

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

**INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS
AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN
BARCELONA EN 2005 Y 2011
(ASMAB III Y IV)**

Dr. Iñigo Ojanguren Arranz

Director: Dr. Ferran Morell Brotad

Suficiencia investigadora

Convocatoria de Septiembre de 2012

**INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN
BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)**

ÍNDICE	Nº de página
Agradecimientos.	4
I. Introducción.	5
A. ASMA.	
1. Definición.	
2. Epidemiología.	
3. Etiopatogenia.	
4. Clínica.	
5. Diagnóstico/ diagnóstico diferencial.	
6. Aproximación inicial.	
7. Tratamiento.	
8. Importancia del estudio de las agudizaciones asmáticas.	
II. Objetivo del estudio.	31
III. Pacientes y métodos.	32
1. Diseño del estudio.	
2. Criterios de inclusión para considerar la identificación de los pacientes en la agudización asmática.	
3. Población a estudio.	
4. Características clínicas y farmacológicas de las agudizaciones atendidas en el Hospital Vall D'Hebron.	
5. Análisis estadístico.	
IV. Resultados.	33
1. Tasa de agudizaciones asmáticas atendidas en el servicio de urgencias del Hospital Vall D'Hebron.	
2. Características de los pacientes atendidos.	
3. Datos del inicio de la agudización.	
4. Atención en el servicio de urgencias.	
5. Tratamiento	

**INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN
BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)**

V. Discusión.	45
VI. Conclusiones.	48
VII. Bibliografía.	49

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Ferran Morell Brotad que ha dirigido el desarrollo de este trabajo, por su magisterio cercano y su orientación adecuada.

Al Dr. Bravo Masgoret, por su responsabilidad y eficiencia en el desarrollo de mi formación médica.

A la Dra. Patricia Genofer, por la generosa colaboración y excelente aportación en el estudio.

A la Dra. Miriam Barrecheguren Fernández y la Dra. Berta Saez Gimenez, por la continua disponibilidad y eficiente apoyo logístico en la ejecución del trabajo.

A Rosia Lloria que se ha distinguido siempre por su profesionalidad y empatía.

A los miembros del Servicio de Neumología del Hospital Vall d'Hebron, sin duda el valor más sólido en mi docencia y práctica médica especializada.

A los profesionales médicos y de enfermería de los servicios participantes en el abordaje y resolución de las exacerbaciones asmáticas: Servicio de Urgencias, Atención primaria y Laboratorio cuya actuación integrada posibilita una actividad médica optimizada.

I. INTRODUCCIÓN

Asumiendo las ideas darwinianas a cerca de la “vida” y “muerte” como procesos de “adaptación” de los organismos que contribuyen a la evolución de las especies (1), se introduce en el ciclo evolutivo el hecho vital de la “enfermedad”. Esta realidad existencial es el resultado negativo de las acciones e interacciones entre herencia y medio ambiental.

El Asma como enfermedad es un claro exponente de las consecuencias de la interacción de estos factores -en proporciones diferentes -para la salud del ser humano, manifestándose como una entidad compleja y multidimensional, es decir como un conjunto de enfermedades (síndrome).

Desde el inicio de su historia el médico ha utilizado terapias para aliviar los síntomas de la enfermedad (razón de ser del arte médico) y en concreto frente al asma (2):

-La ephedra o nudo de abeto chino conocida hace más de cinco mil años en China como la hierba Ma Huang se usaba para tratar el asma.

-En el papiro de Ebers del antiguo Egipto (1550 a.C.), fechado en el año octavo de Amenhotep I (dinastía XVIII) se describen tratamientos para aliviar síntomas característicos del asma, como tos y sibilancias.

-Durante el siglo XIX y comienzos del XX un remedio frecuente de la medicina para el asma, en Europa y Norteamérica, fue la inhalación del humo de cigarrillos o polvos con estramonio y otros preparados vegetales.

La importancia actual del asma radica en su elevada prevalencia, en el carácter de enfermedad crónica que afecta a la calidad de vida, al absentismo escolar y laboral, y en los elevados costes sanitarios que genera.

A pesar de los avances en la investigación sobre sus mecanismos y del desarrollo de estrategias terapéuticas ha aumentado su prevalencia y mortalidad, por tanto el reto entre descubrimientos médicos y el comportamiento de la enfermedad se mantienen en la actualidad.

A. ASMA

1. DEFINICIÓN

La Guía Española para el manejo del Asma (GEMA 2009) ha incorporado un nuevo concepto en la definición, según el cual considera que “El Asma es un síndrome clínico que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares pero con etiologías probablemente diferentes”. El fenotipo (conjunto de características o rasgos diferentes visibles) es heterogéneo, posiblemente producido por el sinergismo entre muchos genes y factores medioambientales (3).

El asma, como efecto final, surge de un entramado multifactorial y su abordaje eficaz requiere el conocimiento de su patogenia heterogénea y de indicadores diagnósticos apropiados. Para un abordaje combinado de la enfermedad asmática es útil valorar los indicadores de morbilidad del asma en la actualidad:

- ✓ Pobreza en amplios sectores sociales de una sociedad globalizada.
- ✓ Retraso en el diagnóstico precoz
- ✓ Presentación de diferentes tipos clínicos de asma con evolución desigual.
- ✓ Conocimiento de los mecanismos de la enfermedad a nivel celular y molecular aún en investigación
- ✓ Aumento de prevalencia y de la exposición a factores desencadenantes
- ✓ El infra-tratamiento con fármacos antiinflamatorios (controladores).
- ✓ La sobre dependencia de broncodilatadores
- ✓ La escasa monitorización de la función pulmonar
- ✓ El retraso en la utilización de la asistencia médica en las agudizaciones (4).

Uno de los problemas para llevar a cabo un abordaje temprano es el retraso en el diagnóstico, cuyas consecuencias pueden llegar a conducir a alteraciones funcionales pulmonares irreversibles. El tiempo medio entre el comienzo de la enfermedad y su diagnóstico es de 1,7 años (0-6 años) en niños y de 5,4 años (0-30 años) en adultos. Además estudios en población general han puesto de manifiesto el doble de pacientes con asma que los diagnosticados previamente (5).

En términos clínicos y siguiendo la definición de la GINA (Iniciativa Global para el Asma) el Asma bronquial “es un proceso que cursa con inflamación crónica de las vías aéreas en el que juegan un papel destacado determinadas células y mediadores. Este proceso se asocia a hiperreactividad bronquial, que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos de predominio nocturno y de madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con mayor o menor grado a una obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento” (6).

2. EPIDEMIOLOGÍA

El asma es un problema creciente debido a la sorprendente escalada de la prevalencia global desde la década de 1960, siendo en la actualidad una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo con una estimación de unos 300 millones de afectados (7).

A partir de los datos recogidos por la Global Initiative for Asthma (GINA) (6) se estima que la prevalencia del asma en el mundo se está incrementando en un 50% cada década, siendo más frecuente en niños que en adultos.

La prevalencia de asma es desigual en función de la zona geográfica, alcanzando cuotas más altas en países industrializados y, tanto en niños como en adultos, en los países de habla inglesa. Aunque se conocen muchas de las causas que producen la enfermedad, no se ha logrado explicar la variabilidad geográfica y el incremento temporal. El asma en ciertos Cuestionarios Epidemiológicos-aunque no existe una definición epidemiológica aceptada- se ha definido en base a la presencia de síntomas en los últimos 12 meses o en la existencia de un diagnóstico de asma realizado por un médico. Con estas premisas la utilización de cuestionarios estandarizados ha permitido realizar comparaciones entre distintas poblaciones. En el estudio ISAAC (Estudio Internacional de Asma y Alergias en niños) la prevalencia de sibilancias en el último año oscila entre el 2% de afectados en Indonesia hasta el 32% de Inglaterra (7).

En el caso de la Unión Europea la prevalencia se ha doblado en el último decenio con una cifra actual de 30 millones de personas afectadas (8). El estudio Europeo de asma (ECRHS) evaluó la prevalencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses en muestras aleatorias de hombres y mujeres de 20 a 44 años en 48 ciudades,

principalmente de Europa occidental (5). Se utilizó un cuestionario breve de 7 preguntas. Se observó que la prevalencia de síntomas variaba considerablemente entre países, siendo mayor en las islas Británicas, Nueva Zelanda, Australia y EE.UU., y más baja en países de Europa del norte, centro y sur (Figura 2).

En el Estado Español están afectados el 5% de los adultos y entre 5-10% de los niños si bien existen amplias variaciones geográficas: 7% Comunidad de Madrid, 15% Huelva, 5% Galdakao, 6,6% Barcelona. Contribuyen a ello por una parte los la genética y por otra el medio ambiente a través de su influencia sobre la distribución geográfica de alérgenos perennes y estacionales o por el posible efecto modulador del impacto de las infecciones virales prevalentes en la infancia (9).

