense
H. de Cruces	J.B. Gáldiz	Vizcaya
H. 12 de Octubre	P. Martín Escribano	Madrid
H. Francesc de Borja	C. Pellicer	Gandía (Valencia)
H. Galdakao	A. Capelastegui, J. Ramos	Galdakao (Vizcaya)
H. General de Vic	J. Serra	Vic (Barcelona)
H. Germans Trias i Pujol	J. Izquierdo, F. Muñoz	Badalona (Barcelona)
H. Guipuzkoa	J.M. Merino	San Sebastián (Guipúzcoa)
H. La Fe	A. de Diego, M. Perpiñá	Valencia
H. de Huesca	L. Borderías	Huesca
H. Miguel Servet	E. Chacón	Zaragoza
H. Mútua de Terrassa	J.L. Heredia	Terrassa (Barcelona)
H. Parc Taulí	C. Montón	Sabadell (Barcelona)
H. de la Princesa	J. Ancochea, M. J. Espinosa	Madrid
H. Reina Sofía	F.J. Cosano	Córdoba
H. de Sagunto	E. Martínez Moragón	Sagunto (Valencia)
H. Santa Creu i Sant Pau	V. Plaza, J. Sanchis, J. Serrano	Barcelona
H. Sierrallana	J. Barrio	Torrelavega (Cantabria)
H. Terrassa	J. Armengol	S. Pere de Ribes (Barcelona)
H. Univ. de Canarias	I. González Martín	La Laguna (Tenerife)
H. Univ. Virgen de la Macarena	J.M. Benítez Moya	Sevilla
H. Univ. Virgen del Rocío	R. Sánchez Gil	Sevilla
H. Aránzazu	E. González Pérez-Yarza	San Sebastián (Guipúzcoa)
H. 12 de Octubre	G. García Hernández	Madrid
H. Dr. Josep Trueta	C. Planell	Girona
H. Vall d'Hebrón	J. Botey, N. Cobos	Barcelona

Pacientes

Para el diagnóstico de asma se siguieron los criterios establecidos por la American Thoracic Society (165). Los episodios de ARV se definieron como aquellas crisis agudas de asma que cursaron con al menos una de las siguientes circunstancias: a) fallecimiento del paciente; b) hipercapnia superior a 50 mm Hg y/o acidosis respiratoria con pH inferior a 7,30, c) paro respiratorio y d) ventilación mecánica. Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban otra enfermedad crónica grave concomitante y los casos sugestivos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con hiperrespuesta bronquial indistinguible del asma.

Recogida de datos

El procesado y análisis de los datos obtenidos por los investigadores participantes en el estudio se centralizó en el Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau (Barcelona). Las variables recogidas se agruparon en 5 apartados:

1. Datos demográficos.

2. Características del asma previa a la crisis asmática: número de visitas a los servicios de urgencias e intubaciones orotraqueales previas; establecimiento del nivel de gravedad clínica del asma de acuerdo con la guía Global Initiative for Asthma de 1995, según los datos clínicos y de la función pulmonar que figuraban en los historiales clínicos de los pacientes (166); medicación empleada por el paciente y control médico habitual del mismo.

3. Características clínicas de la crisis de ARV. Se recogieron los siguientes datos clínicos: tiempo de instauración de la crisis, alteración del nivel de conciencia, paro respiratorio, necesidad de intubación orotraqueal, silencio a la auscultación pulmonar y determinación de gases arteriales. La información se obtuvo del historial clínico y mediante una entrevista del paciente o de un familiar próximo, en caso de muerte o incapacidad de aquél.

Los criterios para establecer la posible causa desencadenante de la crisis fueron los siguientes: a) infección bronquial aguda: temperatura axilar superior a 37 °C previa a la crisis, junto con tos y expectoración purulenta; b) neumonía: los mismos que en el apartado anterior, acompañados de un aumento de densidad pulmonar en la radiografía de tórax; c) antiinflamatorio no esteroideo: administración previa a la crisis de un fármaco de dicha familia y exclusión de otros posibles desencadenantes; d) inhalación de humos: exposición a vapores tóxicos o gases potencialmente irritantes (industriales o domésticos, como lejía o sulfumán), o humo procedente de la combustión de distintos materiales, inmediatamente antes de la exacerbación; e) respuesta a un alérgeno: en ausencia de otros desencadenantes, exposición a un alérgeno al que el paciente estuviera previamente sensibilizado (prick-test o IgE específica determinada mediante RAST), y f) causa emocional: existencia de estrés psíquico intenso previo a la crisis, sin otras posibles causas de agravación del asma.

4. Evolución clínica tras la crisis de ARV. Se recogieron las complicaciones que aparecieron en el curso evolutivo, la duración de la estancia hospitalaria y, en su caso, el número de horas que permanecieron con ventilación mecánica.

5. Exploraciones complementarias. Cuando los pacientes estaban en una situación clínica estable, recibiendo entre 5 y 10 mg diarios de prednisona oral o equivalente, se les practicó una espirometría con prueba broncodilatadora (167), un recuento de eosinófilos en sangre y pruebas cutáneas de alergia a neuroalérgenos comunes. Las pruebas cutáneas de alergia se practicaron mediante la técnica de punción (*prick*) estandarizada (168) utilizando extractos comercializados (ALK-Abelló, Madrid, España) de *Alternaria* sp., *Dermatophagoides pteronyssinus*, pólenes de gramíneas y arbustos, *Parietaria judaica*, epitelio de gato y perro y soja. Se consideró positiva cuando el diámetro de la pápula resultante fue superior a 3 mm. En cada determinación se emplearon un control positivo (histamina) y otro negativo (suero fisiológico). En los casos en que se dispuso de suero, se determinó la IgE total y la específica a *Alternaria alternata* y soja, mediante enzimoimmunoanálisis (UNICAP, Pharmacia, Upsala, Suecia).

Cuestionarios psicológicos

Para determinar la presencia de alexitimia se empleó el cuestionario TAS (Toronto Alexithymia Scale), en su versión de 26 ítems (169). Es un cuestionario autoadministrado, validado en español (170). Está compuesto por 4 subescalas que exploran distintos aspectos de la alexitimia: 1) la dificultad identificando emociones (IDE), 2) la dificultad para comunicar emociones (COM), 3) el pensamiento orientado a lo externo (EOT) y 4) la capacidad de fantasear (IMG). Los valores de 74 o más puntos en este cuestionario se consideraron indicativos de alexitimia.

La presencia de trastornos psiquiátricos, por su parte, fue establecida mediante el empleo de otro cuestionario psicológico autoadministrado, la versión de 28 ítems del General Health Questionnaire (GHQ) [171]. Este test, también validado en español (172), proporciona información general respecto a la ansiedad, depresión, síntomas

somáticos y disfunción social. La presencia de trastorno psiquiátrico se estableció a partir de un valor de 7 puntos.

Análisis estadístico

Se especifica en cada uno de los artículos que integran la presente tesis. De forma genérica, en todos ellos se efectuó un análisis descriptivo de la muestra para todas las variables recogidas. Los valores se expresaron como media y desviación estándar (DE) o en porcentaje. Se compararon las medias de las variables analizadas de cada grupo de asmáticos mediante la prueba de la t de Student para las variables cuantitativas y la de la χ^2 para las cualitativas. En los casos en los que las variables no siguieron una distribución normal, determinada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se emplearon sus medianas para el análisis. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con un valor de p inferior a 0,05. El análisis se realizó mediante el programa informático SPSS versión 6.1.2 (SPSS-PC, Chicago, EE.UU.).

3.- PUBLICACIONES

Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma

V. Plaza*, J. Serrano*, C. Picado[#], J. Sanchis*, on behalf
of the High Risk Asthma Research Group

Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. V. Plaza, J. Serrano, C. Picado, J. Sanchis, on behalf of the High Risk Asthma Research Group. ©ERS Journals Ltd 2002.

ABSTRACT: The onset of fatal and near-fatal asthma attacks can be rapid. The objective of this study was to determine the frequency and clinical characteristics of rapid-onset asthma (ROA) in patients suffering fatal and near-fatal crises.

Two-hundred and twenty patients with fatal or near-fatal attacks were enrolled in a multicentre, prospective study. ROA was defined as a crisis developing in ≤ 2 h. Data on patient and clinical characteristics were collected, and spirometric and allergy studies were performed when the patients were in a stable condition.

Forty-five attacks (20%) were ROA and 175 (80%) were slow-onset asthma (SOA). The triggers for SOA and ROA attacks were different, with the ROA group having a significantly lower rate of suspected respiratory infection (7% versus 38%), higher rates of fume/irritant inhalation (9% versus 1%) and a higher intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (14% versus 3%). The ROA group exhibited significantly higher rates of impaired consciousness (63% versus 44%), absence of lung sounds upon admission (68% versus 42%), fewer hours of mechanical ventilation (13 h versus 28 h) and fewer days of hospitalization (8 days versus 9.5 days) than the SOA group.

The 20% frequency of rapid-onset fatal and near-fatal attacks in this study suggests that rapidly developing attacks may not be rare. These findings also support a distinct clinical profile for rapid-onset asthma marked by differences in triggers, severity of exacerbation and clinical course.

Eur Respir J 2002; 19: 846–852.

*Dept of Pneumology, Hospital of the Santa Creu and Sant Pau and [#]Pneumology and Respiratory Allergy Service, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

Correspondence: V. Plaza, Dept de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, Spain.
Fax: 34 932919266
E-mail: vplaza@hsp.santpau.es

Keywords: Asthma, asthma classification, asthmatic crisis, asthma mortality, fatal asthma, rapid-onset asthma

Received: April 30 2001
Accepted after revision November 20 2001

This study was supported by a grant of Fundació Espanyola de Neumologia y Cirugía Torácica (FEPAR) 1996 and Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 1998.

Early studies of fatal asthma attacks described them as having a single clinical picture [1–3]. WASSERFALLEN *et al.* [4], however, identified a rapid-onset asthma (ROA) attack developing in < 2 or 3 h in contrast to more gradually developing slow-onset asthma (SOA). ROA has been suggested to have a particular clinical course, with rapid impairment and occasionally fatal outcome, although improvement is also rapid when the course is favourable [4]. A classification based on those and other findings has been proposed by PICADO [5]. More neutrophils than eosinophils are known to infiltrate the bronchial submucosa [6] in ROA than in SOA, and ROA is reported to occur in the presence of a higher number of CD8+ T-cells than is seen in stable asthma [7].

Nevertheless, studies supporting the existence of ROA are limited or controversial. Either they rely on isolated clinical observations [8, 9], were designed retrospectively [10], or enrolled patients with severe asthma exacerbation (peak expiratory flow (PEF) $< 50\%$ without respiratory acidosis), without including fatal or near-fatal cases [11, 12]. In most studies, the patient's clinical condition before the near-fatal attack was not documented thoroughly. Their results, therefore, are often contradictory or inconsistent. For example, BARR *et al.* [11] observed that 14% of their patients (125 of 1,847) suffered an asthma attack

established in < 3 h, and that this subgroup had a different pattern of triggers and greater improvement with treatment than patients whose attacks proceeded more gradually. In a smaller study, however, KOLBE *et al.* [13] found that only 8% of patients with severe asthma exacerbation experienced an onset developing in < 6 h and reported that no specific clinical course could be discerned for this group. Therefore, in spite of recent papers describing the risk factors for suffering a fatal or near-fatal asthma crisis [14, 15], the existence and prevalence of ROA as a distinct clinical event continue to be debated. The confirmation of ROA as a clinically relevant category might have valuable implications for the prevention and treatment of potentially fatal asthma.

The present study was designed to determine the frequency and clinical characteristics of ROA in patients suffering a fatal or near-fatal asthma crisis. To ascertain the character of a true near-fatal asthma crisis, arterial blood gases were also evaluated on admission to the Emergency Room.

Methods

This prospective, descriptive, hospital-based and multicentre study enrolled asthmatics of both sexes

aged ≥ 5 yrs, who had experienced a fatal or near-fatal asthma attack and were treated at one of 33 local or referral hospitals participating in the study. Patients fulfilled the American Thoracic Society (ATS) diagnostic criteria for asthma [16]. A fatal or near-fatal crisis was defined as a severe asthma exacerbation with at least one of the following events: 1) respiratory arrest; 2) the need for mechanical ventilation; 3) hypercapnia with arterial carbon dioxide tension >6.65 kPa (50 mmHg), and/or respiratory acidosis with pH <7.30 ; or 4) death. Exclusion criteria were concomitant acute serious illness, particularly cardiopathy, and inability to distinguish asthma from chronic obstructive pulmonary disease with bronchial hyperresponsiveness.

ROA was defined as an asthma exacerbation in which a patient in a previously stable condition sought a physician's help within 2 h of the onset of symptoms. A cut-off time of 2 h was chosen because studies suggest that different pathogenic mechanisms are involved in fatal asthma crises that become established in <2 h [6, 17]. Stable condition was assumed when the patient reported not having the need to increase the usual dose of anti-asthma medication and not having experienced an increase in the frequency or severity of symptoms prior to the attack for which they sought assistance.

The 33 referral and local hospitals participated voluntarily and were located in different parts of Spain, representing widely differing rural and urban regions. Together, the hospitals serve ~ 15 million inhabitants, $\sim 40\%$ of the population of the country. The Ethics Committee of each hospital approved the study. Informed consent was obtained from patients or their relatives.

Seventy-two variables were identified for data collection, grouped under the following five headings.

Patient characteristics

Demographic and sociocultural data obtained by interviewing the patient or a relative in case of death or inability to cooperate.

Chronic asthma characteristics

Morbidity variables, asthma severity before the fatal or near-fatal crisis according to the 1995 guidelines of the Global Initiative for Asthma [18], spirometric values, anti-asthmatic drugs used, type of medical control, presumptive intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The information came from the patients' attendant physicians or previous hospital records. If records were unavailable, the patient or a relative was interviewed.

Characteristics of the fatal or near-fatal asthma crisis

Probable trigger, clinical data, eosinophil and leukocyte counts, arterial blood gases and, when

feasible, PEF records obtained by standard procedures. The information was obtained by interviewing the patient or, in case of death or inability to respond, a relative. Clinical data were used to confirm the presence of ROA. Thus, ROA was ruled out if the patient reported the need to increase the usual dose of medication during the days preceding the attack under study, or if the patient reported an increase in the frequency or severity of symptoms during the day and/or at night over the 10 days before seeking emergency care.

The suspicion of acute bronchial infection as the asthma trigger was established when a patient's temperature was $>37^\circ\text{C}$ and cough, purulent sputum, or both were present. When signs were accompanied by lung radio-opacity, pneumonia was diagnosed. The patient was questioned about NSAID intake before the asthma crisis and when the answer was affirmative and no other possible concomitant cause was present, NSAID intake was presumed to have triggered the attack. Fume inhalation was considered to have been the trigger when the patient or his family reported contact with toxic vapours or gases (industrial fumes, bleach, sulphur) or potentially irritant smoke (from fire or tobacco) immediately before the attack. Providing other concomitant causes were not present, an allergen was identified as the cause when a patient with a history consistent with allergy was reported to have had recent contact with an allergen for which they also had a positive skin-prick test or specific immunoglobulin (Ig)-E test. Psychosocial stress was considered the trigger when intense emotional situations were reported to have occurred before the attack.

Course of the fatal or near-fatal crisis

The course of the crisis while the patient was inside the hospital, including the possible need for mechanical ventilation, complications or eventual death. The information was recorded prospectively on each patient's hospital chart.

Studies performed in stable condition

Tests were conducted after hospital discharge and while a patient was receiving 5–15 mg oral prednisone daily. The tests used were: spirometry before and after salbutamol inhalation, according to ATS recommendations [19]; skin-prick test, according to standard procedure [20] (for *Dermatophagoides pteronyssinus*, grass and tree pollens, *Parietaria judaica*, cat and dog dander, soybean dust, and *Alternaria* spp.); enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; Unicap Pharmacia, Upsala, Sweden) for determination of total IgE and specific IgE serum levels (for soybean dust and *Alternaria* spp.). Results of the skin-prick test were considered positive when weal diameter was >3 mm. The information under this heading was obtained in follow-up visits scheduled after hospital release.

All data collected were sent to the coordinating centre and systematically checked by one of the investigators (J. Serrano). Crisis duration was carefully noted for each case by two investigators (J. Serrano and V. Plaza). Additional patient information was requested from the attending physician when doubts arose. A patient was excluded from the final analysis if information was incomplete. Information was entered into a database and then double checked.

A descriptive analysis of the sample was made using all variables. Data were expressed as percentages or mean \pm SD. For data with a non-Gaussian distribution (assessed by Kolmogorov-Smirnov test), medians were used for analysis. Results for ROA and SOA patients were compared using a Chi-squared test for qualitative variables and either a t-test or Mann-Whitney U-test for quantitative variables, depending on their distribution. Risk of developing a ROA attack was estimated by multiple logistic regression analysis of the variables that had been found to be significantly different between ROA and SOA patients in the bivariate analysis. A p-value <0.05 was considered significant.

Results

Between April 1997–March 1999, 251 candidate cases were treated at the participating hospitals. Twelve patients did not fulfil the inclusion criteria and were excluded. Three other excluded cases corresponded to second near-fatal episodes in patients who had already been enrolled. Another 13 patients

were discarded because the crisis onset time could not be established clearly. Three patients <5 yrs of age were also excluded. Therefore, the number of patients included in the final analysis was 220, 20% (45) of whom met the ROA criteria and 80% (175) met the SOA criteria.

Table 1 shows patient and chronic asthma characteristics. No significant differences in ROA and SOA patient characteristics were observed. Likewise, no differences were observed in the number of relatives with asthma, smoking habits, years with asthma, percentage of moderate or severe asthma or asthma-related morbidity. However, ROA patients tended to report presumptive NSAID intolerance as a trigger for asthma more often than SOA patients, a difference that was at the limit of statistical significance (p=0.051). Only 44% of patients in the sample were under a physician's regular care. No differences were observed in use of anti-asthmatic drugs, for which ROA and SOA patients had similar use rates and dosages of inhaled or oral steroids.

Thirty-eight per cent of the 220 patients were smokers or exsmokers when the fatal or near-fatal attack occurred. However, only 33 (15%) of the 126 patients >50 yrs of age were smokers or exsmokers, and only 13 (6%) of the 33 had been diagnosed with asthma after age 35 yrs.

More fatal or near-fatal asthma attacks were seen during winter and spring combined (60%) than in summer and autumn combined (40%; p=0.005). Although a large percentage of ROA cases occurred in spring, as illustrated in figure 1, no significant differences between the seasonal distribution of ROA and SOA were observed.

Table 1.—Patient and chronic asthma characteristics before a fatal or near-fatal attack according to rapidity of onset

	Rapid-onset asthma (≤ 2 h)	Slow-onset asthma (>2 h)	p-value
Subjects n	45	175	
Patient characteristics			
Age yrs	48 \pm 21	50 \pm 21	NS
Male %	51	37	NS
High school education %	30	23	NS
Asthma characteristics			
Yrs with asthma	17 \pm 11	21 \pm 15	NS
Relatives with asthma %	48	53	NS
Current smoker %	18	20	NS
Presumptive NSAID intolerance %	26	12	0.051
Moderate-to-severe asthma % [#]	89	94	NS
Past ED visits for asthma %	93	95	NS
Past hospitalization for asthma %	59	61	NS
Past near-fatal crisis %	32	34	NS
Past endotracheal intubation for asthma %	9	15	NS
Number of ED visits for asthma in the past yr per patient	1.1 \pm 1.5	1.2 \pm 1.8	NS
Number of hospitalizations for asthma in the past yr per patient	0.6 \pm 1.2	0.56 \pm 1.1	NS
Currently in care of pneumologist or allergist %	48	58	NS
FEV1 % of reference value	73 \pm 22	74 \pm 25	NS
Regular use of inhaled corticosteroids %	60	57	NS
Regular use of oral corticosteroids %	21	25	NS

Data are presented as mean \pm SD or percentages. NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; ED: emergency department; FEV1: forced expiratory volume in one second; NS: nonsignificant. [#]: Classification of the Global Initiative for Asthma (GINA) of 1995 [18].

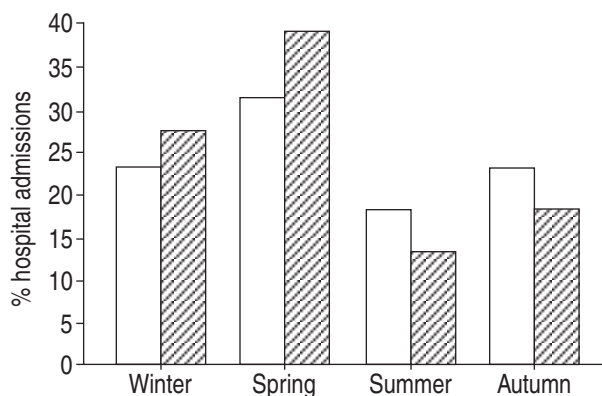


Fig. 1.—Seasonal distribution of cases of fatal or near-fatal asthma, by percentages of cases experiencing rapid- (≤ 2 h; ▨) or slow- (>2 h; □) onset asthma.

Table 2 displays triggers, clinical data and course of the fatal and near-fatal asthma attacks. Triggers could be established or suspected in approximately one-half of the cases. In 11 patients (5%), NSAID intake was the cause of the fatal or near-fatal asthma attack, six (14%) in ROA and five (3%) in SOA groups. The NSAIDs identified were aspirin (four cases), diclofenac (two), dexketoprofen (two), naproxen (two), and ketorolac (one). No patient in this study developed signs suggestive of anaphylactic shock. In all patients, signs were consistent with a diagnosis of severe asthma exacerbation. In this study,

allergen inhalation was the evident cause of asthma exacerbation in only four cases. PEF was recorded on admission for only 18% of the patients, probably reflecting the severity of the asthma attacks under study. The most frequently recorded severe complications reported (in 66 patients) were pneumothorax/pneumomediastinum (nine patients), cardiac arrhythmias (eight), pneumonia (seven), atelectasis (seven), myopathy (seven) and sepsis (six). Infrequent complications were, diabetic acidosis, crisis of high blood pressure, psychotic crisis, gastrointestinal bleeding, glottic oedema, transaminase elevation, oral mycosis, urine infection, cerebrovascular accident and death. Patients came to the hospital by ambulance (52%) or private vehicle (29%).

Table 3 shows the results of studies performed in stable clinical condition, distributed by rapidity of onset. Such studies were not performed in 15 cases due to death or to cerebral anoxia, and in 24 patients who did not return for follow-up or because a given test was not available at a specific hospital (*i.e.* specific IgE analysis). Sensitization to an allergen was verified in 58% of the patients, with sensitization to *D. pteronyssinus* being the most frequent (35%), followed by grass pollen (22%), dog (18%) or cat (13%) dander, *Alternaria* spp. (9%) and soybean dust (4%).

Multiple logistic regression analysis for risk of suffering a fatal or near-fatal ROA attack identified the following variables to have the greatest weight: absence of lung sounds (odds ratio (OR) 3.604;

Table 2.—Characteristics of fatal and near-fatal asthma attacks by rapidity of onset

	Rapid-onset asthma (≤ 2 h)	Slow-onset asthma (>2 h)	p-value
Subjects n	45	175	
Trigger suspected			
Unknown %	51	47	NS
Respiratory infection %	7	38	***
NSAID intake %	14	3	0.009
Fume inhalation %	9	1	0.003
Psychosocial stress %	5	2	NS
Clinical data			
Respiratory arrest %	43	29	0.062
Impaired consciousness level %	63	44	0.026
Absence of lung sounds %	68	42	0.047
Tracheal intubation required %	56	48	NS
Respiratory rate per min	34 \pm 8	22 \pm 10	NS
Heart rate per min	113 \pm 21	117 \pm 21	NS
pH	7.13 \pm 0.15	7.18 \pm 0.16	0.051
P_{a,CO_2} kPa	9.71 \pm 3.86	9.31 \pm 3.99	NS
Eosinophil count cells $\times 10^6 \cdot L^{-1}$	459 \pm 413	537 \pm 927	NS
Leukocyte count cells $\times 10^6 \cdot L^{-1}$	14.680 \pm 5.046	14.840 \pm 6.374	NS
Course			
Total dose of systemic steroids in first 24 h mg	263 \pm 301	194 \pm 114	0.020
Days in hospital	8 (6)	9.5 (7.7)	0.031
Days in ICU	1 (2.7)	2 (4)	0.079
Hours under mechanical ventilation	13 (37)	28 (67)	0.005
Death %	2.2	5.7	NS
Severe neurological sequelae %	2.2	1.7	NS
Other major consequences %	22	31	NS

Data are presented as medians (interquartile-range), means \pm SD or as percentages. NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; P_{a,CO_2} : arterial carbon dioxide tension; ICU: intensive care unit; NS: nonsignificant. ***: $p < 0.001$.

Table 3. – Follow-up studies performed after near-fatal attacks while patients were in stable clinical condition and receiving <math><10\text{ mg}\cdot\text{day}^{-1}</math> of oral prednisone

	Rapid-onset asthma (≤ 2 h)	n [†]	Slow-onset asthma (> 2 h)	n [†]	p-value
Subject n	45		175		
Immunological studies					
Eosinophil counts cells $\times 10^6\cdot\text{L}^{-1}$	223 \pm 275		174 \pm 259	121	NS
Total IgE IU $\cdot\text{mL}^{-1}$	267 \pm 268	28	340 \pm 579	116	NS
Positive skin-prick test [#]	56	39	59	141	NS
Positive prick test and/or IgE to soybean dust %	4	39	7	142	NS
Positive prick test and/or IgE to <i>Alternaria spp.</i> %	15	39	9	142	NS
Spirometry					
FEV ₁ % of reference value	73 \pm 25	36	75 \pm 23	146	NS
Δ FEV ₁ postBD %	10.8 \pm 12.7	29	8.8 \pm 8.5	132	NS

Data presented as percentages or median \pm SD unless otherwise stated. IgE: Immunoglobulin-E; FEV₁: forced expiratory volume in one second; Δ FEV₁ postBD: % of FEV₁ increase after inhaling salbutamol; NS: nonsignificant. #: to at least one of the common allergens tested; †: number of patients in whom the study could be performed.

$p=0.050$) and lack of suspicion of respiratory infection as the trigger (OR 0.036; $p=0.018$).

Discussion

To the authors' knowledge this is the first prospective study to determine the frequency of rapid-onset fatal and near-fatal asthma and to distinguish the clinical characteristics of this entity. It was found that ROA accounted for approximately one-fifth of all the fatal and near-fatal crises studied. This frequency was higher than the rates of 8% [13] and 11% [12] reported for series with less severe cases of asthma exacerbation, but lower than the rates of 29%, observed in a series of intubated patients [10], and 58%, in a study of patients who died due to asthma crises [21]. These data also confirmed that ROA is characterized by greater severity in course of attack, as reported by KOLBE *et al.* [13], although faster improvement was also observed with treatment, and a different pattern of triggers, as found by BARR *et al.* [11]. Specifically, suspected respiratory infection was a trigger less often, whereas NSAID intake and gas inhalation were more frequent in ROA than in SOA patients. Together with previous observations [11, 12], these results support the suggestion of PICADO [5] that severe asthma exacerbations may be classified according to rapidity of onset.

ROA was associated with greater severity of fatal or near-fatal crisis in this study but not with greater severity of chronic disease prior to the attack. In ROA patients, more instances of ominous clinical signs were recorded (lower level of consciousness, absence of lung sounds and greater need for intravenous steroids during the first 24 h of admission). KOLBE *et al.* [13] also reported features of clinical course and treatment requirements indicative of greater disease severity in ROA patients, specifically, a greater need for mechanical ventilation, more instances of respiratory arrest and more intense gas exchange derangement. In general, these findings are close to those of BARR *et al.* [11] and of RODRIGO and RODRIGO [12], but differ in part from those of

KOLBE *et al.* [13], for whom the ROA group made up only 8% of the series and recovery was slower. However, such discrepancies may have been caused by the inclusion of patients with both severe and less severe asthma attacks by KOLBE *et al.* [13] or to their use of a cut-off point of 6 h for ROA, whereas most authors fix a cut-off of 2–3 h.

The only difference between ROA and SOA patients with regard to history of chronic asthma was a greater tendency (with a borderline significance) for self-reported suspicion of NSAID intolerance. Taken together with a significantly higher report of NSAID intake prior to the attack by the ROA patients studied (14% of ROA patients *versus* 3% of SOA patients), this seems to support the recommendation that asthmatics avoid NSAID use. However, the clinical signs and causes of the attacks in those patients indicated that a systemic reaction was not implicated, which is to say that the events were true cases of severe, sudden asthma exacerbation, rather than IgE-dependent anaphylactic shock. Conclusions would be premature, however. While these data are consistent with the association of fatal and near-fatal asthma and NSAID use reported by other series in Spain [22] and Japan [23], they are inconsistent with reports from North America [11] and New Zealand [13] of no such association. No explanation can be offered for such geographical differences, although it might be speculated that they are related to differences in patient education or in ease of nonprescription access to potent analgesics containing NSAIDs.

As depicted in table 2, ROA and SOA patients showed significant differences regarding the number of instances of suspected respiratory infections, NSAID intake and fume inhalation as triggers. Although rhinovirus has recently been invoked as a stimulus precipitating ROA [24], these findings do not support that hypothesis. As seen in the studies of BARR *et al.* [11] and WOODRUFF *et al.* [25], fewer signs of infection in ROA patients were observed in this study, and it can be argued that infection may precipitate more SOA than ROA crises because of the time needed for pathogens to multiply and cause the airway lesions that trigger a crisis. Testing such a hypothesis,

however, would require additional, specifically designed studies.

Although certain allergens, namely *Alternaria* spp. [4] or soybean dust [26], have been reported to have precipitated ROA epidemics, allergen inhalation was the evident cause of asthma exacerbation in only four cases in this study and differences in allergen sensitization between ROA and SOA were not observed. These findings contrast with those of BARR *et al.* [11], who documented a significantly greater number of ROA cases after exposure to respiratory allergens (dust, pets, pollen). This study applied stricter criteria for establishing allergen inhalation (absence of another possible trigger and a positive skin-prick test for the suspected allergen) than those employed by BARR *et al.* [11] (suspicion referred to by the patient when asked), which may explain the difference.

The observation of more crises in spring and winter as opposed to autumn, when Spain usually experiences more hospital admissions for asthma overall, supports the idea that certain allergens may play a role in fatal and near-fatal attacks [27]. Along the same lines, near-fatal asthma epidemics have been reported in spring in Australia, apparently due to exposure to allergens after storms [28]. However, the high percentage (51%) of patients for whom the authors were unable to establish any specific trigger must be kept in mind, as must the lack of significant differences in seasonal patterns for ROA and SOA in this study. Therefore, it can be concluded that other factors, such as weather, are more likely to explain these data than allergen exposure. Finally, inhalation of fumes and irritants was a fairly common trigger of ROA (9% of cases) in this study, as was also found by BARR *et al.* [11] and reported in a discussion of one case [29]. The mechanism by which fume inhalation could lead to ROA might involve direct injury of the bronchial mucosa, leading to severe bronchoconstriction rather than inflammation.