En cuanto a la variación de prevalencia de sibilancias en niños de 12-14 años y de 6-7 años, se ha observado que en el grupo de 13-14 años ha permanecido en rango similar, experimentando un incremento significativo en torno al 10% en los niños de 6-7 años en la presentación de “sibilancias en el último año”(Estudio Isaac (10)). Esta situación puede ser atribuida a un tipo de asma diferente en los niños de corta edad y adolescentes, y también a un incremento de la prevalencia de asma en nuestro país incidiendo en edades tempranas de la vida, que con toda probabilidad se desplazará progresivamente hacia edades superiores en las próximas décadas.

3. ETIOPATOGENIA

Predisposición genética

En el asma participan múltiples genes. El fenotipo final por lo tanto dependerá de las pequeñas acciones añadidas de esos genes particulares combinadas y moduladas (modificadas) por los factores del entorno (11).

En la heredabilidad del asma se estima que los factores genéticos tienen un peso del 35-80% y los ambientales de un 30% según diferentes estudios (12). La heredabilidad se considera debida a pocos genes de moderado efecto (Will Carroll) (13).

Estudios recientes hallan modelos compatibles con un gen principal (bien sea dominante o recesivo) o con un modelo multifactorial (varios genes interactúan con el ambiente y

entre ellos) dependiendo del fenotipo intermedio utilizado. Los genes que regulan los fenotipos intermedios son críticos en el desarrollo del asma (Will Carroll) (13).

La forma de herencia del asma

Los niveles de Ig E, los eosinófilos sanguíneos y la hiperrespuesta bronquial están codificados por genes distintos (14):

- ✓ -el gen del receptor de la interleukina 4 IL4R se asocia con la atopia.
- ✓ -el gen ADAM 33 (descrito en el año 2002) se asoció con asma mientras que el 6 ADAM Desintegrina y la metilproteasa lo hacen con hiperreactividad bronquial.
- ✓ -el gen PHF11 (13q 14) al que se asocia con niveles elevados de ig E sérica PH11 codifica una proteína.

El riesgo relativo de padecer asma entre los familiares de primer grado de un paciente varía entre el 2,5% y el 6%. En gemelos monocigóticos la concordancia resulta mucho mayor que entre dicigóticos (60% y 25%). (15)

Interacción entre los genes y medio ambiente:

El asma desde las primeras descripciones se reconoce como caracterizada por mostrar un fenotipo heterogéneo, producido por el sinergismo de muchos genes y factores medioambientales (Cookson) (16). El periodo intraútero y neonatal serán de una importancia decisiva (17). En efecto, el patrón de respuesta predominante en la vida intrauterina es el TH2. (T helper-2); a partir del nacimiento, en los niños no atópicos, la respuesta TH2 a alérgenos inhalados va disminuyendo. Por el contrario, el niño atópico mantiene una respuesta TH2 persistente y asociada a un déficit de interferon gamma (respuesta Th1).

En resumen, el inmunofenotipo neonatal depende del medio ambiente intrauterino y de los genes fetales mientras que posteriormente, los factores externos ambientales interaccionan condicionando el fenotipo asmático (18).

Alérgenos/atopia:

Se conocen como alergias aquellas reacciones inmunitarias que cursan con una producción exagerada de IgE frente a determinados antígenos. La sensibilización alérgica temprana es el mayor factor de riesgo para la adquisición de asma, estimándose que este inicio temprano incrementa el riesgo de padecer asma entre 10 y 20 veces.

Atopia es la predisposición genética para producir cantidades aumentadas de anticuerpos IgE en respuesta a alérgenos ambientales comunes. Los mastocitos se activan al producirse en su membrana un puente entre los fragmentos **Fab** de las IgE pegadas en su membrana y entre un antígeno, iniciándose la desgranulación con su contenido de histamina, PAF, leucotrienos etc que condicionarán la respuesta inflamatoria.

Los Ácaros son la causa más importante de alergia respiratoria. Las especies más comunes en los ácaros del polvo son los *Dermatofagoides pteronyssinus* y *farinae*. Adquieren el agua de la humedad ambiental, por lo tanto su crecimiento es muy dependiente del microclima. Las condiciones óptimas de crecimiento son una temperatura de 25º y una humedad relativa del 80% (**19**).

Existe una asociación significativa entre sensibilización a los ácaros domésticos y la presencia de asma (**20**). En este sentido, los resultados del estudio y seguimiento hasta los 16 años de la cohorte de Tucson, demostraron que los grupos de pacientes que presentaban sibilantes de comienzo tardío y los que presentan sibilantes persistentes mostraban un mayor número de *prick test* positivos y tenían niveles de IgE total más elevados al compararlos con los grupos que presentaron sibilantes de inicio precoz (hasta los 6 años) o transitorios y también con aquellos que nunca han presentado sibilancias (**21**):

Contaminación ambiental y tabaco

Mientras que los factores genéticos y los alérgenos de interior son causa directa de inicio del asma en la mayoría de los casos, los contaminantes del medio ambiente exterior provocan fundamentalmente reagudizaciones de asma.

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

Un agente de particular importancia es el tabaco. El tabaco puede desencadenar asma o reagudizar un asma existente. (22): hay evidencia de que la exposición al humo de tabaco (pasivo), tanto en el embarazo como en la primera infancia y edad escolar, aumenta el riesgo de iniciar una enfermedad respiratoria del tracto inferior (23). Se incrementa el riesgo hasta un 37% a los 6 años y hasta un 13% después (24). En esta línea, Cantani y Micera al estudiar 289 niños atópicos encuentran asociación estadísticamente significativa entre tabaquismo pasivo y desarrollo de asma. (25). Otros estudios confirman la evidencia de asociación entre tabaquismo y asma (26).

Asma y contaminación atmosférica

Respecto a otros contaminantes como es la contaminación atmosférica (27), no se ha podido establecer una relación causal entre exposición e inicio del asma.

- ✓ SO₂ (Dióxido de azufre)- derivado de la combustión de carburantes- es un contaminante exterior que se combina con el agua atmosférica dando lugar a ácido sulfúrico responsable de la lluvia ácida, se asocia con reagudizaciones de asma especialmente en la realización de ejercicio físico en un ambiente contaminado.
- ✓ NO₂ (Dióxido de Nitrógeno) es un contaminante del interior del domicilio (gas para cocinar), siendo el que con más frecuencia se relaciona con la aparición de hiperreactividad bronquial. Entre sus efectos, además de potenciar la sensibilidad a alérgenos, empeora la función respiratoria y aumenta la frecuencia de hospitalizaciones (28) por enfermedad respiratoria.

Mención especial merece el trabajo que realizado en Alemania, tras la reunificación, que comparó la prevalencia de asma en niños de 9-11 años en la Alemania oriental (Leipiz, con una alta contaminación por SO₂) y en la occidental (Munich, con contaminación casi inexistente). La prevalencia de asma en ambas zonas fue superponible, lo que permitió concluir que la contaminación por SO₂ no se asociaba con un riesgo aumentado de padecer asma bronquial.

Existen otros desencadenantes del asma que están producidos por vertidos de otras substancias en el medio ambiente. Por ejemplo las epidemias producidas por vertidos de granos de ricino (castor bean) (29). En Barcelona se han documentado sucesivos

brotes de asma en la ciudad de Barcelona consecutivos a la liberación de polvo de grano de soja en el puerto: desde 1981 a 1987 se contabilizaron hasta 26 brotes. En el primer estudio se contabilizaron 688 pacientes asmáticos, el 8% precisó intubación y hubo 20 muertes (30).

Infección y asma

El padecer infecciones repetidas en etapas precoces de la vida, así como la exposición a subproductos bacterianos pueden ejercer un efecto protector de la atopía y del asma. Es lo que se conoce como “Hipótesis de la higiene” (31).

Según la teoría de la higiene se cree que el modo de vida occidental evita la exposición a edad temprana a agentes microbiológicos. La no exposición desempeña un papel en el balance de las respuestas del sistema inmunitario, a consecuencia de lo cual se produce una desviación de los linfocitos Thelper hacia la vertiente Th2 y por tanto hacia una propensión al desarrollo de enfermedades alérgicas (32).

Por otro lado el VRS (virus respiratorio sincitial) se asocia, no solo con sibilancias recurrentes, sino también con el asma bronquial sobre todo en presencia de atopía. De hecho en estudios experimentales, el VRS por sí solo induce el desarrollo de hiperrespuesta bronquial y alteraciones histológicas en ratones no sensibilizados previamente con alérgenos – antígenos (MEJIAS). (33). Existe evidencia de que la infección por VRS se asocia a sibilancias recurrentes tras la infección junto con alteraciones funcionales a largo plazo (34). El virus Parainfluenza también puede condicionar la manifestación del fenotipo asmático (35).

También existe una evidencia creciente de que algunas bacterias productoras de neumonías atípicas (*Clamidya* y *Mycoplasma pneumoniae*) contribuyen a la aparición del asma, ya que pueden inducir daño epitelial, y condicionar el inicio de la obstrucción bronquial (36).