The serious deficiencies in the management of asthma that have been reported [30, 31] are confirmed by these data. Approximately one-half of the patients in the sample were being treated regularly by a specialist or were receiving inhaled steroid treatment. Moreover, compliance with therapy was suspected to be low among the survivors in spite of the severity of the asthma crises they experienced, given that 24 patients (11%) failed to appear for the first follow-up visit scheduled after hospital release.

Because this study was conceived to establish the frequency and distinguishing clinical features of ROA, data cannot be provided regarding prevalence, and it may be that the percentages reported for triggers are not precise for the Spanish population overall. However, a strength of this study is that it presents the largest cohort of patients to date with ROA fatal and near-fatal attacks, with data collected prospectively according to strict criteria.

To conclude, it was found that 20% of patients with fatal or near-fatal asthma attacks experienced onset within 2 h. Since trigger factors, clinical course and prognosis in these patients seemed to differ from those of patients with slow-onset asthma fatal or near-fatal

attacks, it can be speculated that rapid-onset asthma fatal and near-fatal crises have a particular pathogenesis and ought to be managed differently from more gradually developing attacks. A clearer identification of triggers would help to establish specific preventive plans for patients at risk of rapid-onset.

Acknowledgements. The authors wish to thank T. Puig and J. Belda, both of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona for their helpful comments. They also thank M.E. Kerans and C. Newey for assistance with the manuscript.

The High Risk Asthma Research Group. J. Abal, J. Ancochea, J. Armengol, S. Bardagí, J. Barrio, J.M. Benítez, J. Botey, E. Chacón, N. Cobos, F.J. Cosano, A. de Diego, A. Escribano, J.B. Gáldiz, G. García-Hernandez, I. González-M, E.G. Perez-Yarza, J.L. Heredia, J. Izquierdo, J. Korta, A. López-Viña, P. Martín Escribano, J.J. Martín-Villasclaras, E. Martínez-Moragón, R. Melchor, J.M. Merino, J. de Pablo, M. Perpiñá, C. Pellicer, C. Planell, J. Ramos, R. Sánchez-Gil, J. Serra and B. Sureda. Scientific Committee: S. Bardagí, A. de Diego, E. González-PY, A. López-Viña, J. de Pablo, C. Picado, V. Plaza, J. Sanchis and J. Serrano.

References

1. British Thoracic Association. Deaths from asthma in two regions in England. *BMJ* 1982; 285: 1251–1255.
2. Burney P. Asthma deaths in England and Wales 1931–85: evidence for a true increase in asthma mortality. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 316–320.
3. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland D. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; 41: 833–839.
4. Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 108–111.
5. Picado C. Classification of severe asthma exacerbations: a proposal. *Eur Respir J* 1996; 9: 1775–1778.
6. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, *et al.* Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713–719.
7. Faul JL, Tormey VJ, Leonard C, *et al.* Lung immunopathology in cases of sudden asthma death. *Eur Respir J* 1997; 10: 301–307.
8. Saetta M, Thiene G, Crescioli S, Fabbri LM. Fatal asthma in a young patient with severe bronchial hyperresponsiveness but stable peak flow records. *Eur Respir J* 1989; 2: 1008–1012.
9. Robin ED, Lewinston N. Unexpected, unexplained sudden death in young asthmatic subjects. *Chest* 1989; 96: 790–793.
10. Kallenbach JM, Frankel AH, Lapinsky SE, *et al.* Determinants of near fatality in acute severe asthma. *Am J Med* 1993; 95: 265–272.
11. Barr RG, Woodruff PG, Clark S, *et al.* Sudden-onset asthma exacerbations: clinical features, response to therapy, and 2-week follow-up. *Eur Respir J* 2000; 15: 266–273.

12. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Rapid-onset asthma attack. A prospective cohort study about characteristics and response to emergency department treatment. *Chest* 2000; 118: 1547–1552.
13. Kolbe J, Fergusson W, Garrett J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. *Thorax* 1998; 53: 241–247.
14. Ryan G, Musk AW, Perera DM, Stock H, Knight JL, Hobbs MST. Risk factors for death in patients admitted to hospital with asthma: a follow-up study. *Aust NZ J Med* 1991; 21: 681–685.
15. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1804–1809.
16. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225–244.
17. Carroll N, Carello S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 709–715.
18. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization Workshop Report. Publication No. 95-3659. Bethesda, MD, USA, National Institutes of Health/World Health Organization, 1995.
19. American Thoracic Society. Official Statement. Standardization of spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 152: 1107–1136.
20. Netherlands Society of Allergology, Committee on Skin Test Standardization. Report on skin test standardization. *Clin Allergy* 1988; 18: 305–310.
21. Sears MR, Rea HH, Beaglehole R, *et al.* Asthma mortality in New Zealand: a two year national study. *NZ Med J* 1985; 98: 271–275.
22. Picado C, Castillo JA, Montserrat JM, Agusti Vidal A. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1989; 2: 127–129.
23. Matsuse H, Shimoda T, Matsuo N, *et al.* Aspirin-induced asthma as a risk factor for asthma mortality. *J Asthma* 1997; 34: 413–417.
24. Poulter LW, Faul J, O'Sullivan S. Cytotoxic T cell response associated with sudden asphyxic asthma death. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161s: A926.
25. Woodruff PG, Emond SD, Singh AK, Camargo CA Jr. Sudden-onset severe acute asthma: clinical features and response to therapy. *Acad Emerg Med* 1998; 5: 695–701.
26. Antó JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, *et al.* Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *N Engl J Med* 1989; 320: 1097–1102.
27. Serrano J, Plaza V, Sanchis J. Ingreso en el hospital por asma. Análisis descriptivo y factores pronósticos tras el alta. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 372–378.
28. Bellomo R, Gigliotti P, Treolar A, *et al.* Two consecutive thunderstorm associated epidemics of asthma in the city of Melbourne. *Med J Aust* 1992; 156: 834–837.
29. Huber AL, Loving TJ. Fatal asthma attack after inhaling sulfur fumes. *JAMA* 1991; 266: 2225.
30. Dales RE, Schweitzer I, Kerr P, Gougeon L, Rivington R, Draper J. Risk factors for recurrent emergency department visits for asthma. *Thorax* 1995; 50: 520–524.
31. Hartet TV, Windom HH, Peebles RS, Freidhoff LR, Togias A. Inadequate outpatient medical therapy for patients with asthma admitted to two urban hospitals. *Am J Med* 1996; 100: 386–394.



Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma

J. Serrano*, V. Plaza*, B. Sureda#, J. de Pablo#, C. Picado[†], S. Bardagi[‡], J. Lamela[§] and J. Sanchis*, on behalf of the Spanish High Risk Asthma Research Group

ABSTRACT: Alexithymia is a psychological trait characterised by difficulty in perceiving and expressing emotions and body sensations. Failure to perceive dyspnoea could lead alexithymic asthmatics to underestimate the severity of an asthma exacerbation, and thereby increase the risk of developing a fatal or near-fatal asthma (NFA) attack. The objective of the present study was to determine the prevalence of alexithymia in NFA patients and to analyse their clinical characteristics.

Alexithymia was assessed using the Toronto Alexithymia Scale in this multicentric prospective observational study. From 33 Spanish hospitals, 179 NFA patients and 40 non-NFA patients, as a control group, were enrolled.

There was a higher proportion of alexithymia in the NFA group than in the non-NFA group (36 versus 13%). Patients with NFA and alexithymia were older than the rest of the NFA group, and had a lower level of education, a higher level of psychiatric morbidity, a higher proportion of severe persistent asthma and a greater number of prior very severe asthma exacerbations (49 versus 27%). Alexithymia, severe persistent asthma and a low level of education were identified as independent variables related to repeated very severe asthma exacerbations.

The results show that alexithymia is more frequent in near-fatal asthma patients compared to the rest of asthmatics and is associated with recurrent very severe asthma exacerbations.

KEYWORDS: Affective symptoms, asthma/psychology, near-fatal asthma, perceptual distortion, status asthmaticus

Although asthma is frequently a mild disease, under certain circumstances it can develop into extremely severe and occasionally fatal crises. The group of life-threatening asthma exacerbations is known as near-fatal asthma (NFA) [1]. A determining factor in the development of many of these episodes is a surprising delay in seeking medical assistance [2, 3]. Several authors have suggested that, in certain patients, this could be related to a deficit in the perception of symptoms, such as dyspnoea, or to a lack of response to the hypoxaemia and/or hypercapnia produced during a severe asthma exacerbation [4, 5]. Patients may subsequently underestimate the severity of the attack and delay beginning recommended treatment until their condition becomes critical. Indeed, recent studies have shown that patients with reduced perception of dyspnoea need more frequent medical attention and hospitalisation than other asthmatics, and have more fatal asthma and NFA attacks [6]. Some authors, moreover, have associated reduced perception of dyspnoea with certain psychological characteristics and psychiatric disorders frequently observed in NFA

patients [7, 8]. As a result, the affective component of dyspnoea, the component that evokes distress and motivates behaviour, is considered a key aspect in asthmatics' response to exacerbations of their disease [9].

Alexithymia is a psychological trait characterised, among other manifestations, by a difficulty in recognising body sensations and describing emotions [10]. Prevalence oscillates in the range of 8–19% in the general population, but it can be higher in individuals with certain chronic diseases [11]. In the case of asthma, the few studies carried out to date show lower levels of anxiety, dyspnoea and tachypnoea during exacerbations in alexithymic asthmatics [12]. These findings suggest the possibility that this psychological cluster could blunt the perception of the severity of the asthma exacerbation and, therefore, play a role in the delay in seeking medical help observed in some NFA patients. Since data on the relationship between NFA and alexithymia have not been investigated to date, the present study was designed to determine the frequency of alexithymia in NFA patients and describe its

AFFILIATIONS

*Departament de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
#Servei de Psiquiatria,
†Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria, Hospital Clínic,
‡Hospital de Mataró, Barcelona, and
§Hospital Cristal-Piñor, Orense, Spain.

CORRESPONDENCE

J. Serrano
Servicio de Neumología
Clínica Juaneda
Company 20
07014 Palma
Illes Balears
Spain
Fax: 34 971737530
E-mail: jserrano@separ.es

Received:

January 23 2005

Accepted after revision:

March 10 2006

SUPPORT STATEMENT

This study was supported by a grant from the Fundación Española de Patología Respiratoria (Barcelona, Spain; 1996), the Societat Catalana de Pneumologia (Barcelona, Spain; 1998) and the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (Barcelona, Spain; 1998) of the RedRespira-Instituto de Salud Carlos III-Red Temática de Investigación Cooperativa (Madrid, Spain)-03/11.

European Respiratory Journal
Print ISSN 0903-1936
Online ISSN 1399-3003

clinical characteristics, in order to analyse a possible role in severe asthma exacerbations. Some of the results of the study have been previously reported in abstract form [13].

METHODS

Study design

A detailed description of the method used has been published previously [14]. Briefly, a descriptive prospective multicentric study was carried out in 33 hospitals in Spain. These centres cover a population of 15,000,000 inhabitants, *i.e.* 40% of the total Spanish population. Patients were enrolled in the study from April 1997 until March 1999.

Patients

Asthmatics of both sexes aged ≥ 15 yrs were included prospectively and consecutively. All patients fulfilled the American Thoracic Society diagnostic criteria for asthma [15]. An NFA episode was defined as a severe asthma exacerbation accompanied by at least one of the following: 1) respiratory arrest; 2) requirement for mechanical ventilation; and 3) hypercapnia with an arterial carbon dioxide tension (P_{a,CO_2}) of >6.65 kPa and/or acidosis with a pH of <7.30 . Exclusion criteria were concomitant acute severe diseases such as heart disease or pulmonary embolism suspected of inducing the exacerbation. The control group included asthma patients of similar age, sex and pulmonary function, without a prior history of NFA episodes. For every level of severity of asthma (according to Global Initiative for Asthma (GINA) [16] guidelines), consecutive asthma patients were selected from the outpatient clinic of four participant hospitals.

Variables measured

All patients completed a 72-item enrolment form specifically designed for the present study. This information was divided into five areas: 1) demographic and sociocultural variables; 2) clinical and functional characteristics of asthma, according to the GINA classification [16]; 3) clinical condition of the patient at hospital admission; 4) in-hospital progression of the NFA attack; and 5) spirometric and immunological studies. A patient was considered to have previously experienced a very severe asthma exacerbation when the clinical record reported prior mechanical ventilation, respiratory failure with acidosis (pH <7.30) and/or hypercapnia ($P_{a,CO_2} >6.65$ kPa) or intensive care unit admission for an asthma exacerbation.

Level of education

Information about educational level was obtained by asking the patients to state their highest level of schooling attained. The possible answers were: 1) basic education: <8 yrs of schooling; 2) primary education: ≥ 8 yrs of primary school, but incomplete or no secondary schooling; or 3) intermediate and higher education: completion of secondary school, professional-level coursework or university studies.

Psychometric tests

The Toronto Alexithymia Scale (TAS) [17], a self-administered psychological questionnaire, was used to detect alexithymia. The validated Spanish version of this test (TAS-26) [18] consists of 26 items that explore the difficulty in identifying, distinguishing and describing sensations and emotions, the reduced capacity for imagination and externally orientated thinking,

grouped in four subscales (IDE: difficulty identifying feelings, COM: difficulty communicating feelings, EOT: externally oriented thinking, and IMG: ability to fantasise). Patients with scores of ≥ 74 were considered alexithymic. Psychiatric disorder was determined from a separate self-reported questionnaire, the 28-item version of the General Health Questionnaire (GHQ) [19], also validated in its Spanish version [20]. This test provides general information about anxiety, depression, somatic symptoms and social dysfunction. A score of ≥ 7 was considered indicative of psychiatric disorder.

Data collection and statistical analysis

All data collected were forwarded to the coordinating centre and systematically checked. Additional information was requested from the researcher who had administered the questionnaire in cases of incomplete or unclear data. The information was computerised using a double manual process.

A descriptive analysis of the sample was performed for all of the variables. Values were expressed as mean \pm SD or percentages. Medians were used for data with a non-Gaussian distribution (assessed using the Kolmogorov–Smirnov test). The results were compared between groups of NFA patients with or without alexithymia. Quantitative variables were analysed using the unpaired t-test or Mann–Whitney U-test, depending on their distribution. Qualitative variables were analysed using the Chi-squared test or Fisher's exact test, as necessary. Differences were considered significant at p-values of <0.05 . Logistic regression analysis was performed to control for possible confounding factors when measuring the influence of alexithymia in patients with a prior episode of very severe asthma exacerbation. Patient age was introduced as a continuous independent variable; sex, presence or absence of psychiatric disorder, and severity of asthma (severe persistent asthma as compared with moderate, mild or intermittent asthma [16]) were included as dichotomous variables, and educational level as a categorical variable with three levels (basic, primary, and intermediate or higher education).

RESULTS

Over the 24 months of data collection, 228 NFA episodes were recorded. Twelve patients who did not fulfil the study criteria were excluded. Three patients experienced a second NFA episode during the study period. In order to simplify the statistical analysis, the information related to this second attack was not included. Of the 213 remaining patients, 178 completed both the TAS and GHQ questionnaires, and one completed only the TAS questionnaire. Severe neurological consequences of the crises (four patients) and inability to understand the questions were the most frequent causes of incomplete questionnaires. Finally, data for the 179 NFA patients who successfully completed the TAS questionnaire were analysed. For the control group, a total of 40 patients were enrolled. Table 1 summarises the demographic variables and the clinical and functional characteristics observed in the NFA and non-NFA groups. No significant differences were found between groups for age, sex, spirometric data or severity of asthma. However, the proportion of patients with alexithymia was significantly higher in the NFA group (36%) than in the non-NFA group (13%).

TABLE 1 Demographic, asthma severity and spirometric data observed in the near-fatal asthma (NFA) and non-NFA groups

	NFA	Non-NFA	p-value
Subjects n	179	40	
Age yrs	50.4±19.2	48.4±18.7	NS
Male	41	35	NS
Severe persistent asthma[#]	52	47	NS
Moderate persistent asthma[#]	42	42	NS
Mild persistent asthma[#]	3	8	NS
Intermittent asthma[#]	3	3	NS
FEV₁ % pred	73±24	78±24	NS
Alexithymic patients	36	13	0.004

Data are presented as mean±SD or percentage. FEV₁: forced expiratory volume in one second; % pred: percentage of the predicted value; NS: nonsignificant. #: classification from Global Initiative for Asthma (GINA; 1995) [16].

Table 2 displays the sociodemographic characteristics and asthma background of the 64 alexithymic NFA patients and the 115 nonalexithymic NFA patients. As shown, the alexithymic NFA patients were older, had a lower level of education (28% had received only basic schooling), tended to suffer more severe persistent disease, had a higher percentage of prior hospitalisations for asthma (in the past 12 months, 44% of alexithymic NFA patients had been hospitalised *versus* 23% of the nonalexithymic patients), and had experienced more prior episodes of very severe asthma exacerbations (49 *versus* 27%) than the nonalexithymic patients. Use of both inhaled and oral corticosteroids was also significantly higher in the alexithymic NFA group. Spirometric data were similar in both groups. The alexithymic NFA patients also showed a higher proportion of psychiatric morbidity than the nonalexithymic patients. Table 3 shows the results of the logistic regression analysis used to study the influence of alexithymia on the development of repeated very severe asthma exacerbations. After controlling for age, sex, level of education, presence of psychiatric disorder and asthma severity as possible confounding factors, the relative risk of having suffered a very severe asthma exacerbation previously in the alexithymic patients was 2.175 (95% confidence interval (CI) 1.002–4.721; $p=0.049$).

Table 4 shows the clinical, functional and analytical observations on hospital admission, as well as the pre-admission variables and patient course. No significant differences were found between alexithymic and nonalexithymic NFA patients for the following variables: 1) delay between onset of attack and arrival at the hospital; 2) means of transport to the hospital; 3) person who decided to seek medical attention for the patient; and 4) degree of compliance with the asthma action plan for self-management. The functional variables on admission, however, showed that alexithymic NFA patients exhibited better gas exchange and less need for mechanical ventilation. Clinical variables on admission (respiratory and cardiac frequency, level of consciousness, respiratory arrest, diaphoresis and absence of lung sounds) and later course

(length of hospital stay and mechanical ventilation, need for admission to the intensive care unit and adverse events during hospitalisation) showed no significant differences between groups. Finally, immunological studies showed that the NFA group without alexithymia showed a higher sensitisation rate to any allergen, as well as higher values of immunoglobulin E, a finding attributable to the lower mean age in this group. Spirometric data measured 3–5 weeks after hospital discharge were similar in both groups.

DISCUSSION

The term alexithymia was proposed in the 1970s by SIFNEOS [10] at the Beth Israel Hospital in Boston (MA, USA). Translated literally from the Greek, it means “a lack of words to express one’s feelings”. In practice, alexithymic individuals show a reduction in, or the absence of, symbolic thought, a limited ability to fantasise and difficulty in expressing their feelings in words [21] and in identifying physical sensations, such as pain or dyspnoea. Additional characteristics include a high degree of social conformity, stereotyped interpersonal relationships, difficulties in the expression of conflicts and an immature personality [21, 22]. The present results are in agreement with previous findings relating the prevalence of alexithymia to older age and lower levels of education, and possibly to an intellectual limitation in verbalising feelings and physical sensations [23, 24]. The influence of sex is not well established, although it appears to be more prevalent in males [25]. Studies such as that of KAUHANEN *et al.* [26] have shown the relevance of alexithymia as an element of comorbidity. Alexithymia in 2,297 middle-aged males, studied over a period of 5.5 yrs, was associated with twice the risk of mortality of that found in nonalexithymic patients. The relationship was unchanged after adjustment for potential confounding factors such as age, marital status, socio-economic level, health risk behaviour (smoking, alcohol consumption and sedentary lifestyle), cardiovascular risk factors (obesity, dyslipidaemia and hypertension), prior diagnosis of illnesses and presence of symptoms of depression (odds ratio 1.54 (95% CI 1.01–2.36); $p<0.05$). Despite these findings, it is not known how alexithymia is related to somatic diseases, although it has been suggested that this trait may lead to inappropriate models of behaviour, which give rise to chronic diseases [27].

As in previous studies on chronic diseases, such as arterial hypertension, ulcerative colitis and Crohn’s disease, renal failure and several psychiatric disorders (anxiety, depression and schizophrenia) [11, 28], the present study shows a higher incidence of alexithymia among NFA patients than in the general population. However, most of these studies and others conducted in asthma and chronic respiratory patients [29, 30] used questionnaires developed in the 1970s, such as the Beth Israel Hospital Psychosomatic Questionnaire or the Minnesota Multiphasic Personality Inventory alexithymia scale, which have weaker psychometric properties than the TAS questionnaire [31]. The higher proportion of alexithymia observed in NFA patients (36%) than non-NFA patients (13%) in the present study has not been previously described, and may suggest that alexithymia plays a role in NFA.

The influence of alexithymia in clinical settings requiring urgent medical attention, such as in a severe asthma exacerbation or acute myocardial infarction (AMI), has been analysed

TABLE 2 Demographic, clinical and psychological characteristics of near-fatal asthma (NFA) patients by presence or absence of alexithymia

	Alexithymic	Nonalexithymic	p-value
Subjects n	64	115	
Demographic data			
Age yrs	60 ± 17	45 ± 18	<0.001 ⁺
Male	37	43	NS [§]
Level of education			0.001 [§]
Basic	28	12	
Primary	58	52	
Intermediate/higher	14	36	
Chronic asthma characteristics			
Time with asthma yrs	22 ± 15	19 ± 14	NS [†]
Relatives with NFA	11	7	NS [§]
Current smoker	11	27	0.012 [§]
NSAID intolerance	20	12	NS [§]
Severe persistent asthma [#]	62	47	0.056 [§]
Emergency visits for asthma in past year	59	46	NS [§]
Ever hospitalised for asthma %	70	54	0.028 [§]
Ever had a very severe asthma exacerbation ^{††}	49	27	0.003 [§]
Ever intubated for asthma	16	13	NS [§]
Medical control visits			
None	31	31	NS [§]
Regular with pneumologist or allergist	29	29	NS [§]
FEV1 % pred	71 ± 28	74 ± 22	NS [†]
Regular use of inhaled corticosteroids	69	50	0.013 [§]
Regular use of oral corticosteroid	31	18	0.038 [§]
Psychological tests			
Psychiatric disorder by GHQ	66	42	0.002 [§]
Total TAS score	81.9 ± 6.7	59.2 ± 9.5	<0.001 ⁺
IDE subscale	27.0 ± 5.8	17.6 ± 6.2	<0.001 ⁺
COM subscale	29.5 ± 5.0	20.2 ± 5.6	<0.001 ⁺
EOT subscale	18.8 ± 3.4	15.5 ± 3.5	<0.001 ⁺
IMG subscale	15.9 ± 4.4	12.1 ± 4.8	<0.001 ⁺

Data are presented as mean ± SD or percentage. NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; FEV1: forced expiratory volume in one second; % pred: percentage of the predicted value; GHQ: General Health Questionnaire [19]; TAS: Toronto Alexithymia Scale [17]; IDE: difficulty identifying feelings; COM: difficulty communicating feelings; EOT: externally oriented thinking; IMG: capacity to fantasise; ns: nonsignificant. #: Global Initiative for Asthma (GINA) classification [16]; †: involving mechanical ventilation, respiratory failure (pH <7.30 and/or arterial carbon dioxide tension >6.65 kPa (>50 mmHg)) or intensive care unit admission; ††: unpaired t-test; §: Chi-squared test.

by other authors. BROWN *et al.* [12] studied 270 asthmatics during a severe attack, and, after adjusting for age, they observed that alexithymic asthmatics gave significantly lower scores for nine symptom/sign categories on the Asthma Symptom Checklist scale: panic-fear, irritability, fatigue, dyspnoea, thoracic oppression, worry, anger, loneliness, and tachypnoea. The authors interpreted these results as evidence that alexithymic individuals underestimate both physical and emotional components of asthma exacerbations, independently of the prior severity of the disease, and strongly recommended the use of objective methods for evaluating the severity of asthma attacks. Surprising similarities have been found between AMI and asthma. Alexithymic AMI patients are also reported to show blunted perception in recognising AMI

symptoms [32], and delay seeking medical attention [33]. Conversely, some authors have found a positive correlation between one TAS subscale score (IDE) and a higher score for self-reporting of asthma symptoms. They also observed a negative correlation between spirometric data and another TAS subscale score (COM) [34]. The authors of this study interpreted this as meaning that difficulty in both identifying and communicating feelings may be detrimental for asthma control, operating in different ways. The relationship between the IDE subscale and the symptom report could be, in their opinion, mediated by trait anxiety. The difficulty in communicating asthma symptoms to physicians, conversely, could lead to suboptimal control of asthma, and may increase the risk of asthma exacerbation. However, these correlations were

TABLE 3 Factors involved in previous incidence of very severe asthma exacerbations, after adjusting for age, sex and presence of psychiatric morbidity[#]

	OR	95% CI	p-value
Level of education[†]			0.017
Primary	0.261	0.101–0.672	
Intermediate and higher	0.509	0.171–1.516	
Severe persistent asthma versus moderate, mild and intermittent asthma[‡]	4.186	1.923–9.11	<0.001
Presence of alexithymia	2.175	1.002–4.721	0.049

OR: odds ratio; CI: confidence interval. [#]: by logistic regression analysis; [†]: basic studies; [‡]: Global Initiative for Asthma (GINA) classification [16].

found in asthmatics in stable clinical condition, not during an exacerbation. Thus, it is difficult to extrapolate the meaning of these findings for an asthma attack.

In the present study, no significant differences between the alexithymic and nonalexithymic NFA groups were observed regarding clinical variables, such as respiratory and cardiac frequency at admission, absence of lung sounds or presence of diaphoresis. Neither were there differences between groups in the delay in seeking hospital care or the means of transport used. These surprising results do not seem to confirm the hypothesis that alexithymia could lead to a delay in seeking medical attention during an asthma exacerbation. There is no clear explanation for this finding. However, the NFA asthmatics enrolled in the present study were highly familiarised with severe asthma attacks. Of these patients, 70% had previously been hospitalised for asthma exacerbations. Hypothetically, this earlier experience could give them, or their relatives, the ability to respond more appropriately in later attacks. An alternative explanation, consistent with the findings of FELDMAN *et al.* [34], could be that some alexithymics (those with high IDE subscale scores) respond differently from other alexithymics, and express more asthma symptoms when experiencing an asthma exacerbation. This possibility is very difficult to establish with the present data. Unfortunately, the designs of the present study and that of FELDMAN *et al.* [34] were very different. The present study did not collect self-reported asthma symptoms, and it must be remembered that 45% of the present cases showed impaired consciousness on hospital admission, so correlations between perceptions and IDE scores cannot be established. Moreover, as mentioned previously, FELDMAN *et al.* [34] studied patients in stable clinical condition, not during a very severe exacerbation, a difference that could be significant.

In the present study, more need for mechanical ventilation and more intense gasometric impairment (at least statistically) were also observed in the nonalexithymic group of NFA patients. The clinical meaning of this finding is uncertain, but the observation is consistent with the absence of worse clinical status of alexithymic asthmatics upon arrival at hospital (table 4) compared with the nonalexithymic group. The present authors do not have a solid explanation for this result.

TABLE 4 Characteristics of the near-fatal asthma (NFA) episode of patients according to presence or absence of alexithymia

	Alexithymic	Nonalexithymic	p-value
Subjects n	64	115	
Suspected trigger			
Unknown	41	50	NS
Respiratory infections	38	30	NS
NSAID	6	7	NS
Fumes inhaled	6	4	NS
Psychosocial stress	3	2	NS
Observations on hospital admission			
Pre-hospital delay min	118 (2–2880)	130.5 (0–2880) [¶]	NS
Transportation by ambulance	42	55	NS
Self-admission to hospital	53	43	NS
Respiratory arrest	24	34	NS
Absence of lung sounds	52	43	NS
Diaphoresis	78	66	NS
Impaired consciousness level	41	48	NS
Tracheal intubation required	39	57	0.025
Respiratory frequency breaths·min ⁻¹	33±9	32±10	NS
Cardiac frequency beats·min ⁻¹	112±16	118±20	NS
pH	7.21±0.12	7.16±0.17	0.021
PA-a ₂ O ₂	95±106	95±114	NS
PaCO ₂ mmHg	64±20	72±33	0.051
Course			
Time in hospital days	10 (1–35)	9 (1–76)	NS
Time in ICU days	1 (0–24)	2 (0–46)	NS
Time under mechanical ventilation h	24.5 (3–528)	20 (1–888) [‡]	NS
Complications	25	27	NS
Immunological studies			
Positive skin-prick test	41	65	0.003
Spirometry after hospitalisation			
FEV ₁ pred	72±24	77±24	NS
ΔFEV ₁ post-BD [#]	8.9±8.1	9.7±10.3	NS

Data are presented as mean±SD, median (interquartile range) or percentages. Percentages are of cases. NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; PA-a₂O₂: alveolar–arterial oxygen tension difference; PaCO₂: arterial carbon dioxide tension; ICU: intensive care unit; FEV₁: forced expiratory volume in one second; % pred: percentage of the predicted value; Δ: change (increase); post-BD: post-bronchodilator (salbutamol); NS: nonsignificant. [#]: (post-BD FEV₁–pre-BD FEV₁)/reference FEV₁; [¶]: one began when the patient was in the hospital ward; [‡]: calculated only in patients requiring mechanical ventilation. 1 mmHg=0.133 kPa.

Perhaps, alexithymia could play a role in NFA, not specifically during the asthma attack but rather when a patient with chronic severe asthma is in the normal clinically stable condition. The difficulty that alexithymic asthma patients have in recognising body sensations and emotional perceptions could lead to poorer asthma control in general, not only during exacerbations. As a result, they could suffer more severe asthma attacks (including NFA episodes) than nonalexithymic asthma patients do. Indeed, it is possible that some asthma exacerbations could go unrecognised by them. Probably, a specific study monitoring pulmonary function before, as well as during, an asthma attack in alexithymic patients could be useful for clarifying the reasons for the observed pattern.

The main finding of the present study was the high proportion (49%) of alexithymic patients with a current NFA episode who had suffered a very severe asthma exacerbation previously. This was significantly higher than in the nonalexithymic NFA patients (27%). This result may have several explanations. Some authors have suggested that alexithymia could interfere with the medical control of asthma. DIRKS *et al.* [30] found a greater frequency of asthma-induced recurrent hospitalisation in alexithymic patients (37.4 *versus* 28.4% over 6 months), and suggested that their difficulty in expressing the intensity and frequency of symptoms could lead physicians to underestimate the severity of their asthma. As a result, treatment may be insufficient to control their disease. However, the results of the present study show that alexithymic patients received more inhaled and oral corticosteroids than nonalexithymic patients. Studies of other diseases, such as ischaemic heart disease, have also shown a higher proportion of alexithymics among patients with prior severe crises. The study of KOJIMA *et al.* [35], conducted in 1,443 cardiac patients, showed a higher percentage of patients with prior episodes of AMI among alexithymics (19%; $p=0.04$). These authors suggested that "secondary alexithymia" might develop as a consequence of repeated stressful situations, such as AMI. Whether alexithymia is a cause or a consequence of recurrent episodes of NFA or AMI, once alexithymia improves, the clinical course of some patients also improves. Over a 2-yr follow-up study, BERESNEVAITE [36] observed that AMI patients whose TAS scores improved after psychotherapy suffered fewer new infarctions, sudden deaths and hospital admissions for angor pectoris and arrhythmia (18%) than the group that maintained the same TAS scores (67%). An improvement in alexithymic levels following psychotherapeutic interventions in patients with inflammatory bowel disease has also been previously reported [37].