4. CLÍNICA

El diagnóstico clínico del asma está basado en una serie de signos y síntomas que en ocasiones son intermitentes. Estas manifestaciones pueden pasar desapercibidas tanto por los mismos pacientes (la alexitimia) como por los facultativos, pudiendo incluso ser confundidos con los signos y síntomas de otras patologías respiratorias. Consecuentemente para un riguroso diagnóstico es importante realizar, como siempre, una minuciosa historia clínica.

SINTOMAS Y SIGNOS DE ASMA BRONQUIAL

-Sibilancias	-Dificultad para conciliar el sueño
-Disnea	-Dolor torácico
-Oppresión torácica	-Expectoración
-Tos (especialmente de noche o a primera hora de la mañana)	

5. VALORACIÓN, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

VALORACIÓN INICIAL/ DIAGNÓSTICO

Exploración física

Historia ocupacional

Medidas de función pulmonar

-espirometría (FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75)

-peak flow (PEF)

-prueba de ejercicio (opcional)

Medición de hiperrespuesta bronquial

Medidas para cuantificar el status alérgico para identificar factores de riesgo (IgE, eosinófilos, pruebas de alergia)

Óxido nítrico exalado

**INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN
BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)**

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

EN FUNCIÓN DE LA OBSTRUCCIÓN

Sin obstrucción al flujo	Con obstrucción al flujo
Síndromes de tos crónica	EPOC
Síndrome de hiperventilación	Bronquiectasias*
Disfunción de cuerdas vocales	Aspiración de cuerpo extraño*
Rinitis	Bronquiolitis obliterante
Reflujo gastroesofágico	Estenosis de la vía aérea
Insuficiencia cardíaca	Cáncer de pulmón*
Fibrosis pulmonar	Sarcoidosis*

*también pueden cursar sin obstrucción al flujo

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ASMA Y EPOC

	ASMA	EPOC
INICIO DE SÍNTOMAS	Infancia (80%)	Edad media
FUMADOR <input checked="" type="radio"/> NO	Possible	Casi siempre
FUMADOR		
PRESENCIA DE	Común	Infrecuente
ALERGIA, RINITIS <input checked="" type="radio"/>		
ECCEMA		
OBSTRUCCIÓN AL	Reversible	No reversible
FLUJO		
DISNEA O SIBILANTES	Común	Infrecuente
NOTURNOS		
VARIABILIDAD	Común	Infrecuente
SINTOMÁTICA		
DURANTE EL DÍA		
ESPECTORACIÓN	Infrecuente	Común
CRÓNICA		

6. APROXIMACIÓN INICIAL

El diagnóstico inicial debería basarse en una cuidadosa valoración inicial y en la medición objetiva de la obstrucción al flujo y su reversibilidad tras la inhalación de broncodilatadores.

- ✓ En general se debe tratar a todos los pacientes con alta probabilidad de asma. Reservar exploraciones complementarias para aquellos pacientes con respuesta dudosa en las pruebas realizadas o que no responden al tratamiento.
- ✓ Los pacientes cuyos síntomas son sospechosos de ser originados por otras entidades (EPOC, etc.) deberían ser estudiados y tratados de acuerdo a la etiología de afección. Reconsiderar este diagnóstico cuando la respuesta al tratamiento sea insuficiente.

Características clínicas que incrementan la probabilidad de asma	Características clínicas que disminuyen la probabilidad de asma
Más de uno de los siguientes síntomas:	Inestabilidad cefálica, hormigueo, mareo
Los síntomas empeoran de madrugada	
Síntomas desencadenados por el ejercicio, la exposición alérgica o por el aire frío	
Síntomas desencadenados por aspirina o betabloqueantes	
Historia personal de atopía	Expectoración habitual sin sibilancias
Historia familiar de asma o atopía	Auscultación pulmonar normal cuando hay sintomatología
Sibilantes en la auscultación	Únicamente síntomas tras los catarros
Descenso de FEV1 o PEF no explicable por otra causa	Patología cardíaca derecha
Eosinofilia periférica no explicable por otra causa	

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

Exploraciones complementarias

PRUEBA	METODOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS DE LA MEDICIÓN	COMENTARIOS
Espirometría	<p>Ampliamente disponible.</p> <p>Permite la demostración de obstrucción al flujo.</p> <p>FEV1 en gran medida independiente del esfuerzo.</p> <p>Menos aplicable en la exacerbación aguda.</p> <p>Sólo evalúa un aspecto de la enfermedad.</p>	<p>Rangos normales. Robusta ampliamente disponible.</p> <p>Rápida de realizar.</p>	<p>Buena para evaluar y la reversibilidad a corto y largo plazo en pacientes con obstrucción al flujo.</p> <p>Incremento de más de 200ml altamente sugestivo de asma.</p> <p>Menos efectivo en sujetos con valores normales.</p> <p>Se recomienda que sea efectuada por personal entrenado.</p>
Peak flow	<p>Ampliamente disponible y simple.</p> <p>Aplicable en gran variedad de circunstancias, incluyendo el asma exacerbado.</p> <p>PEF dependiente del esfuerzo y menos repetible que la espirometría.</p> <p>Sólo evalúa un aspecto del estado de la enfermedad</p>	<p>Rangos de la normalidad muy amplios. No abarca la diversidad étnica.</p> <p>Cambios en el PEF más relevantes que el valor absoluto.</p> <p>Incremento de más de 60ml/min muy sugestivo de reversibilidad.</p>	<p>Útil para medir reversibilidad a corto y largo plazo en sujetos con obstrucción al flujo preexistente.</p> <p>Menos efectivo en sujetos con valores normales.</p> <p>Poca info. del uso de la variabilidad del PEF como exponente de la respuesta al tto.</p>

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

Óxido nítrico exalado (ONE)	Reproducible en casi todos los adultos. Resultados inmediatos. Buena relación con la inflamación eosinofílica (independiente de sexo, edad, atopia y corticoesteroides inhalados). No hay correlación entre fumadores. Resultados relacionados con comorbilidades.	Rango normal ppb de aire exalado de 50mL/seg. >50ppb es altamente predictivo de inflamación eosinofílica de la vía aérea. <25ppb es altamente predictivo de ausencia de inflamación eosinofílica de la vía aérea.	<25	No ha sido estudiado en el manejo de los pacientes con asma de difícil control. Un resultado de >50 ppb es predictivo de una respuesta positiva a corticoesteroides. El uso de ONE para monitorizar el tratamiento corticoesteroideo ha demostrado una reducción del 25% de las exacerbaciones con un 40% menos de uso de corticoesteroides. <25ppb podría indicar la posibilidad de disminuir el tto. esteroideo de forma segura. Poca experiencia en el uso de la técnica.
Hiperrespuesta bronquial	Accesible en HUVH. Manitol inhalado es sensible a los cambios. Menos “efecto techo”. No aplicable en asma severo o en las exacerbaciones (necesario FEV1 basal >70%).	Respuesta positiva cuando el paciente experimenta: -caída del FEV1 del 15% respecto a FEV1 basal. -caída del FEV1 del 10% entre dosis administradas.	Sin amplia experiencia de uso para monitorización de la enfermedad y respuesta al tto. Evidencia moderada respecto a disminución de exacerbaciones y mejoría de la patología tras su uso para la monitorización.	

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

IgE y pruebas de provocación	Debe solicitarse en forma de analítica de sanguínea.	Niveles significativos de Ac IgE específicos frente a alérgenos comunes, junto con una historia sugestivo de asma alérgico.	Todos los asmáticos exacerbados deberían clasificarse en asma alérgica extrínseca y asma no alérgica.
		La respuesta es valorada en un rango de 0 a 6.	
		Grado 0: <0,35 U	
		Grado 1: 0,35-0,7 U	
		Grado 2: 0,7-3,5 U	
		Grado 3: 3,5-17,5 U	
		Grado 4: 17,5-52,5 U	
		Grado 5: 52,5-100 U	
		Grado 6: >100 U*	

*las unidades son arbitrariamente relacionadas con cifras totales de IgE de la población de referencia internacional.

Valoración del control del asma

Tradicionalmente el objetivo del tratamiento del asma ha sido tratar y reducir los síntomas ocasionados por el asma. Sin embargo, la finalidad del tratamiento del asma tal como se propone en la actualidad, debería ser conseguir y mantener el control clínico del asma. Tenemos a nuestro alcance una serie de herramientas como el “Cuestionario de control de asma de la doctora Juniper” (ACQ) (37) o el “Test de control del asma” (ACT), (38) .La mayoría de los pacientes pueden conseguir este objetivo con un tratamiento adecuado y con el desarrollo de una buena relación paciente-entorno y paciente-facultativo.

**INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN
BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)**

Niveles de control de asma (38)

Características	Controlado	Parcialmente controlado	No controlado
Síntomas diurnos	No (<2/ semana)	>2/semana	3 o más
Limitación de actividades	No	Alguno	características del asma parcialmente
Síntomas nocturnos/despertares	No	Alguno	controlado presente en alguna
Necesidad de tratamiento de rescate	No (<2/ semana)	>2/semana	semana
Función pulmonar (PEF o FEV1)	Normal	<80% del predicho o del mejor valor personal	
Exacerbaciones	No	>1/año	Uno en cualquier semana

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

7. TRATAMIENTO DEL ASMA (38)

	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5
	Educación asmática				
	Medidas no farmacológicas				
Alivio sintomático	Beta agonistas de acción corta a demanda				
	Ninguno	Seleccionar Uno	Seleccionar uno	Añadir uno o más	Añadir uno o ambos
		ICS a dosis baja (200-800mcg/día)	ICS a dosis baja (200-800mcg/día)	ICS a dosis alta (hasta 2000 mcg/día) + LABA	ICS a dosis alta (hasta 2000 mcg/día) + LABA + LABA
Opciones de tratamiento		O ICS a dosis mediana (200-800mcg/día) + LABA	+ Antagonista de receptor de leucotrienos	+ Glucocorticoide oral (dosis más baja)	
		O ICS a dosis mediana (200-800mcg/día) + antagonista receptor leucotrienos	+ teofilina	+ Antagonista de receptor de leucotrienos	
		O ICS a dosis baja (200-		+ teofilina	

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

			800mcg/día) + teofilina		
					Considerar tratamiento anti-IgE

ICS: corticoesteroide inhalado; LABA: beta 2 de acción larga

Escalón 1

Un beta agonista de acción corta debería ser prescrito a todos los pacientes asmáticos como medida de rescate inmediata. Un buen control del asma debería asociarse al no uso o al mínimo uso de un agonista de acción corta. El hecho de tener que utilizar dos cartuchos de este fármaco al mes o la necesidad de tener que administrarse entre 10 y 12 puffs diarios es un marcador de mal control.

Escalón 2

Los corticoesteroides inhalados son los mejores fármacos para prevenir el asma en los adultos. Deberían ser considerados para todos los pacientes con las siguientes características:

- ✓ con una exacerbación en los dos últimos años
- ✓ uso de beta agonistas de acción corta más de tres veces por semana
- ✓ con sintomatología durante 3 días a la semana o más
- ✓ con despertares nocturnos durante una semana

El mejor consejo desde el punto de vista económico consistiría en pautar el corticoesteroide inhalado más barato para el tratamiento del asma en los adultos. La mayoría de adultos deberían comenzar con una dosis de 400mcg de beclometasona o un equivalente al día.

Los corticoesteroides se deberían prescribir cada 12 horas, salvo la ciclesonida que se administra una vez al día.

La ciclesonida se asocia a menos efectos adversos (candidiasis oral y disfonía) pero es más costosa que los corticoesteroides genéricos, como la beclometasona, por lo que debería reservarse para aquellos pacientes con efectos secundarios.

La monoterapia con antagonistas de los receptores de leucotrienos estaría indicado en aquellos pacientes con efectos adversos y mala tolerancia a los corticoesteroides inhalados, y en aquellos pacientes con rinitis alérgica asociada o asma inducida por el ejercicio.

Escalón 3

El primer paso a la hora de reforzar el tratamiento en aquellos pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con corticoesteroides a dosis medianas (400mcg al día o menos), es añadir un beta agonista de acción larga (LABA), que es más efectivo que otras opciones como la adición de antagonistas de receptores de leucotrienos o las teofilinas y también se correlaciona con menos efectos adversos. Debe tenerse muy en cuenta, que la prescripción de beta agonistas de acción larga no asociados a corticoesteroides inhalados, en el tratamiento del asma en adultos, está relacionado con un incremento de muertes por asma. Por este motivo los LABA deben ser prescritos únicamente en asociación con corticoesteroides y preferiblemente en un inhalador combinado, para garantizar que el LABA no se utilice sin el corticoesteroide acompañante.

Hay dos estrategias para utilizar la combinación ICS/LABA:

- ✓ Dosis fija ICS/LABA más un beta agonista de acción corta de rescate. Beclometasona/formoterol, budesonida/formoterol o fluticasona/salmeterol, que deben prescribirse dos veces al día, más el mencionado beta agonista de acción corta de rescate.
- ✓ Budesonida/formoterol como tratamiento de base y de rescate. La dosis habitual de corticoesteroide de mantenimiento es de 200-400mcg al día. Los pacientes que requieran más de una dosis adicional al día de esta combinación deberían ser reevaluados.

En el caso de que el control del asma fuera subóptimo tras la adición de un LABA, las estrategias alternativas incluirían:

- ✓ Aumentar la dosis de corticoesteroides a 800mcg/día.
- ✓ Discontinuar el LABA y añadir un antagonista de receptor de leucotrienos o una teofilina.

Escalón 4

En el caso de que no se logre un adecuado control del asma en el paso 3, debería reevaluarse al paciente y deberían probarse las siguientes estrategias:

- ✓ Aumentar la dosis de corticoesteroide hasta 400-800 mcg/día (budesonida)
- ✓ Prescribir un antagonista de receptor de leucotrienos
- ✓ Prescribir teofilina

Escalón 5

Aumentar la dosis de corticoesteroides a 800-1600 mcg/día (budesonida)

Los pacientes bajo tratamiento glucocorticoide durante largas temporadas serán susceptibles de sufrir sus efectos secundarios.

El omalizumab podrá ser de gran ayuda para algunos pacientes con asma alérgico cuya sintomatología no esté controlada tras el paso 5. Es necesaria la remisión a un especialista para el manejo de estos pacientes.

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

Control de las exacerbaciones asmáticas (40)

	Asma moderado	Asma severo	Asma de riesgo vital
Peak flow	>50-75% del mejor registro o del predicho	>33-50% del mejor registro o del predicho	<33% del registro o del predicho
Saturación oxígeno	>92%	>92%	<92%
Frecuencia respiratoria	<25/min	>25/min	Bradipnea, hipofonesis, cianosis, esfuerzo respiratorio pobre
Frecuencia cardíaca	<110 latidos/min	>110 latidos/min	Arritmia
Speech	Completar una frase en una respiración	No se puede completar una frase en una respiración	
Nivel de conciencia			Agotamiento, nivel de conciencia disminuido
	Sin características de asma severo o de riesgo vital	Sin características de asma de riesgo vital	
Lugar de tratamiento	En casa, solicitar recomendaciones de manejo	Considerar ingreso hospitalario	Ingreso hospitalario inmediato

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

Control de las exacerbaciones asmáticas en atención primaria (39)

Asma moderado	Asma agudo severo	Asma de riesgo vital
	Oxígeno para mantener Saturación en torno a 94-98% si está disponible.	Oxígeno para mantener Saturación en torno a 94-98% si está disponible.
Beta agonistas	Beta agonistas	Beta agonistas + ipratropio
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mediante espaciador (iniciar con 4 puffs, después repetir 2 puffs cada 2 minutos hasta un máximo de 10 puffs) ✓ Oxígeno impulsado por nebulizador (5mg de salbutamol o 10mg de terbutalina) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mediante espaciador (iniciar con 4 puffs, después repetir 2 puffs cada 2 minutos hasta un máximo de 10 puffs) ✓ Oxígeno impulsado por nebulizador (salbutamol 5mg o terbutalina 10mg) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mediante espaciador (iniciar con 4 puffs, después repetir 2 puffs cada 2 minutos hasta un máximo de 10 puffs) ✓ Oxígeno impulsado por nebulizador (salbutamol 5mg o terbutalina 10mg) y ipratropio 500mcg
Prednisolona 40-50mg al día Continuar o aumentar tratamiento	Prednisolona 40-50 mg o hidrocortisona 100mg ev. Si no hay respuesta: ingreso	Prednisolona 40-50 mg o hidrocortisona 100mg ev.
Remitir al hospital si...	Cuando se decide remitir el paciente al hospital...	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Síntomas de riesgo vital ✓ Características de asma severo después del tratamiento inicial ✓ Previo episodio de asma de riesgo vital 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Permanecer con el paciente hasta que llegue la ambulancia. ✓ Beta agonistas nebulizados durante el viaje en ambulancia. 	

Manejo del asma en el servicio de urgencias (39)

Primeros 5 minutos...

- ✓ Asma moderado: beta agonistas vía espaciador (iniciar con 4 puffs, después repetir 2 puffs cada 2 minutos hasta un máximo de 10 puffs).
- ✓ Asma agudo severo: Oxígeno impulsado por nebulizador (salbutamol 5mg o terbutalina 10mg).
- ✓ Asma de riesgo vital: Obtener valoración por servicio de UCI

Entre 15 y 20 minutos...

- ✓ Asma moderado:
 - Estabilidad clínica y PEF >75%: observación durante 60 minutos.
 - Estabilidad clínica y PEF <75%: repetir nebulizado de salbutamol 5mg y prednisolona 40mg vía oral.
- ✓ Asma agudo severo:
 - Sin criterios de riesgo vital pero PEF 50-75%: repetir nebulizado de salbutamol 5mg y prednisolona 40mg vía oral.
 - Criterios de riesgo vital o PEF <50%: repetir nebulizado de salbutamol 5mg y prednisolona 40mg vía oral.
- ✓ Asma de riesgo vital:
 - Oxígeno para mantener niveles de 94-98%.
 - Oxígeno impulsado por nebulizador (salbutamol 5mg o terbutalina 10mg), ipratropio 500mcg
 - Prednisolona 40mg vía oral o hidrocortisona 100mg ev.
 - Realizar gasometría arterial.