In conclusion, the present study shows that alexithymia is frequent in near-fatal asthma patients, and also that it appears to be related to recurrent very severe asthma exacerbations. This could have implications in clinical practice. Taking into account the favourable results with psychotherapy in other illnesses, prospective studies should be designed to investigate the possible role of such treatment in reducing recurrence of very severe asthma attacks in alexithymic patients. Affirmative results would provide a new therapeutic tool, not considered to date, specific to this group of near-fatal asthma patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank J. Lewis (Barcelona, Spain) and M.E. Kerans (Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain) for assistance with the manuscript, and I. Gich (Clinical Epidemiology Dept, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Barcelona, Spain) for help in the statistical analyses.

Spanish High Risk Asthma Research Group Scientific Committee: S. Bardagí (Consorci Hospitalari de Mataró, Mataró), A. de Diego (Hospital La Fe, Valencia), A. López-Viña (Hospital Cabueñes, Gijón), J. de Pablo (Hospital Clinic, Barcelona), E.G. Pérez-Yarza (Hospital de Aranzazu, San Sebastián), C. Picado (Hospital Clinic, Barcelona), V. Plaza (Hospital de Sant Pau, Barcelona), J. Sanchis (Hospital de Sant Pau, Barcelona), and J. Serrano (Hospital de Sant Pau, Barcelona).

Members of Spanish High Risk Asthma Research Group: J. Abad (Hospital Cristal-Piñor, Orense), J. Ancochea (Hospital de la Princesa, Madrid), J. Armengol (Hospital de Terrassa, Terrassa), S. Bardagí (Consorci Hospitalari de Mataró, Mataró), J. Barrio (Hospital de Sierrallana, Torrelavega), J.M. Benítez (Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Seville), J. Botey (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), E. Chacón (Hospital Miguel Server, Saragossa), N. Cobos (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), F.J. Cosano (Hospital Reina Sofía, Córdoba), A. de Diego (Hospital La Fe, Valencia), A. Escribano (Hospital Clínico Universitario, Valencia), J.B. Gáldiz (Hospital de Cruces, Biscay), G. García-Hernandez (Hospital 12 de Octubre, Madrid), I. González- Martín (Hospital Universitario de Canarias, La Laguna), J.L. Heredia (Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa), J. Izquierdo (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), J. Korta (Hospital del Bidasoa, Hondarribia), J. Lamela (Hospital Cristal-Piñor, Orense), A. López-Viña (Hospital Cabueñes, Gijón), P. Martín Escribano (Hospital 12 de Octubre, Madrid), J.J. Martín-Villasclaras (Hospital Carlos Haya, Málaga), E. Martínez-Moragón (Hospital de Sagunto, Sagunto), R. Melchor (Fundación Jiménez Díaz, Madrid), J.M. Merino (Hospital Guipúzcoa, San Sebastián), J. de Pablo (Hospital Clinic, Barcelona), C. Pellicer (Hospital Francisc de Borja, Gandía), E.G. Pérez-Yarza (Hospital de Aranzazu, San Sebastián), M. Perpiñá (Hospital La Fe, Valencia), C. Picado (Hospital Clinic, Barcelona), C. Planell (Hospital Dr. Josep Trueta, Gerona), V. Plaza (Hospital de Sant Pau, Barcelona), J. Ramos (Hospital Galdakao, Galdakao), R. Sánchez-Gil (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville), J. Sanchis (Hospital de Sant Pau, Barcelona), J. Serra (Hospital General de Vic, Vic), J. Serrano (Hospital de Sant Pau, Barcelona), and B. Sureda (Hospital Clinic, Barcelona).

REFERENCES

- 1 Molfino NA, Slutsky AS. Near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 981–990.
- 2 Strunk RC. Identification of the fatality-prone subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 477–485.
- 3 Campbell DA, McLennan G, Coates JR, *et al.* A comparison of asthma deaths and near fatal asthma attacks in South Australia. *Eur Respir J* 1994; 7: 490–497.
- 4 Johnson AJ, Nunn AJ, Somner AR, Stableforth DE, Stewart CJ. Circumstances of death from asthma. *BMJ* 1984; 288: 1870–1872.

- 5 Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, *et al.* Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1329–1334.
- 6 Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002; 121: 329–333.
- 7 Boulet LP, Deschesnes F, Tourcotte H, Gignac F. Near fatal asthma: clinical and physiologic features, perception of bronchoconstriction and psychologic profile. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 838–846.
- 8 Campbell DA, Yellowlees PM, McLennan G, *et al.* Psychiatric and medical features of near fatal asthma. *Thorax* 1995; 50: 254–259.
- 9 Banzett RB, Dempsey JA, O'Donnell DE, Wamboldt MZ. Symptom perception and respiratory sensation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1178–1182.
- 10 Sifneos PE. The prevalence of "alexithymic" characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom* 1973; 22: 255–262.
- 11 Sivak R, Wiater A. Investigaciones clínicas. Clinical investigations.] In: Sivak R, Wiater A, eds. Alexitimia, la Dificultad para Verbalizar Afectos. Teoría y Clínica. [Alexithymia, the Difficulty to Verbalise Affections. Theory and Practice.] Buenos Aires, Paidós SAICF, 1997; pp. 55–69.
- 12 Brown EL, Fukuhara JT, Feiguine RJ. Alexithymic asthmatics: the miscommunication of affective and somatic states. *Psychother Psychosom* 1981; 36: 116–121.
- 13 Serrano J, Plaza V, Picado C, Sanchis J. Alexithymia and near-fatal asthma. Results of the Spanish near-fatal asthma multicentric study. *Eur Respir J* 2000; 16: Suppl. 31, 153s.
- 14 Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 846–852.
- 15 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225–244.
- 16 Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO workshop report. Publication No. 95–3659. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Health, Lung and Blood Institute, 1995.
- 17 Taylor GJ, Ryan D, Bagby RM. Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychother Psychosom* 1985; 44: 191–199.
- 18 Rodrigo G, Lusiardo M, Normey L. Alexithymia: reliability and validity of the Spanish version of the Toronto Alexithymia Scale. *Psychother Psychosom* 1989; 51: 162–168.
- 19 Goldberg D. Use of the general health questionnaire in clinical work. *BMJ* 1986; 293: 1188–1189.
- 20 Lobo A, Pérez Echeverría MJ, Artal J. Validity of scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol Med* 1986; 16: 135–140.
- 21 Sivak R, Wiater A. Teoría y clínica de la alexitimia. [Theory and clinics for alexithymia.] In: Sivak R, Wiater A, eds. Alexitimia, la Dificultad para Verbalizar Afectos. Teoría y Clínica. [Alexithymia, the Difficulty to Verbalise Affections. Theory and Practice.] Buenos Aires, Paidós SAICF, 1997; pp. 17–33.
- 22 Bagby M, Taylor G. Affect dysregulation and alexithymia. In: Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA, eds. Disorders of Affect Regulation. Alexithymia in Medical and Psychiatric Illness. Cambridge, Cambridge University Press, 1997; pp. 26–45.
- 23 Pasini A, Delle Chiaie R, Seripa S, Ciani N. Alexithymia as related to sex, age and educational level: results of the Toronto Alexithymia Scale in 417 normal subjects. *Compr Psychiatry* 1992; 33: 42–46.
- 24 Kauhanen J, Kaplan GA, Julkunen J, Wilson TW, Salonen JT. Social factors in alexithymia. *Compr Psychiatry* 1993; 34: 330–335.
- 25 Kokkonen P, Karvonen JT, Veijola J, *et al.* Prevalence and sociodemographic correlates of alexithymia in a population sample of young adults. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 471–476.
- 26 Kauhanen J, Kaplan GA, Cohen RD, Julkunen J, Salonen JT. Alexithymia and risk of death in middle-aged men. *J Psychosom Res* 1996; 41: 541–549.
- 27 Lumley MA, Stettner L, Wehmer F. How are alexithymia and physical illness linked? A review and critique of pathways. *J Psychosom Res* 1996; 41: 505–518.
- 28 Taylor G. Affects and alexithymia in medical illness and disease. In: Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA, eds. Disorders of Affect Regulation. Alexithymia in Medical and Psychiatric Illness. Cambridge, Cambridge University Press, 1997; pp. 216–247.
- 29 Kleiger JH, Jones NF. Characteristics of alexithymic patients in a chronic respiratory illness population. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168: 465–470.
- 30 Dirks JF, Robinson SK, Dirks DL. Alexithymia and the psychomaintenance of bronchial asthma. *Psychother Psychosom* 1981; 36: 63–71.
- 31 Taylor GJ, Bagby RM. Measurement of alexithymia. Recommendations for clinical practice and future research. *Psychiatr Clin North Am* 1988; 11: 351–366.
- 32 Theisen ME, MacNeill SE, Lumley MA, Ketterer MW, Goldberg AD, Borzak S. Psychosocial factors related to unrecognized acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1211–1213.
- 33 Kenyon LW, Ketterer MW, Gheorgiade M, Goldstein S. Psychological factors related to prehospital delay during acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 84: 1969–1976.
- 34 Feldman JM, Lehrer PM, Hochron SM. The predictive value of the Toronto Alexithymia Scale among patients with asthma. *J Psychosom Res* 2002; 53: 1049–1052.
- 35 Kojima M, Frasure-Smith N, Lespérance F. Alexithymia following myocardial infarction: psychometric properties and correlates of the Toronto Alexithymia Scale. *J Psychosom Res* 2001; 51: 487–495.
- 36 Beresnevaite M. Exploring the benefits of group psychotherapy in reducing alexithymia in coronary heart disease patients: a preliminary study. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 117–122.
- 37 Freyberger H, Kunsebeck HW, Lempa W, Wellmann W, Avenarius HJ. Psychotherapeutic interventions in alexithymic patients. With special regard to ulcerative colitis and Crohn patients. *Psychother Psychosom* 1985; 44: 72–81.

4.- DISCUSIÓN

La primera de las publicaciones recogidas en esta tesis confirma, de forma prospectiva, la relativamente elevada frecuencia de crisis súbitas de ARV. Un 20% de los 220 episodios de ARV recogidos en nuestro estudio se desarrollaron en menos de 2 horas, sin que los pacientes hubieran presentado previamente variaciones en la intensidad o frecuencia de sus síntomas, ni hubiesen precisado un tratamiento más intenso del habitual. Al comparar nuestros datos con los obtenidos por otros autores, parece deducirse que el porcentaje de crisis asmáticas de instauración rápida podría estar relacionado de forma directa con la gravedad de la exacerbación. Así, mientras que Kolbe et al y Rodrigo y Rodrigo observan, en pacientes atendidos en Urgencias, frecuencias de crisis asmáticas súbitas del 8% y el 11%, respectivamente, en el estudio de Kallenbach et al, en pacientes intubados y ventilados mecánicamente, estas cifras aumentan al 29% de los casos (137, 173, 138). Sears, por su parte, eleva este valor al 58% de los asmáticos fallecidos tras una exacerbación de su enfermedad (8).

Entre los pacientes que desarrollaron episodios súbitos de ARV y los que presentaron crisis más lentas no se encontraron diferencias significativas en cuanto a sus características clínicas y demográficas. La única excepción sería una marcada tendencia a presentar un mayor porcentaje de intolerancia a los AINE en el grupo del ARV súbito. Por el contrario, el desarrollo y posterior evolución de las crisis mostró numerosas diferencias en función de la rapidez de instauración de las mismas. Se consideró que el desencadenante mayoritario de los episodios de ARV lento fueron las infecciones bronquiales. En el grupo de ARV súbito, la inhalación de gases irritantes y la ingesta de AINE se encontraron con mayor frecuencia como aparentes

desencadenantes de las exacerbaciones. En este subgrupo de pacientes, además, la intensidad de las crisis fue mayor. Presentaron paro respiratorio y alteraciones del nivel de conciencia en mayor proporción, así como un porcentaje más alto de silencio auscultatorio al ingreso en Urgencias. Por el contrario, su evolución fue más rápida, requiriendo menos días de ingreso y, eventualmente, ventilación mecánica durante períodos de tiempo más cortos. Otros estudios previos ya habían obtenido resultados similares en esos aspectos de las crisis de ARV (52).

En nuestro medio, las crisis de asma causadas por la descarga de soja en el puerto de Barcelona en los años 80 proporcionaron abundante información sobre exacerbaciones asmáticas muy intensas, desarrolladas en períodos muy cortos de tiempo, que evolucionaban también de forma rápida si se llegaba a tiempo de instaurar el tratamiento adecuado (35, 88). Por ello, nuestro estudio recogió numerosas variables encaminadas a intentar establecer un perfil inmunoalérgico distinto entre los grupos de ARV lenta y súbita. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de asmáticos en cuanto a la sensibilización a neumoaérgenos, en el porcentaje de casos desencadenados por la aparente exposición a un alérgeno ni en los valores de eosinófilos en sangre en el momento del ingreso hospitalario o de IgE total tras el alta. Sí se observaron diferencias estacionales en cuanto a la época del año en que predominaba el ARV de instauración súbita, lo que permitiría sugerir que la exposición a determinados alérgenos podría ser la responsable de algunos episodios súbitos. Sin embargo, el elevado porcentaje de casos en los que no se pudo determinar el desencadenante de la exacerbación (en torno al 50%) limita en gran manera la posibilidad de obtener conclusiones al respecto.

Los resultados de este primer estudio coinciden también en destacar la asociación entre ingesta de AINE y crisis muy graves de asma, en una proporción similar a los

resultados obtenidos previamente por Picado et al (62). Once pacientes (el 5% del total de casos) desarrollaron el episodio de ARV tras la ingesta de un AINE, aparentemente sin otros desencadenantes de la exacerbación. En el grupo de ARV súbita, el porcentaje de casos relacionados con los AINE fue significativamente mayor (14%) que en el de los episodios subagudos (3%). Aunque otros autores no han identificado la administración de AINE como una causa potencial de ARV, nuestro hallazgos y la mayor gravedad del asma detectada en los enfermos con intolerancia a los AINE apoyan la recomendación de que los asmáticos eviten el empleo de estos fármacos.

La segunda publicación incluida en esta tesis hace referencia a la presencia de un constructo psicológico, la alexitimia, entre los factores que se relacionan con el ARV. La alexitimia puede considerarse como un síndrome clínico formado por aspectos psicológicos, cognitivos y conductuales. Se caracteriza por la dificultad para reconocer y verbalizar emociones, así como para localizar las sensaciones del propio cuerpo. Las personas que lo padecen presentan también un pensamiento concretista, en el que faltan la imaginación y las fantasías determinadas por los sentimientos, desprovisto de símbolos y abstracciones. Tienden, además, a utilizar la acción como estrategia de afrontamiento ante situaciones conflictivas y presentan una comunicación preverbal rígida, con escasa mímica y parquedad en los movimientos corporales (179). El término fue introducido por Sifneos en la década de los años 70 del siglo XX (180). Su prevalencia oscila entre el 8% y el 19% de la población general, pero es más frecuentes en personas que padecen diversas enfermedades crónicas como hipertensión arterial, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia renal y distintos trastornos psiquiátricos como la ansiedad, depresión y esquizofrenia (181). Se han propuesto numerosas

teorías con respecto a su etiología: desde hipótesis psicoanalíticas y neurofisiológicas, hasta socioculturales y genéticas (182). Para su detección se han empleado distintos instrumentos psicométricos (182). A los cuestionarios psicológicos Beth Israel Hospital Psychosomatic Questionnaire (BIQ) y Schalling-Sifneos Personality Scale (SSPS), desarrollados en los años 70 del siglo XX, les siguieron posteriormente la utilización de la escala de negación del Minnesota Multifasic Personality Inventory (MMPI) y la Toronto Alexithymia Scale (TAS). También se ha empleado la entrevista estructurada, el Rorschach y el Thematic Apperception Test (TAT) y el Objectively Scored Archetypal Test (SAT9).

El objetivo de nuestro estudio fue doble. Por una parte, se pretendía determinar la frecuencia de la alexitimia en el ARV. Aunque existían varios trabajos previos que analizaban la presencia de la alexitimia en el asma y otras enfermedades pulmonares, no se había estudiado en un fenotipo tan concreto como el ARV. En segundo lugar, se analizaron las características del subgrupo de pacientes alexitímicos con respecto al resto de asmáticos con ARV y también con una población control de 40 asmáticos sin ARV, con la intención de establecer un posible papel de la alexitimia en la patogenia del ARV. Nuestra hipótesis se basaba en considerar que la alexitimia, al modificar la percepción de un síntoma como la disnea, podría llevar a los pacientes a infravalorar la gravedad de la crisis. De esta forma, se podría demorar la asistencia médica hasta que la exacerbación comprometiera la vida del enfermo.

Durante los 2 años de recogida de datos y tras excluir a los pacientes que fallecieron a consecuencia de la exacerbación del asma, se obtuvieron 213 episodios válidos de ARV. De ellos, 179 pacientes completaron los cuestionarios psicológicos empleados para determinar tanto la presencia de alexitimia (TAS-26: Toronto Alexithymia Scale, en

su versión de 26 ítems) como de algún trastorno psiquiátrico (GHQ: General Health questionnaire). El principal hallazgo del estudio fue la elevada proporción de pacientes con ARV que presentaban alexitimia: el 36%. Este porcentaje triplicaba al del grupo control, formado por asmáticos sin ARV, pero con características demográficas, funcionales y niveles de gravedad de la enfermedad muy similares a las del otro grupo. Al analizar las diferencias de los asmáticos con ARV en función de la presencia o no de alexitimia, se observó como este rasgo psicológico se asociaba a diversas variables. Era más frecuente en los pacientes de mayor edad y con menor nivel educativo. Los alexitímicos también padecían asma grave (166) y trastornos psiquiátricos en mayor proporción. Otro hallazgo importante del estudio fue la relación observada entre padecer alexitimia y presentar un historial de crisis muy graves de asma. Casi la mitad (49%) de los casos de ARV con alexitimia habían sufrido con anterioridad exacerbaciones asmáticas que o bien habían requerido el ingreso en una UCI o ventilación mecánica, o bien se habían asociado a insuficiencia respiratoria con acidosis ($\text{pH} < 7,30$) y/o hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mm Hg) graves. Entre los pacientes con ARV pero sin alexitimia, el porcentaje que había experimentado ese tipo de crisis se reducía al 27%. Dado que esas diferencias podían estar relacionadas con otras variables demográficas, clínicas o psicológicas, se realizó un análisis de regresión logística que incluyó la edad, el género, el nivel educativo, la gravedad del asma y la presencia de trastornos psiquiátricos como posibles factores de confusión. Los resultados del análisis mostraron que la presencia de alexitimia, junto con padecer asma persistente grave y tener un menor nivel de estudios fueron las variables del modelo que mantuvieron la significación estadística. El riesgo relativo de haber sufrido previamente crisis muy graves de asma en el grupo de pacientes con alexitimia fue de 2.175, con un intervalo de confianza del 95% de 1.002–4.721 ($p=0.049$).

Hay varias explicaciones posibles de nuestros hallazgos. Por una parte, estudios previos habían mostrado como los asmáticos con alexitimia presentan un mayor riesgo de rehospitalización en los 6 meses posteriores a recibir el alta a consecuencia de una exacerbación de su enfermedad (183). Dirks et al, asimismo, comprobaron como el número de días que permanecían hospitalizados los pacientes tras un reingreso también era superior entre los alexitímicos. Se ha propuesto que la dificultad en comunicar los síntomas del asma que caracteriza a estos pacientes podría desembocar en un tratamiento insuficiente del asma por parte de los médicos que los tratan (183). En consecuencia, la frecuencia e intensidad de las exacerbaciones de la enfermedad debiera ser mayor en estos asmáticos. Sin embargo, en nuestro estudio observamos que el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento regular con glucocorticoides inhalados y orales era mayor en los alexitímicos. Tampoco se encontraron diferencias en el control médico entre ambos grupos de pacientes. Una posible explicación de estos hallazgos sería una menor adhesión al tratamiento en estos pacientes. Al no presentar la disnea como estímulo, cabe la posibilidad de que no emplearan la medicación en la forma adecuada. La interpretación de nuestros hallazgos también se complica al considerar otras 2 circunstancias relacionadas con la alexitimia: 1) la mayor expresión de síntomas de asma (y disnea) observada en algún subgrupo de alexitímicos (184) y 2) la existencia de una forma de alexitimia secundaria (185), que desarrollan algunos sujetos tras estar expuestos a situaciones muy estresantes, como ingresos en una UCI, el diagnóstico de enfermedades neoplásicas o un infarto agudo de miocardio.

Con respecto a la primera circunstancia, Feldman et al (184) observaron en asmáticos en fase estable como la subescala IDE del cuestionario TAS, la que determina la dificultad en identificar las emociones, correlacionaba positivamente con mayores

puntuaciones en cansancio y miedo en la escala ASC (Asthma Symptom Checklist). Por su parte, Kauhanen et al también observaron, en una muestra poblacional de 2682 varones de mediana edad, que los sujetos con alexitimia también alcanzaban mayores puntuaciones en la escala de Borg al realizar una prueba de esfuerzo (186). La interpretación que estos autores dan de sus respectivas observaciones se basa en considerar que los alexitímicos tienden a canalizar como síntomas físicos la imposibilidad de identificar y expresar sus emociones. Sus resultados, no obstante, contradicen los observados por Brown et al, que empleando la misma escala ASC que Feldman, objetivó una menor puntuación en la misma durante una exacerbación del asma en los pacientes que además eran alexitímicos (187). Es posible que estos resultados contradictorios puedan estar relacionados con un comportamiento distinto de los alexitímicos durante la fase estable de su enfermedad y durante una exacerbación de la misma. En este sentido, Martínez-Moragón et al demostraron, en pacientes con asma persistente moderada, que la percepción de la disnea durante las fases de estabilidad de la enfermedad y durante las crisis agudas eran fenómenos independientes (188).

Con respecto a la alexitimia secundaria, se ha propuesto que ésta sería desarrollada como un mecanismo de defensa frente al significado emocional de una enfermedad grave. En el caso de la cardiopatía isquémica, el estudio de Kojima et al mostró que los alexitímicos que sufrían un infarto agudo de miocardio presentaban antecedentes de otros episodios previos de infarto en mayor proporción que el resto de pacientes (189). Con respecto a nuestro estudio, este fenómeno podría suponer que la alexitimia fuera consecuencia (y no causa) de un historial previo de crisis muy graves en los pacientes con ARV. Dado que el diseño de nuestro trabajo no permite confirmar ninguna de las dos hipótesis, sería necesario desarrollar estudios de seguimiento tras un primer

episodio de ARV para establecer la evolución de la alexitimia a lo largo del tiempo. En cualquier caso, la mejoría observada al reducirse los niveles de alexitimia en la evolución de otras enfermedades, como la cardiopatía isquémica, permite proponer la introducción de la psicoterapia en los pacientes con ARV y alexitimia (190). De obtenerse resultados satisfactorios también en el ARV, se dispondría de una nueva herramienta terapéutica con la que tratar a este tipo de asmáticos.

Finalmente, nuestro estudio analizó la influencia de la alexitimia en el desarrollo, situación clínica al ingreso y evolución posterior de las crisis de ARV. Sorprendentemente, no se pudo constatar que hubiera una mayor demora en solicitar asistencia médica ni un mayor deterioro clínico o gasométrico en el grupo de pacientes con alexitimia. De hecho, los valores medios de PaCO₂ y pH eran peores en el grupo de asmáticos no alexitímicos y fue necesario recurrir a la ventilación mecánica en ellos con mayor frecuencia. Tal como se reconoce en el propio artículo, no disponemos de una explicación sólida para estos resultados. Existen, no obstante, algunas hipótesis al respecto. En primer lugar, cabe destacar la amplia experiencia de los pacientes en el manejo de crisis previas de asma. El 70% de los alexitímicos había requerido al menos una hospitalización a consecuencia del asma, el 59% había recibido asistencia en urgencias por este motivo durante los 12 meses previos al episodio de ARV y un 16% presentaba antecedentes de ventilación mecánica tras una exacerbación de su enfermedad. Es difícil suponer que todas esas circunstancias no puedan orientar la conducta de los pacientes (o sus familiares) a la hora de solicitar asistencia médica tras desarrollar una nueva crisis de asma. De hecho, algunos autores han observado como la experiencia efectivamente influye en sujetos asmáticos en la percepción de la disnea (191). Por otra parte, otros estudios que han analizado la alexitimia obtienen resultados

que contradicen su supuesta relación con una percepción alterada de la disnea. Plaza et al, en un estudio realizado con asmáticos con ARV, asmáticos sin ARV y población sana, no observaron diferencias en cuanto a la percepción de la disnea ni en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia en relación con la alexitimia (192). De hecho, los sujetos con alexitimia alcanzaban mayores puntuaciones en la escala de Borg durante la prueba de broncoprovocación con metacolina. Dicha diferencia se mantenía en el subgrupo de asmáticos con ARV. Estos resultados, por tanto, no permiten confirmar la posible relación entre la dificultad para discriminar sensaciones corporales que caracteriza la alexitimia y una percepción disminuida de la disnea frente a estímulos físicos.

El Estudio Multicéntrico del ARV en España también proporcionó información respecto a otro factor relacionado con las crisis de ARV: la sensibilización y exposición a determinados neuroalérgenos. Plaza et al (193) analizaron el perfil clínico de los pacientes sensibilizados al hongo *Alternaria alternata* y sus posibles diferencias con el resto de asmáticos con episodios de ARV. El 10% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban sensibilización a dicho hongo. Esta proporción es superior al 4,8% de asmáticos adultos sensibilizados a la *Alternaria* en nuestro medio y al 1,8% de la población general en España (174-176) . Entre los asmáticos con ARV estudiados, pudo constatarse que los pacientes sensibilizados mostraban diferencias tanto en sus características clínicas y demográficas como en la evolución y complicaciones de los episodios de ARV. Así, se observó que este subgrupo de pacientes presentaba una menor media de edad, estaba sensibilizado a ácaros y pólenes en mayor proporción que el resto de asmáticos y mantenía una función pulmonar mejor conservada. Con respecto a la evolución de la crisis, presentaron una recuperación más rápida. Por el

contrario, la proporción de fallecimientos o secuelas neurológicas graves en estos enfermos fue mayor que en el resto de los casos de ARV.

A diferencia de otros autores, como O'Hollaren et al, no encontramos un predominio estacional concreto en la aparición de episodios de ARV en relación con la sensibilización a la *Alternaria alternata* (92). Tampoco se observó una mayor proporción de crisis de instauración súbita ni la presentación de los casos de forma epidémica. Es probable que la naturaleza de nuestro estudio, con la participación de numerosos centros distribuidos por toda la geografía de España, pudiera dificultar la identificación de fenómenos que pueden ser más locales. Con respecto a la aparente relación que otros estudios previos, como el de Pulimood et al, han observado entre sensibilización a *Alternaria alternata* y el desarrollo de crisis de ARV tras una tormenta, nuestro estudio no incluyó variables meteorológicas que puedan confirmar sus hallazgos (177). En cualquier caso, a la vista de nuestros hallazgos, parece muy recomendable que los asmáticos con sensibilización a *Alternaria* y factores de riesgo para poder desarrollar episodios de ARV mantengan las adecuadas medidas de evitación de este hongo. Entre ellas, se recomienda mantener una baja humedad ambiental (<35%) en las viviendas mediante el uso de deshumidificadores. Evitar la presencia de materiales higroscópicos y una revisión y limpieza adecuada de los filtros de los sistemas de aire acondicionado son otras de las medidas propuestas (178).

Por último, el EM-ARV permitió analizar otro de los posibles factores causales de este tipo de asma: los cambios hormonales. Probablemente, uno de los aspectos menos estudiados anteriormente de forma prospectiva. El artículo de Martínez-Moragón et al (194) analiza, en particular, la influencia del ciclo menstrual en el desarrollo de las crisis de ARV. Para ello se estudiaron las características de las 44 mujeres en edad fértil

incluidas entre los 128 casos de pacientes femeninos recogidos en el EM-ARV. Su principal resultado fue el elevado número de crisis desarrolladas durante el primer día del ciclo menstrual, un 25% del total ($p=0,022$). En las mujeres que presentaron el episodio de ARV en ese primer día se observó una tendencia a presentar un mayor deterioro gasométrico en el momento del ingreso en el hospital, a requerir ventilación mecánica con mayor frecuencia y a presentar antecedentes de asma persistente grave en mayor proporción que el resto de casos analizados.

Aunque el agravamiento perimenstrual del asma está descrito desde hace décadas, no se conocen los mecanismos que lo provocan (195). Las posibles explicaciones que se han sugerido abarcan desde alteraciones psicológicas y los propios cambios hormonales tanto del estradiol como de la progesterona hasta la ingesta de AINE por parte de las pacientes en relación con la dismenorrea. También se ha sugerido que podrían relacionarse con los cambios en la función y regulación de los receptores B-adrenérgicos que se producen durante el ciclo menstrual y con un mayor aclaramiento de la teofilina durante la menstruación (196,112). Por otra parte, algunos autores han descrito casos aislados de pacientes que presentaban bruscos deterioros premenstruales de la función pulmonar, sin mejoría pese a la administración de glucocorticoides sistémicos (113). En cambio, respondían de forma satisfactoria a la administración de progesterona por vía intramuscular. Aunque no sea posible extrapolar esos resultados para recomendar dicho tratamiento de forma generalizada, a la vista de esos datos y de nuestros propios hallazgos sí parece prudente establecer medidas preventivas y de alerta precoz en el manejo de estas pacientes. Para ello sería recomendable que los planes de autotratamiento de estas pacientes incluyeran la recogida sistemática de información referente a síntomas y función pulmonar durante la fase perimenstrual.

5.- CONCLUSIONES

- 1) Los episodios de asma de riesgo vital desarrollados de forma súbita son frecuentes: un 20% de los casos de nuestro estudio se presentaron de esta forma.
- 2) Los pacientes que desarrollan crisis súbitas de ARV muestran características diferenciales respecto a los asmáticos con episodios de ARV lentos. Los desencadenantes de la exacerbación, su intensidad y su evolución clínica son distintos.
- 3) La alexitimia es más frecuente en los pacientes con ARV que en el resto de los asmáticos.
- 4) La presencia de alexitimia se asocia con episodios recurrentes de exacerbaciones muy graves de asma.
- 5) La sensibilización a *Alternaria alternata* puede estar involucrada en el desarrollo de algunos episodios de ARV. Los pacientes que los padecen muestran además un fenotipo particular: son más jóvenes y mejoran más rápidamente, aunque pueden fallecer o presentar graves complicaciones neurológicas con mayor frecuencia.
- 6) La menstruación puede actuar como un factor contribuyente para el desarrollo de crisis de ARV en pacientes con asma inestable.