A los 60 minutos...

- ✓ Asma moderado:
 - Paciente recuperándose y PEF >75%: observación 60 minutos más.
 - Sin características de asma severo y PEF 50-75%: monitorizar saturación y frecuencia cardíaca.
- ✓ Asma agudo severo:
 - Signos de asma severo o PEF <50%: monitorizar saturación y frecuencia cardíaca.

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

✓ Asma de riesgo vital:

- Repetir oxígeno impulsado por nebulizador (salbutamol 5mg o terbutalina 10mg) cada 15 minutos.
- Considerar sulfato de magnesio 2gr endovenosos durante 20 minutos.
- Corregir fluidoterapia y electrolitos.
- Realizar radiografía de tórax.
- Repetir gasometría arterial.

A los 120 minutos...

✓ Asma moderado:

- Paciente estable y PEF <50%: alta.

✓ Asma agudo severo:

- Características de asma grave o PEF <50%: ingreso.

✓ Asma de riesgo vital:

- Ingreso.

Manejo en la sala de hospitalización (40)

✓ Tratamiento inmediato

- Oxígeno para mantener saturaciones entre 94-98%.
- Oxígeno impulsado por nebulizador (salbutamol 5mg o terbutalina 10mg) y ipratropio 500mcg.
- Prednisolona 40-50mg vo o hidrocortisona 100mg ev.
- Evitar sedantes.
- Radiografía de tórax si se sospecha neumotórax o consolidación o si el paciente requiere ventilación mecánica.
- Si características de riesgo vital: valoración por servicio de UCI, considerar sulfato de magnesio 2gr en 20 minutos y administrar salbutamol nebulizado cada 15-30 minutos.

✓ Tratamiento subsiguiente, si el paciente sigue mejorando, continuar:

- Oxígeno para mantener saturaciones entre 94-98%.
- Prednisolona 40-50 mg al día vo o hidrocortisona 100mg ev cada 6 horas.
- Salbutamol 5mg + ipratropio 500 mcg nebulizado cada 6 horas.

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

- ✓ Tratamiento subsiguiente, si el paciente no mejora tras 15-30 minutos:
 - Continuar con oxígeno y corticoides
 - Administrar salbutamol nebulizado 5mg cada 15-30 minutos.
 - Continuar con ipratropio nebulizado 500mcg cada 6 horas.
- ✓ Tratamiento subsiguiente, si el paciente sigue sin mejorar:
 - Revaloración por el servicio de UCI.
 - Valorar sulfato de magnesio 2gr en 20 minutos.
 - Valorar el uso de teofilina ev o salbutamol ev o ventilación mecánica.

Monitorización

- ✓ Peak flow 15-20 minutos tras inicio de tratamiento:
 - Al menos 4 veces al día durante su estancia hospitalaria.
 - Antes y después de dar salbutamol.
- ✓ Pulsioximetría: mantener saturaciones entre 94-98%.
- ✓ Gasometría arterial: repetir a la hora tras inicio de tratamiento si:
 - Sat inicial inferior al 92%.
 - PaCO₂ inicial normal o elevada.
 - Deterioro del paciente.
- ✓ Remitir a UCI acompañado por facultativo preparado para intubar si:
 - Deterioro del Peak flow, o exacerbación de hipoxia e hipercapnia.
 - Alteración del nivel de conciencia.
 - Aumento del esfuerzo respiratorio o parada respiratoria.

Criterio de alta (39)

Cuando los pacientes son dados de alta deberían:

- ✓ Ser conocedores de la medicación que se prescribirá al menos durante las siguientes 12-24 horas y se debería suspender toda la medicación innecesaria.
- ✓ Conocer cómo realizar correctamente la técnica de inhalación con los dispositivos prescritos.

- ✓ Tener un PEF de al menos el 75% de su mejor marca o del predicho según talla y una variabilidad nocturna de menos del 25%.
- ✓ Poseer un medidor de PEF y un manual dónde anotar los resultados y en dónde esté claramente expuesto el plan a seguir.

Todos los pacientes que acudan al hospital en contexto de exacerbación asmática deberían:

- ✓ Tener una cita de control con su médico de cabecera en un periodo de dos días de labor como máximo.
- ✓ Tener una cita de control con un especialista en neumología en 4 semanas.

9. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS

Al estudiar la naturaleza de las agudizaciones asmáticas, la investigación epidemiológica puede proporcionar una base racional para la adopción de medidas que pueden impedir episodios posteriores. Es por ello por lo que cuanto más amplio sea el conocimiento del por qué y el cómo de este problema de salud, más adecuadas podrían ser las medidas que puedan diseñarse.

En los últimos años numerosos estudios han analizado los factores de riesgo y las características clínicas del asma, pudiendo determinarse con gran exactitud la actitud terapéutica en función de las características de cada paciente. Se ha podido objetivar que seguir las recomendaciones de las GINA en el tratamiento de las crisis de ARV se asocia a un descenso de la morbilidad y mortalidad del asma según los datos obtenidos por Rodriguez Trigo et al (41) en su estudio de 145 pacientes, hallazgos que son coherentes con los obtenidos por Molfino et al (42), quienes en su reducido grupo de 12 pacientes evidenciaron que un programa de seguimiento estrecho se asociaba a una mayor supervivencia en relación a las exacerbaciones asmáticas.

En relación a los hallazgos realizados por el grupo anterior, Abramson et al observaron un 70% de reducción del riesgo de fallecimiento cuando el seguimiento de los pacientes se incluían planes de acción por escrito para el control de los síntomas del asma (43).

FINALIDAD

Conocer nuevamente la tasa de agudizaciones asmáticas en una población determinada así como sus características clínicas puede contribuir a acotar con mayor precisión los factores desencadenantes sobre los que incidir así como a ajustar mejor los tratamientos a instaurar. Así mismo haber estudiado las mismas características clínicas además de los tratamientos de base de los pacientes y los tratamientos administrados durante la exacerbación y alta en una misma población, con un intervalo de 6 años puede ayudarnos a comprender la aplicabilidad y a realizar una monitorización real del uso del tratamiento en nuestra sociedad. Muy en concreto se sabe que el uso confirmado de esteroides inhalados se asocia con una reducción de la mortalidad por asma como reflejaron los estudios realizados por Suissa et al. (44) y Campbell et al. (45). Siendo este un reflejo de la importancia de efectuar el tratamiento recomendado por las guías internacionales, nos proponemos estudiar las características clínicas de las agudizaciones acaecidas en el área del HUVH y atendidas en el servicio de urgencias de Hospital, con el fin de establecer una comparación entre las conductas mostradas por los pacientes en 2005 y 2011. Los resultados obtenidos podrán ser un reflejo de la implementación de las recomendaciones internacionales y nacionales en nuestro medio.

II. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El asma es una enfermedad crónica frecuente y un problema socio-sanitario creciente, que en la actualidad afecta a más de 300 millones de personas en el mundo y de la que se espera un crecimiento de más de 100 millones en los próximos 15-20 años, principalmente en niños (38). A la vista de los datos sobre la prevalencia, morbilidad, mortalidad y carga económica asociados, existe unanimidad en que la dimensión del problema del asma ha aumentado a pesar de los avances acaecidos, y el pulso entre el desarrollo científico y el comportamiento de la enfermedad continua.

Las exacerbaciones asmáticas constituyen además de un importante desconfort para el paciente, un peligro vital para el individuo asmático, una fuerte carga asistencial y económica para el sistema de salud. La agudización asmática es un reflejo del estado de control del paciente asmático en un sistema sanitario determinado. En efecto, el tener que acudir a urgencias es una demostración de la falta de control de la enfermedad y de la incapacidad del sistema para que el individuo asmático tenga que acudir a urgencias hospitalarias y/o domiciliarias.

Nuestro grupo ha investigado la tasa de frequentación y las características clínicas de los pacientes asmáticos que acudieron a los servicios de urgencias hospitalarios y domiciliarios de la ciudad de Barcelona desde Noviembre del año 2001 a Marzo del 2002 (ASMAB I) (46); en los meses del mismo año 2003 (ASMAB II) (47).

El objetivo principal de la investigación actual ha sido comprobar nuevamente al cabo de 2 y de 8 años del último estudio, la tasa de AA atendidas en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Vall D'Hebron, y la tasa de AA atendidas por el servicio de Emergencias Médicas (SEM) en el domicilio de los pacientes del Área de atención del Hospital. Los resultados se correlacionan con los obtenidos en los estudios realizados en el ASMAB I y ASMAB II. Al mismo tiempo se han investigado las características clínicas de los pacientes que han presentado un episodio de AA, analizando entre otras la gravedad de la descompensación acaecida, los factores desencadenantes, el tratamiento de base, el tratamiento en las 8-12 horas previas al ingreso en urgencias así como el tratamiento al alta del Hospital.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de dos estudios prospectivos diseñados para identificar todos los episodios de AA en pacientes asmáticos de 16 años a 70 años que fueron atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Vall D'Hebron, en el año 2005 y en el 2011. A partir del listado diario de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital, mediante la revisión de las historias clínicas de cada episodio atendido en urgencias y una entrevista telefónica con el paciente.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA CONSIDERAR LA IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN LA AGUDIZACIÓN ASMÁTICA.

Se identificaron por los 2 médicos encargados de los estudios (T.G e I.O) todos los episodios de AA que tuvieron lugar en pacientes empadronados en el área de referencia del Hospital, así como por el SEM en el propio domicilio de los pacientes. Sólo si el paciente reingresaba antes de transcurridos 15 días desde el alta de urgencias se consideraba recaída, sin embargo si reingresaba después, se contaba como un nuevo episodio. Se revisaron las hojas de recogida de datos del servicio de urgencias que presentaban alguno de los siguientes diagnósticos: asma bronquial, broncoespasmo, hiperrespuesta bronquial, bronquitis asmática, bronquitis espástica, sibilantes, estado asmático, crisis asmática, ataque asmático agudo o grave y agudización grave del asma. Se aceptó el diagnóstico de asma si el paciente, además del diagnóstico de asma efectuado en el servicio de urgencias, cumplía los criterios clínicos establecidos por la Global Initiative for Asthma (GINA): historia de episodios de disnea, sibilantes y opresión torácica, así como variabilidad de estos síntomas: una historia familiar compatible y atopía favoreció el diagnóstico (**38**).

3. POBLACIÓN A ESTUDIO

Según el censo de la ciudad de Barcelona, en el año 2005 había un total de 453.196 habitantes en el área de referencia del Hospital Universitario Vall d'Hebron. La población menor de 16 años representaba el 10,9%. Por tanto la población mayor de 16 años de referencia en este estudio se cifra en 366.113 individuos.[www.bcn.es/estadística/] (48).

En el año 2011 según el censo de la ciudad de Barcelona, había un total de 404.972 habitantes en el área del Hospital, cuya población menor de 16 años representaba el 12,3%. Por tanto la población de referencia mayor de 16 años en este año 2011 se cifró en 355.160 habitantes.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LAS AGUDIZACIONES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL VALL D'HEBRON.

Los datos se recogieron en hojas protocolizadas ad hoc en dónde constaban los datos personales de cada paciente, la fecha y el lugar donde comenzó la AA y si el inicio de esta había sido súbito (<1 hora) o agudo (1-3 horas). Así mismo también se recogió el posible factor desencadenante (catarro de vías altas, alergia, fiebre, ejercicio, estrés, irritantes, fármacos...). Se interrogó sobre los síntomas y signos iniciales tales como disnea, tos, expectoración, sibilantes, opresión torácica, rinorrea, estornudos, artromialgias... Se preguntó sobre el tratamiento de base y el tratamiento recibido las 8-12 horas previas a acudir al servicio de urgencias. La gravedad del AA se determinó siguiendo los criterios adoptados por el informe de la GINA de 2002 (frecuencia respiratoria, gasometría, saturación arterial de oxígeno y el pico de flujo espiratorio). Si los diferentes parámetros evaluados no eran concordantes, el episodio se clasificó según el parámetro que indica la mayor gravedad. El episodio se consideró casi fatal cuando se daba al menos uno de los siguientes criterios: a) paro respiratorio, b) ventilación mecánica, c) presión arterial de anhídrido carbónico superior a 50 mmHg. Se registró el número de pacientes que fueron hospitalizados, aquellos en los que el destino del paciente era una sala de hospitalización del Hospital Universitario Vall d'Hebron o bien en el Hospital de segundo nivel San Rafael donde diariamente se remiten pacientes desde el servicio de urgencias del Hospital Vall d'Hebron.

5. READIMISIONES EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL VALL D'HEBRON A LOS 15 DÍAS TRAS EL ALTA.

En la revisión de las historias clínicas tras el alta, se identificó el número de readmisiones que se habían producido en los siguientes 15 días tras el alta hospitalaria.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La tasa se frequentación se calculó según la siguiente fórmula: Tasa= nº de episodios $\times 10^5$ \times nº de habitantes \times (nº de días). Los resultados se describen mediante medias, desviación estándar y porcentajes. Las comparaciones entre grupos se efectuaron mediante el test de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas. El análisis se realizó con el paquete estadístico de Excell para Windows.

IV. RESULTADOS

1. TASA DE AGUDIZACIONES ASMÁTICAS ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL VALL D'HEBRON.

En 2005 durante los 365 días en los que duró el estudio se identificaron un total de 219 AA en el servicio de urgencias del Hospital Vall D'Hebron. Teniendo en cuenta que la población mayor de 14 años (11,8 % de la población de Barcelona en 2005) bajo el área de influencia de este centro en 2005 era de 363 113 personas, la tasa de incidencia fue de $0,165 \text{ AA}/10^5 \text{ habitantes/día}$.

La tasa de incidencia durante el mismo periodo, 365 días, en 2011 ha sido de $0,169 \text{ AA}/10^5 \text{ habitantes/día}$. Por lo tanto se puede concluir que no hubo diferencias significativas entre 2004 y 2011.

ESTUDIO EN 2005	ESTUDIO EN 2011
Población >14 años AA	Población >14 años AA
363 113 habitantes 219	355 160 habitantes 220
$0,165 \text{ AA}/100\ 000 \text{ hab/día}$	$0,169 \text{ AA}/100\ 000 \text{ hab/día}$
$2,7 \text{ AA}/100\ 000 \text{ pacientes asmáticos/día}$	$2,6 \text{ AA}/100\ 000 \text{ pacientes asmáticos/día}$

Tabla 1. Tasa de agudizaciones asmáticas (AA) atendidas en los servicios de urgencias del Hospital Vall D'Hebron. Teniendo en cuenta que el 6,5% de la población son asmáticos, habría 23 060 y 23 091 pacientes asmáticos en 2005 y 2011 respectivamente.

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

En la figura 1 se muestra el número de AA por meses, durante los años 2005 y 2011, observándose una disminución progresiva de las agudizaciones desde Junio a Agosto.

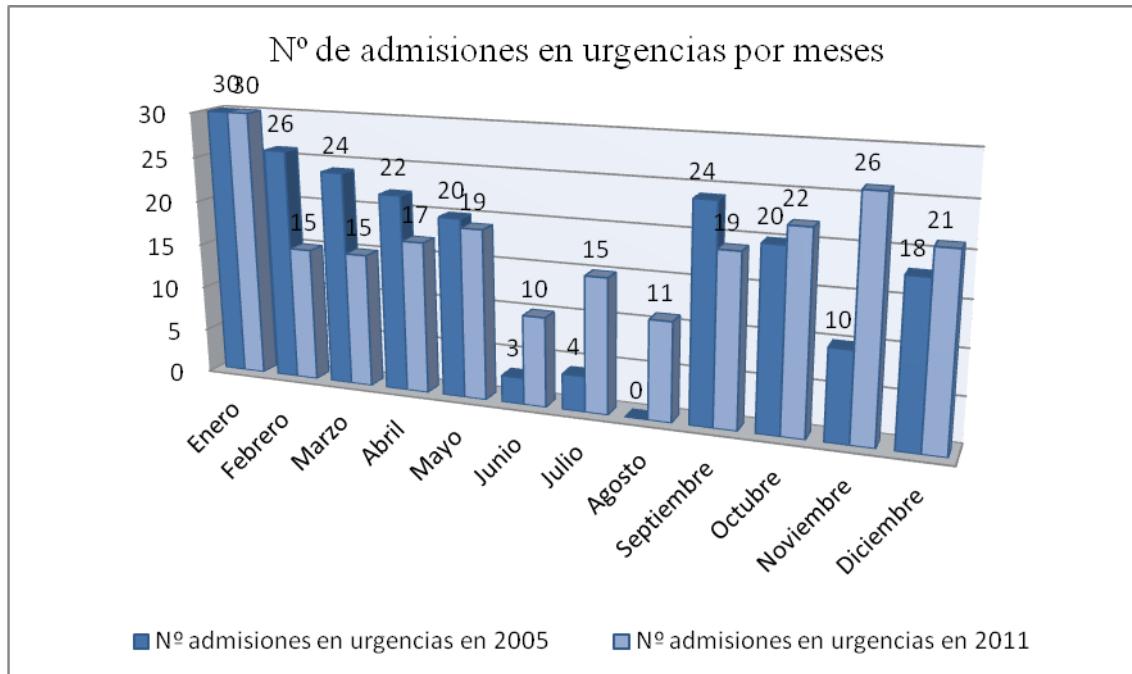


Figura 1. Número de agudizaciones asmáticas (AA) atendidas durante el año 2005 y 2011.