6.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report (updated 2007). URL: <http://www.ginasthma.org>.
- 2.- J. Pekkanen, N. Pearce. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 1999; 14: 951±957
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-78.
- 4.- P. Chanez, J. de Blic, C. Delacourt, A. Deschildre, P. Devillier, A. Didier et al. Caractéristiques de l'asthme léger: épidémiologie descriptive et nature de l'inflammation bronchique. *Rev Mal Respir* 2006; 23: 13S17-13S28
- 5.- World Health Organization. WHO Programmes and projects. Chronic respiratory diseases. Asthma. URL: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>
- 6.- Speizer FE, Doll R, Heaf P. Observations on recent increase in mortality from asthma. *Brit Med J* 1968; 1: 335-339.
- 7.- Jackson R, Sears MR, Beaglehole R, Rea HH. International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. *Chest* 1988;94:914-918
- 8.- Sears MR, Rea HH, Beaglehole R, et al. Asthma mortality in New Zealand: a two year national study. *N Z Med J*. 1985 Apr 24;98(777):271-5.
- 9.- Bullen SS. Correlation of clinical and autopsy findings in 176 cases of asthma. *J Allergy*. 1952 May;23(3):193-203.
- 10.- Williams DA. Deaths from asthma in England and Wales. *Thorax* 1953 Jun; 8(2): 137-40.
- 11.- Earle BV. Fatal bronchial asthma; a series of fifteen cases with a review of the literature. *Thorax*. 1953 Sep;8(3):195-206.
- 12.- Richards GN, Kolbe J, Fenwick J, Rea HH. Demographic characteristics of patients with severe life threatening asthma: comparison with asthma deaths. *Thorax*. 1993 Nov;48(11):1105-9.
- 13.- Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, Latimer KM et al. A comparison of asthma deaths and near-fatal asthma attacks in South Australia. *Eur Respir J*. 1994 Mar;7(3):490-7
- 14.- Strunk RC, Nicklas RA, Milgrom H, Davis ML, Iklé DN. Risk factors for fatal asthma.

En: Sheffer AL, ed. Fatal asthma. New York, Marcel Dekker Inc.; 1998. p. 31-44.

15.- Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis*. 1990 Jul;142(1):108-11.

16.- Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE et al. Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713–719.

17.- Barnes PJ. Poorly perceived asthma. *Thorax*. 1992;47:408-9.

18.- Boulet L-P, Leblanc P, Turcotte H. Perception scoring of induced bronchoconstriction as an index of awareness of asthma symptoms. *Chest*. 1994;105:1430-3.

19.- Rubinfeld AR, Pain MCF. Perception of asthma. *Lancet*. 1976;1: 882-4.

20.- Gibson GJ. Perception, personality, and respiratory control in life-threatening asthma. *Thorax*. 1995 Sep;50 Suppl 1:S2-4.

21.- Kikuchi Y, Okaabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med*. 1994;330:1329-34

22.- Siegel SC. History of asthma deaths from antiquity. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 458-62.

23.- Rackemann FM, Edwards MC. A follow-up study of 688 patients after an interval of twenty years. *N Engl J Med*. 1952 May 22;246(21):815-23.

24.- Blair H. Natural history of childhood asthma. 20-year follow-up. *Arch Dis Child*. 1977 Aug;52(8):613-9.

25.- Ogilvie AG. Asthma: a study in prognosis of 1,000 patients. *Thorax*. 1962 Sep;17:183-9.

26.-Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest*. 1995 Jul;108(1):10-5.

27.- Speizer FE, Doll R. A century of asthma deaths in young people. *Br Med J*. 1968 Jul 27;3(5612):245-6.

28.- M. Wijesinghe, M. Weatherall, K. Perrin, J. Crane, R. Beasley. International Trends in Asthma Mortality Rates in the 5- to 34-Year Age Group* A Call for Closer Surveillance. *Chest* 2009; 135:1045–1049.

29.- Beasley R, Smith K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Culling C. Trends in asthma mortality in New Zealand, 1908-1986. *Med J Aust*. 1990 Jun 4;152(11):570, 572-3.

- 30.- Burney PGJ. Epidemiological Trends. En: Barnes PJ, Grunstein MM, Left AR, Woolcock AJ eds. Asthma. Filadelfia, Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 35-47.
- 31.- Sáiz C, Cortés C, Giménez FJ, Calderón C, Sabater A, Hernández A. Observaciones epidemiológicas sobre la tendencia evolutiva de la mortalidad por asma en España. Rev Clin Esp, 1991; 189: 314-319.
- 32.- Bellido JB, Sunyer J. Evolución de la mortalidad por asma en los grupos de edad 5-34 y 5-44 años. España, 1975-1991. Gac Sanit, 1997; 11: 171-175.
- 33.- López-Campos JL, Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil E. Temporal trends in asthma mortality over 30 years. J Asthma. 2008 Sep;45(7):611-4.
- 34.- Soler M, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. Trends in asthma mortality in Italy and Spain, 1980-1996. Eur J Epidemiol. 2001;17(6):545-9.
- 35.- Antó JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, Suarez-Cervera M, Vazquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. Toxicoepidemiological Committee. N Engl J Med. 1989 Apr 27;320(17):1097-102.
- 36.- British Thoracic Association. Death from asthma in two regions of England. Br Med J (Clin Res Ed). 1982 Oct 30;285(6350):1251-5.
- 37.- Strunk RC, Mrazek DA, Fuhrmann GS, LaBrecque JF. Physiologic and psychological characteristics associated with deaths due to asthma in childhood. A case-controlled study. JAMA. 1985 Sep 6; 254(9): 1193-8.
- 38.- Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. Thorax. 1986 Nov; 41(11): 833-9.
- 39.- McFadden ER. State of the Art. Acute Severe Asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2003; 168: 740-759.
- 40.- Molfino NA, Slutsky AS. Near-fatal asthma. Eur Respir J. 1994 May;7(5):981-90
- 41.- Greenberger PA, Patterson R. The diagnosis of potentially fatal asthma. N Engl Reg Allergy Proc. 1988 Mar-Apr;9(2):147-52.
- 42.- Eason J, Markowe HL. Controlled investigation of deaths from asthma in hospitals in the North East Thames region. Br Med J (Clin Res Ed). 1987 May 16;294(6582):1255-8.
- 43.- Johnson AJ, Nunn AJ, Somner AR, Stableforth DE, Stewart CJ. Circumstances of death from asthma. Br Med J (Clin Res Ed). 1984 Jun 23;288(6434):1870-2.
- 44.- Strunk RC. Asthma deaths in childhood: identification of patients at risk and intervention. J Allergy Clin Immunol. 1987 Sep;80(3 Pt 2):472-7.

- 45.- Yellowlees PM, Ruffin RE. Psychological defenses and coping styles in patients following a life-threatening attack of asthma. *Chest*. 1989 Jun;95(6):1298-303.
- 46.- Miller BD. Depression and asthma: a potentially lethal mixture. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Sep;80(3 Pt 2):481-6.
- 47.- Picado C, Montserrat JM, de Pablo J, Plaza V, Agusti-Vidal A. Predisposing factors to death after recovery from a life-threatening asthmatic attack. *J Asthma*. 1989;26(4):231-6.
- 48.- Miller TP, Greenberger PA, Patterson R The diagnosis of potentially fatal asthma in hospitalized adults. Patient characteristics and increased severity of asthma. *Chest*. 1992 Aug;102(2):515-8.
- 49.- Kravis LP. An analysis of fifteen childhood asthma fatalities. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Sep;80 (3 Pt 2): 467-72.
- 50.- Macdonald JB, Seaton A, Williams DA. Asthma deaths in Cardiff 1963-74: 90 deaths outside hospital. *Br Med J*. 1976 Jun 19;1(6024):1493-5.
- 51.- Bateman JR, Clarke SW. Sudden death in asthma. *Thorax*. 1979 Feb;34(1):40-4.
- 52.- Picado C. Barcelona's asthma epidemics: clinical aspects and intriguing findings. *Thorax*. 1992 Mar;47(3):197-200.
- 53.- Picado C. Classification of severe asthma exacerbations: a proposal. *Eur Respir J*. 1996 Sep;9(9):1775-8.
- 54.- Saetta M, Thiene G, Crescioli S, Fabbri LM. Fatal asthma in a young patient with severe bronchial hyperresponsiveness but stable peak flow records. *Eur Respir J*. 1989 Nov;2(10):1008-12.
- 55.- Pouw EM, Koeter GH, de Monchy JG, Homan AJ, Sluiter HJ. Clinical assessment after a life-threatening attack of asthma; the role of bronchial hyperreactivity. *Eur Respir J*. 1990 Sep;3(8):861-6.
- 56.- Sears MR, Rea HH, Rothwell RP, O'Donnell TV, Holst PE, Gillies AJ et al. Asthma mortality: comparison between New Zealand and England.. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Nov 22;293(6558):1342-5.
- 57.- Nannini LJ. Asma potencialmente fatal. *Arch Bronconeumol*. 1997 Oct;33(9):462-71
- 58.- Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993 Oct 16;307(6910):982-6.
- 59.- Zimmerman JL, Dellinger RP, Shah AN, Taylor RW. Endotracheal intubation and mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care Med*. 1993 Nov;21(11):1727-30.

- 60.- Lin RY, Rehman A. Clinical characteristics of adult asthmatics requiring intubation. *J Med*. 1995; 26(5-6): 261-77.
- 61.- Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest*. 2000 Nov;118(5):1470-6.
- 62.- Picado C, Castillo JA, Montserrat JM, Agusti-Vidal A. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 1989 Feb;2(2):127-9.
- 63.- Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy*. 1988 Jan;18(1):15-20.
- 64.- Picado C. Mechanisms of aspirin sensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006 May;6(3):198-202.
- 65.- Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jul;146(1):76-81.
- 66.- McNeill RS. Effect of a beta-adrenergic-blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet*. 1964 Nov 21;2(7369):1101-2.
- 67.- Beumer HM. Adverse effects of beta-adrenergic receptor blocking drugs on respiratory function. *Drugs*. 1974;7(1):130-8.
- 68.- Speizer FE, Doll R, Heaf P, Strang LB. Investigation into use of drugs preceding death from asthma. *Br Med J*. 1968 Feb 10;1(5588):339-43.
- 69.- Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet*. 1989 Apr 29;1(8644):917-22.
- 70.- Pearce N, Grainger J, Atkinson M, Crane J, Burgess C, Culling C et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81. *Thorax*. 1990 Mar;45(3):170-5.
- 71.- Grainger J, Woodman K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Keane A, Beasley R. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study. *Thorax*. 1991 Feb;46(2):105-11.
- 72.- Abramson MJ, Walters J, Walters EH. Adverse effects of beta-agonists: are they clinically relevant? *Am J Respir Med*. 2003;2(4):287-97.
- 73.- Crane J, Pearce N, Burgess C, Beasley R. Asthma and the beta agonist debate. *Thorax*. 1995 Sep;50 Suppl 1:S5-10

- 74.- Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):501-6.
- 75.- Mullen M, Mullen B, Carey M. The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA*. 1993 Oct 20;270(15):1842-5
- 76.- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006 Jun 20;144(12):904-12. Epub 2006 Jun 5.
- 77.- Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 1;149(1):33-42. Epub 2008 Jun 3.
- 78.- Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006363. DOI: 10.1002/14651858.CD006363.pub2.
- 79.- Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilizers. *BMJ* 1996; 312(7023): 79-82.
- 80.- Fabbri LM, Danieli D, Crescioli S, Bevilacqua P, Meli S, Saetta M et al. Fatal asthma in a subject sensitized to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Jun;137(6):1494-8.
- 81.- Huber AL, Loving TJ. Fatal asthma attack after inhaling sulfur fumes. *JAMA*. 1991 Oct 23-30;266(16):2225.
- 82.- Tsevat J, Gross GN, Dowling GP. Fatal asthma after ingestion of sulfite-containing wine. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):263.
- 83.- Mansour E, Ahmed A, Cortes A, Caplan J, Burch RM, Abraham WM. Mechanisms of metabisulfite-induced bronchoconstriction: evidence for bradykinin B2-receptor stimulation. *J Appl Physiol*. 1992 May;72(5):1831-7.
- 84.- Carona PC, Mapp CE. [A fatal case of asthma induced by toluene diisocyanate] [in italiano]. *Med Lav*. 1987 Nov-Dec;78(6):501-2.
- 85.- Carino M, Aliani M, Licitra C, Sarno N, Ioli F. Death due to asthma at workplace in a diphenylmethane diisocyanate-sensitized subject. *Respiration*. 1997;64(1):111-3.
- 86.- Bascom R. Environmental factors and respiratory hypersensitivity: the Americas. *Toxicol Lett*. 1996 Aug;86(2-3):115-30.
- 87.- Molfino NA, Wright SC, Katz I, Tarlo S, Silverman F, McClean PA et al. . Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet*. 1991 Jul 27; 338(8761): 199-203.

- 88.- Ferrer A, Torres A, Roca J, Sunyer J, Antó JM, Rodriguez-Roisin R. Characteristics of patients with soybean dust-induced acute severe asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 1990 Apr;3(4):429-33.
- 89.- Antó JM, Sunyer J, Reed CE, Sabrià J, Martínez F, Morell F et al. Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *N Engl J Med*. 1993 Dec 9;329(24):1760-3.
- 90.- Ballester F, Soriano JB, Otero I, Rivera ML, Sunyer J, Merelles A et al. Asthma visits to emergency rooms and soybean unloading in the harbors of Valencia and A Coruña, Spain. *Am J Epidemiol*. 1999 Feb 15;149(4):315-22.
- 91.- White MC, Etzel RA, Olson DR, Goldstein IF. Reexamination of epidemic asthma in New Orleans, Louisiana, in relation to the presence of soy at the harbor. *Am J Epidemiol*. 1997 Mar 1;145(5):432-8.
- 92.- O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med*. 1991 Feb 7;324(6):359-63.
- 93.- Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992 Aug 6;327(6):380-4.
- 94.- Davidson AC, Emberlin J, Cook AD, Venables KM. A major outbreak of asthma associated with a thunderstorm: experience of accident and emergency departments and patients' characteristics. Thames Regions Accident and Emergency Trainees Association. *BMJ*. 1996 Mar 9;312(7031):601-4.
- 95.- Bellomo R, Gigliotti P, Treloar A, Holmes P, Suphioglu C, Singh MB, Knox B. Two consecutive thunderstorm associated epidemics of asthma in the city of Melbourne. The possible role of rye grass pollen. *Med J Aust*. 1992 Jun 15;156(12):834-7.
- 96.- Packe GE, Ayres JG. Asthma outbreak during a thunderstorm. *Lancet*. 1985 Jul 27;2(8448):199-204.
- 97.- Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, Bellomo R, Holmes P, Puy R et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet*. 1992 Mar 7;339(8793):569-72.
- 98.- Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J*. 1998 Mar;11(3):694-701.
- 99.- Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Effect of thunderstorms and airborne grass pollen on the incidence of acute asthma in England, 1990-94. *Thorax*. 1997 Aug;52(8):680-5.
- 100.- Lehrer PM, Isenberg S, Hochron SM. Asthma and emotion: a review. *J Asthma*. 1993;30(1):5-21.

- 101.- Busse WW, Kiecolt-Glaser JK, Coe C, Martin RJ, Weiss ST, Parker SR. NHLBI Workshop summary. Stress and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jan;151(1):249-52
- 102.- Isenberg SA, Lehrer PM, Hochron S. The effects of suggestion and emotional arousal on pulmonary function in asthma: a review and a hypothesis regarding vagal mediation. *Psychosom Med.* 1992 Mar-Apr;54(2):192-216.
- 103.- Hanley SP. Asthma variation with menstruation. *Br J Dis Chest.* 1981 Jul;75(3):306-8.
- 104.- Gibbs CJ, Coutts H, Lock R, et al. Premenstrual exacerbation of asthma. *Thorax* 1984; 39:833-36
- 105.- Eliasson O, Scherzer HH, DeGraff AC. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:87-94
- 106.- Lenoir RJ. Severe acute asthma and the menstrual cycle. *Anaesthesia.* 1987 Dec;42(12):1287-90.
- 107.- Eliasson O, Scherzer HH. Recurrent respiratory failure in premenstrual asthma. *Conn Med.* 1984 Dec;48(12):777-8.
- 108.- Skobeloff EM, Spivey WH, Silverman R, Eskin BA, Harchelroad F, Alessi TV. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. *Arch Intern Med.* 1996 Sep 9;156(16):1837-40.
- 109.- Pauli BD, Reid RL, Munt PW, Wigle RD, Forkert L. Influence of the menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Aug;140(2):358-62.
- 110.- Juniper EF, Kline PA, Roberts RS, Hargreave FE, Daniel EE. Airway responsiveness to methacholine during the natural menstrual cycle and the effect of oral contraceptives. *Am Rev Respir Dis.* 1987 May;135(5):1039-42.
- 111.- Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Modulation of airway reactivity and peak flow variability in asthmatics receiving the oral contraceptive pill. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Apr;155(4):1273-7.
- 112.- Bruguerolle B, Toumi M, Faraj F, Vervloet D, Razzouk H. Influence of the menstrual cycle on theophylline pharmacokinetics in asthmatics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39(1):59-61.
- 113.- Beynon HL, Garbett ND, Barnes PJ. Severe premenstrual exacerbations of asthma: effect of intramuscular progesterone. *Lancet.* 1988 Aug 13;2(8607):370-2.
- 114.- Blumenfeld Z, Bentur L, Yoffe N, Alroy G, Rubin AH. Menstrual asthma: use of a gonadotropin-releasing hormone analogue for the treatment of cyclic aggravation of bronchial asthma. *Fertil Steril.* 1994 Jul;62(1):197-200.

- 115.- Nakasato H, Ohru T, Sekizawa K, Matsui T, Yamaya M, Tamura G, Sasaki H. Prevention of severe premenstrual asthma attacks by leukotriene receptor antagonist. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Sep;104(3 Pt 1):585-8.
- 116.- Kunitoh H, Yahikozawa H, Kakuta T, Ono K, Hamabe Y, Kuroki H et al. Fatal and near fatal asthma. *Annals of allergy* 1992;69(2):111-5.
- 117.- Mark EJ. Pathology of fatal asthma. En: Sheffer AL, ed. *Fatal asthma*. New York, Marcel Dekker Inc.; 1998. p. 127-138.
118. Seow CY, Schellenberg RR, Paré PD. Structural and functional changes in the airway smooth muscle of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov;158(5 Pt 3):S179-86.
119. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Feb;147(2):405-10.
- 120.- Richardson JB. Airways smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Sep;80(3 Pt 2):409-11
- 121.- Bai TR. Abnormalities in airway smooth muscle in fatal asthma. A comparison between trachea and bronchus. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Feb;143(2):441-3
- 122.- Carroll N, Carello S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J*. 1996 Apr;9(4):709-15.
- 123.- Gil FR, Lauzon AM. Smooth muscle molecular mechanics in airway hyperresponsiveness and asthma. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007 Jan;85(1):133-40.
- 124.- Moreno RH, Hogg JC, Paré PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Jun;133(6):1171-80.
- 125.- Kumar SD, Emery MJ, Atkins ND, Danta I, Wanner A. Airway mucosal blood flow in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jul;158(1):153-6.
- 126.- Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jul;156(1):229-33.
- 127.- Blosser S, Mitzner W, Wagner EM. Effects of increased bronchial blood flow on airway morphometry, resistance, and reactivity. *J Appl Physiol*. 1994 Apr;76(4):1624-9.
- 128.- Carroll NG, Cooke C, James AL. Bronchial blood vessel dimensions in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Feb;155(2):689-95.
- 129.- Synek M, Beasley R, Frew AJ, Goulding D, Holloway L, Lampe FC et al. Cellular infiltration of the airways in asthma of varying severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jul;154(1):224-30.

- 130.- Azzawi M, Johnston PW, Majumdar S, Kay AB, Jeffery PK. T lymphocytes and activated eosinophils in airway mucosa in fatal asthma and cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Jun;145(6):1477-82.
- 131.- Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Feb 1;167(3):418-24. Epub 2002 Nov 8.
- 132.- Drislane FW, Samuels MA, Kozakewich H, Schoen FJ, Strunk RC. Myocardial contraction band lesions in patients with fatal asthma: possible neurocardiologic mechanisms. *Am Rev Respir Dis.* 1987 Feb;135(2):498-501.
- 133.- Coleman JJ, Vollmer WM, Barker AF, Schultz GE, Buist AS. Cardiac arrhythmias during the combined use of beta-adrenergic agonist drugs and theophylline. *Chest.* 1986 Jul;90(1):45-51.
- 134.- Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med.* 1991 Jan 31;324(5):285-8.
- 135.- Yanos J, Patti MJ, Banner AS. Mechanism of respiratory arrest in an animal model of acute fatal bronchoconstriction. *J Appl Physiol.* 1994 Jul;77(1):236-44.
- 136.- Roe PF. Sudden death in asthma. *Br J Dis Chest.* 1965 Jul;59:158-63.
- 137.- Kolbe J, Fergusson W, Garrett J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. *Thorax* 1998; 53: 241–247
- 138.- Kallenbach JM, Frankel AH, Lapinsky SE, Thornton AS, Blott JA, Smith C et al. Determinants of near fatality in acute severe asthma. *Am J Med.* 1993 Sep;95(3):265-72.
- 139.- Wasserfallen JB, Schaller MD, Perret CH. Life-threatening asthma with dramatic resolution. *Chest.* 1993 Aug;104(2):616-8.
- 140.- Reid LM. The presence or absence of bronchial mucus in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1987 Sep;80(3 Pt 2):415-6.
- 141.- Carroll N, Carello S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J.* 1996 Apr;9(4):709-15.
- 142.- Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Sep;156(3 Pt 1):737-43
- 143.- Lamblin C, Gosset P, Tillie-Leblond I, Saulnier F, Marquette CH, Wallaert B et al. Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Feb;157(2):394-402

- 144.- Synek M, Antó JM, Beasley R, Frew AJ, Holloway L, Lampe FC et al. Immunopathology of fatal soybean dust-induced asthma. *Eur Respir J*. 1996 Jan;9(1):54-7.
- 145.- Hutson PA, Church MK, Clay TP, Miller P, Holgate ST. Early and late-phase bronchoconstriction after allergen challenge of nonanesthetized guinea pigs. I. The association of disordered airway physiology to leukocyte infiltration. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Mar;137(3):548-57.
- 146.- Sladek K, Szczeklik A. Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J*. 1993 Mar;6(3):391-9
- 147.- Banzett RB, Dempsey JA, O'Donnell DE, Wamboldt MZ. Symptom perception and respiratory sensation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):1178-82.
- 148.- Rubinfeld AR, Pain MC. Perception of asthma. *Lancet*. 1976 Apr 24;1(7965):882-4.
- 149.- Burdon JG, Juniper EF, Killian KJ, Hargreave FE, Campbell EJ. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Nov;126(5):825-8.
- 150.- Boulet LP, Cournoyer I, Deschesnes F, Leblanc P, Nouwen A. Perception of airflow obstruction and associated breathlessness in normal and asthmatic subjects: correlation with anxiety and bronchodilator needs. *Thorax*. 1994 Oct;49(10):965-70
- 151.- Boulet LP, Deschesnes F, Turcotte H, Gignac F. Near-fatal asthma: clinical and physiologic features, perception of bronchoconstriction, and psychologic profile. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Dec;88(6):838-46.
- 152.- Hudgel DW, Cooperson DM, Kinsman RA. Recognition of added resistive loads in asthma: the importance of behavioral styles. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Jul;126(1):121-5.
- 153.- Adams R, Ruffin R, Campbell D. Psychosocial factors in severe asthma. En: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM eds. *Difficult asthma*. London, Martin Dunitz; 1999. p. 413-444.
- 154.- Campbell DA, Yellowlees PM, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA et al. Psychiatric and medical features of near fatal asthma. *Thorax*. 1995 Mar;50(3):254-9.
- 155.- Janson C, Björnsson E, Hetta J, Boman G. Anxiety and depression in relation to respiratory symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Apr;149(4 Pt 1):930-4.
- 156.- Yellowlees PM, Haynes S, Potts N, Ruffin RE. Psychiatric morbidity in patients with life-threatening asthma: initial report of a controlled study. *Med J Aust*. 1988 Sep 5;149(5):246-9.

- 157.- Chetta A, Gerra G, Foresi A, Zaimovic A, Del Donno M, Chittolini B et al. Personality profiles and breathlessness perception in outpatients with different gradings of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):116-22.
- 158.- Rocco PL, Barboni E, Balestrieri M. Psychiatric symptoms and psychological profile of patients with near fatal asthma: absence of positive findings. *Psychother Psychosom*. 1998;67(2):105-8.
- 159.- Sureda B, Plaza V, de Pablo J, Giner J, Picado C, Casan P et al. Variables psicológicas en el asma de riesgo vital [Abstract]. *Arch Bronconeumol*, 1997; 33 (suppl 1): 69.
- 160.- Martin AJ, Campbell DA, Gluyas PA, Coates JR, Ruffin RE, Roder DM et al. Characteristics of near-fatal asthma in childhood. *Pediatr Pulmonol*. 1995 Jul;20(1):1-8.
- 161.- Saunders NA, Heilpern S, Rebeck AS. Relation between personality and ventilatory response to carbon dioxide in normal subjects: a role in asthma? *Br Med J*. 1972 Mar 18;1(5802):719-21.
- 162.- Miller BD. Depression and asthma: a potentially lethal mixture. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Sep;80(3 Pt 2):481-6.
- 163.- Meares RA, Mills JE, Horvath TB, Atkinson JM, Pun LQ, Rand MJ. Amitriptyline and asthma. *Med J Aust*. 1971 Jul 3;2(1):25-8
- 164.- Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J*. 1995 Jun;8(6):899-904.
165. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225–244.
- 166.- NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Diagnosis and Management. Washington DC: US Department of Health and Human Services, 1995:NIH Publication No. 95-3659.
- 167.- American Thoracic Society. Official Statement. Standardization of spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 152: 1107–1136.
- 168.- Netherlands Society of Allergology, Committee on Skin Test Standardization. Report on skin test standardization. *Clin Allergy* 1988; 18: 305–310.
- 169.- Taylor GJ, Ryan D, Bagby RM. Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychother Psychosom* 1985; 44: 191–199.
- 170.- Rodrigo G, Lusiardo M, Normey L. Alexithymia: reliability and validity of the Spanish version of the Toronto Alexithymia Scale. *Psychother Psychosom* 1989; 51: 162–168.

- 171.- Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med.* 1979 Feb;9(1):139-45
- 172.- Lobo A, Pérez Echeverría MJ, Artal J. Validity of scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol Med* 1986; 16: 135–140
- 173.- Rodrigo GJ, Rodrigo C. Rapid-onset asthma attack. A prospective cohort study about characteristics and response to emergency department treatment. *Chest* 2000; 118: 1547–1552.
- 174.- Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F; European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002;325:411-4.
- 175.- Cortes X, Soriano JB, Sánchez-Ramos JL, Azofra J, Almar E, Ramos J. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de atopia en adultos jóvenes de 5 áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998;111: 573-7.
- 176.- Basagana X, Sunyer J, Zock JP, Kogevinas M, Urrutia I, Maldonado JA, et al. Incidence of asthma and its determinants among adults in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1133-7.
- 177.- Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3):610-7. Epub 2007 Jul 10.
- 178.- Liccardi G, Custovic A, Cazzola M, Russo M, D'Amato M, D'Amato G. Avoidance of allergens and air pollutants in respiratory allergy. *Allergy.* 2001 Aug;56(8):705-22.
- 179.- Sivak R, Wiater A. Teoría y clínica de la alexitimia. En: Sivak R, Wiater A, eds. *Alexitimia, la Dificultad para Verbalizar Afectos. Teoría y Clínica.* Buenos Aires, Paidós SAICF, 1997; pp. 17–33.
- 180.- Sifneos PE. The prevalence of “alexithymic” characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom* 1973; 22: 255–262.
- 181.- Sivak R, Wiater A. Investigaciones clínicas. En: Sivak R, Wiater A, eds. *Alexitimia, la Dificultad para Verbalizar Afectos. Teoría y Clínica.* Buenos Aires, Paidós SAICF, 1997; pp. 55–69.
- 182.- Jódar I, Valdés M, Sureda B, Ojuel J. Alexitimia: hipótesis etiológicas e instrumentos de medida. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna*, 2000; 27 (3): 136-146.
- 183.- Dirks JF, Robinson SK, Dirks DL. Alexithymia and the psychomaintenance of bronchial asthma. *Psychother Psychosom* 1981; 36: 63–71.
- 184.- Feldman JM, Lehrer PM, Hochron SM. The predictive value of the Toronto Alexithymia Scale among patients with asthma. *J Psychosom Res* 2002; 53: 1049–

1052.

185.- Freyberger H. Supportive psychotherapeutic techniques in primary and secondary alexithymia. *Psychother Psychosom*. 1977;28(1-4):337-42.

186.- Kauhanen J, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R, Salonen JT. Alexithymia may influence the diagnosis of coronary heart disease. *Psychosom Med*. 1994 May-Jun;56(3):237-44.

187.- Brown EL, Fukuhara JT, Feiguine RJ. Alexithymic asthmatics: the miscommunication of affective and somatic states. *Psychother Psychosom* 1981; 36: 116–121.

188.- Martínez-Moragón E, Perpiñá M, Belloch A, de Diego A, Martínez-Francés ME. Concordancia entre la percepción de disnea del asmático durante la obstrucción aguda y crónica. *Arch Bronconeumol*. 2005 Jul;41(7):371-5.

189.- Kojima M, Frasura-Smith N, Lespérance F. Alexithymia following myocardial infarction: psychometric properties and correlates of the Toronto Alexithymia Scale. *J Psychosom Res* 2001; 51: 487–495.

190.- Beresnevaite M. Exploring the benefits of group psychotherapy in reducing alexithymia in coronary heart disease patients: a preliminary study. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 117–122.

191.-Martínez-Moragón E, Perpiñá M, Belloch A. ¿Influye la experiencia en la percepción de disnea? *Arch Bronconeumol*. 2006 Apr;42(4):171-4.

192.- Plaza V, Giner J, Picado C, Sureda B, Serrano J, Casan P et al. Control of ventilation, breathlessness perception and alexithymia in near-fatal asthma. *J Asthma*. 2006 Oct;43(8):639-44.

193.- Plaza V, Serrano J, Picado C, Cosano J, Ancochea J, de Diego A, Martín JJ, Sanchis J. Características clínicas de las crisis de asma de riesgo vital en los pacientes sensibilizados a *Alternaria alternata*. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(19): 721-4.

194.-Martínez-Moragón E, Plaza V, Serrano J, Picado C, Gáldiz JB, López-Viña A, Sanchis J. Near-fatal asthma related to menstruation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:242-4.

195.- Chiray M, Mollard H, Duret M. Asthme et menstruation. *Presse Med* 1938; 38: 755-9.

196.- Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Beta2-adrenoreceptor regulation and AMP-reactivity during the menstrual cycle in female asthmatics [abstract]. *Thorax* 1995; 50(suppl2): A60.