2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ASMÁTICOS ATENDIDOS EN 2005 Y 2011.

De los 219 pacientes asmáticos atendidos en el Hospital Vall D'Hebron desde Enero a Diciembre de 2005, 149 (68%) eran mujeres. De ellos el 62% eran pacientes menores de 45 años. Los mismos datos habían sido analizados en la misma población en 2011, identificándose un total de 220 AA, de los cuales 149/219 (68%) correspondían a mujeres.

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

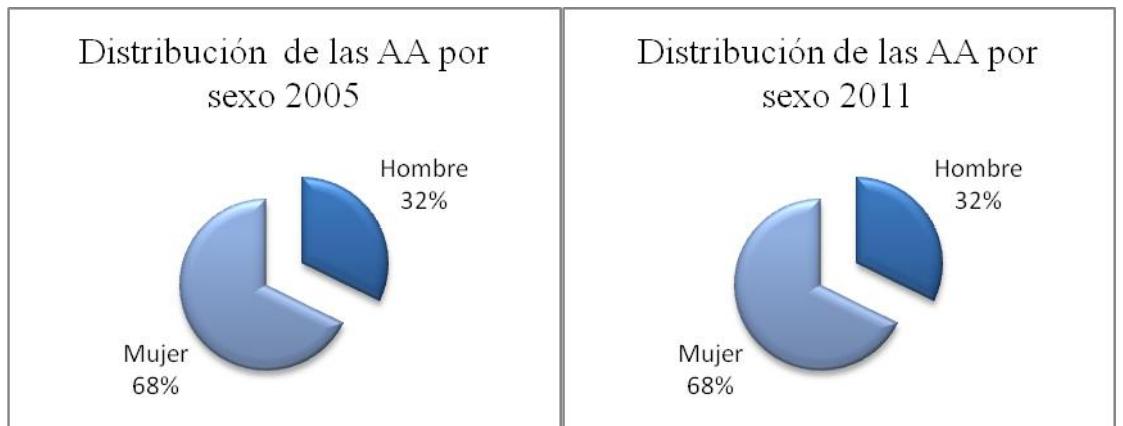


Figura 2. Distribución por sexo de las AA atendidas en urgencias del Hospital Vall D' Hebron desde en 2005 y 2011.

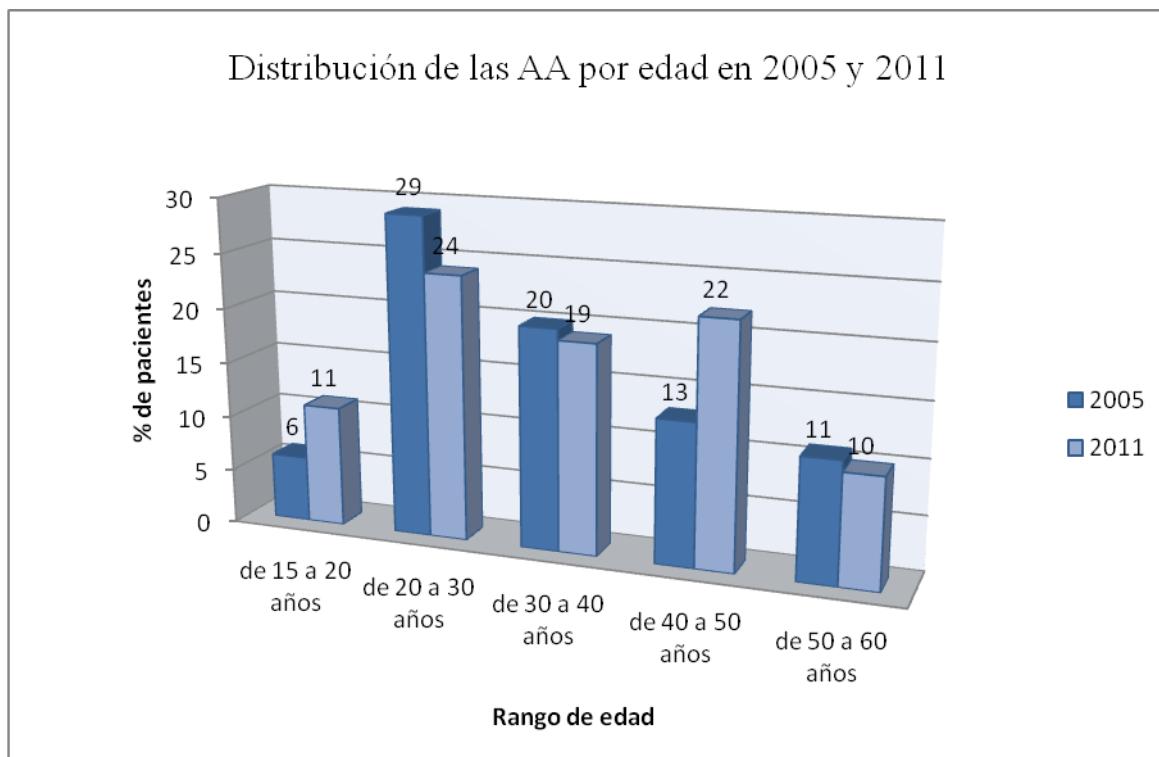


Figura 3. Distribución por edad de las AA atendidas en urgencias en 2005 y 2011 en pacientes entre 14 y 70años

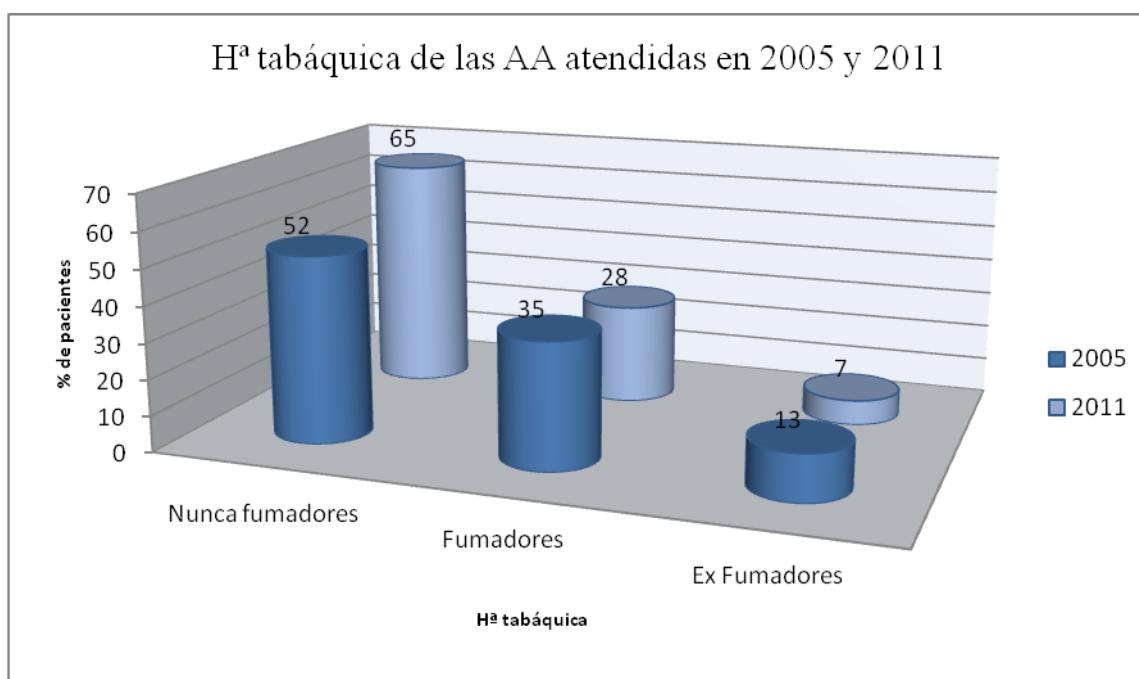


Figura 4. Historia tabáquica de las AA atendidas en 2005 y 2011.

De los 219 pacientes asmáticos atendidos en el Hospital Vall D'Hebron desde Enero a Diciembre de 2005 había un total de 62/219 (30%) fumadores, 115 (57%) no fumadores y 27 (13%) eran exfumadores.

Los mismos datos han fueron analizados en la misma población en 2011, identificándose un total de 220 AA. De estos eran fumadores 61 (28%), 139/220 (63%) eran no fumadores y 15/220 (7%) eran exfumadores.

3. DATOS DE INICIO DE LA AGUDIZACIÓN

La rapidez en la instauración de la agudización en 2005 fue inferior a una hora en 81/219 (38%). El inicio fue agudo (1-3h) en 18/219 (8%) pacientes. En el 25% (53/219) de los pacientes la velocidad de la instauración fue de entre 4-24h. 60 pacientes (29%) refirieron que el episodio se había iniciado de forma lenta >24h.

La rapidez en la instauración de la agudización en 2011 pudo conocerse en 198 de 220 casos y se distribuyó de la siguiente manera: fue súbita (<1h) en 9 pacientes

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

(4%), aguda (1-3h) en 8 pacientes (4%) y en menos de 24h en 38 pacientes (17%). En 143 casos el episodio de inicio de forma progresiva durante un periodo mayor de 24 horas (65%).

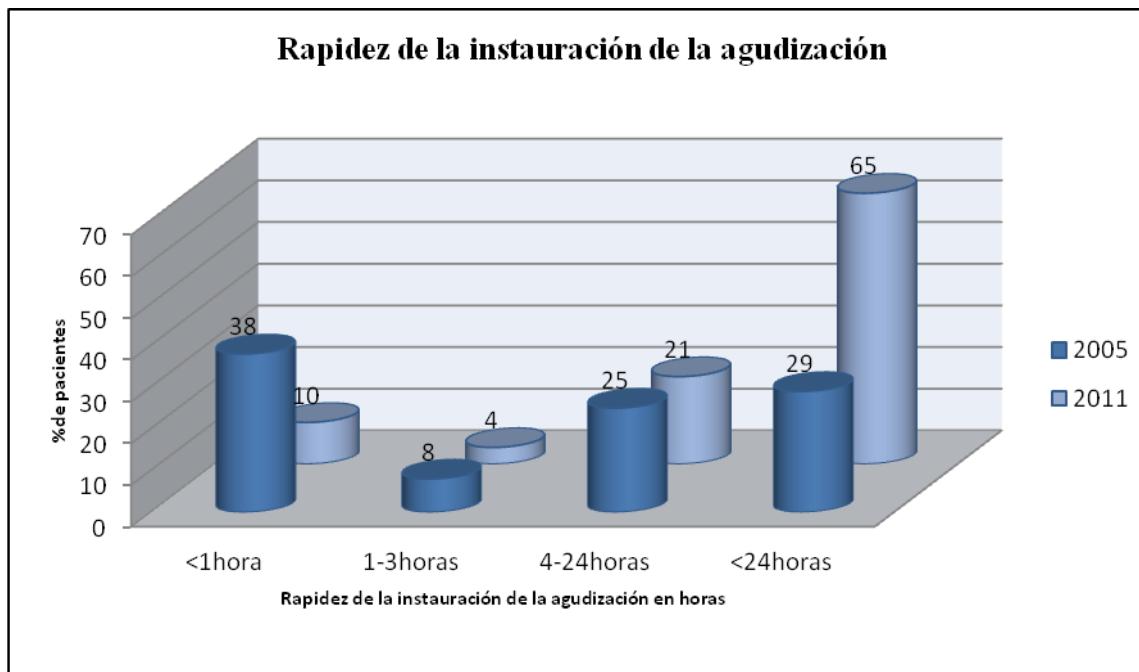


Figura 5. Distribución de la rapidez de la instauración de la agudización en 2005 y 2011.

Respecto al reconocimiento de un factor desencadenante de la AA en 2005, se identificó un catarro nasal con clínica en 104/219 pacientes (47%). 41/219 pacientes (19%) habían explicado tos, expectoración y fiebre. Se relacionó la AA con rinitis y estornudos en 39 pacientes (19%) y con un factor irritante en 19 pacientes (9%). 7/219 (3%) pacientes estaban realizando ejercicio en el momento de presentar la AA. El desencadenante en 19/219 (9%) pacientes fue un acontecimiento estresante y el inicio de un fármaco inmediatamente antes tuvo lugar en 2 pacientes (1%). Ninguna agudización se atribuyó a la interrupción medicación antiasmática horas/días antes. Únicamente en un paciente (0,5%) no se pudo identificar ningún desencadenante.

Los mismos datos fueron analizados en 2011. Refirieron haber presentado un catarro nasal de instauración lenta 107/220 pacientes (49%). Refirieron haber presentado tos, expectoración y fiebre 57/220 pacientes (26%). 9 pacientes explicaban

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

rinitis y estornudos (4%). Identificaron un desencadenante psicológico de tipo familiar, laboral, etc., 3/220 pacientes el 3% y un factor irritante ambiental u ocupacional (aerosoles, amoníaco, humos, vapores, etc.) 3/220 el 3%. 2 de 220 (1%) pacientes estaban realizando ejercicio físico y 3/220 (3%) pacientes habían dejado de realizar su tratamiento con inhaladores días antes. Únicamente un paciente declaró haber iniciado tratamiento con un fármaco (AAS), inmediatamente antes de presentar la AA. En 30 pacientes (14%), no pudo identificarse un factor desencadenante de la AA.

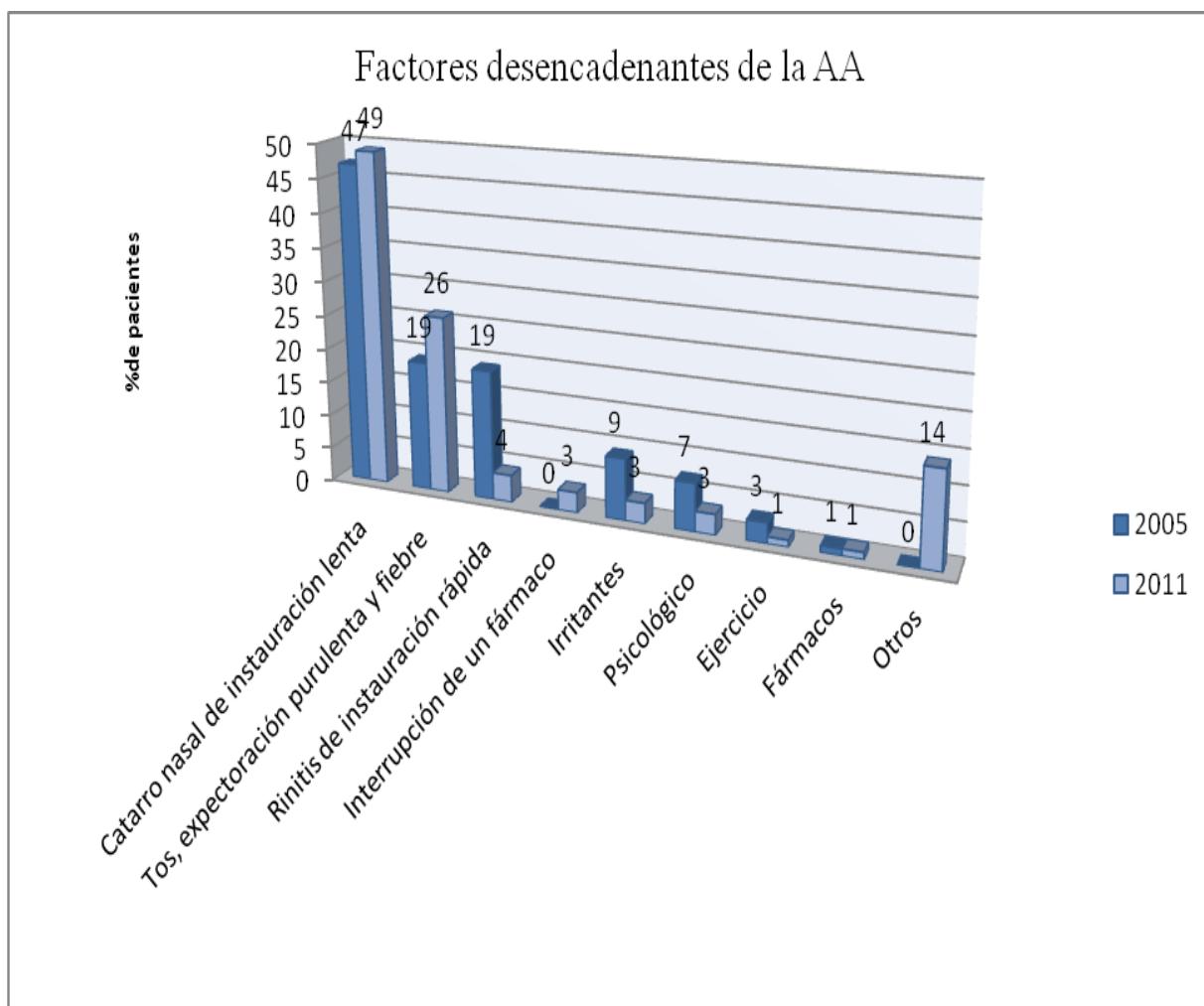


Figura 6. Pacientes que reconocían uno o más de un factor desencadenante previo a la AA (n=190).

5. ATENCIÓN EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Gravedad de la crisis

La gravedad de la crisis pudo determinarse en todos los casos analizados tanto en 2005 como en 2011 teniendo en cuenta la frecuencia cardíaca, pulsioximetría, frecuencia respiratoria y pico de flujo espiratorio. En 2005 el 41% (65/219) de las exacerbaciones fueron de grado leve frente al 55% (120/220) en 2011. El 44% (68/219) de las AA fueron de severidad moderada en 2005 frente al 33% (72/220) en 2011. El porcentaje de AA graves fue del 15% (24/219) durante el periodo de 2005 frente al 12% (27/220) en 2011.

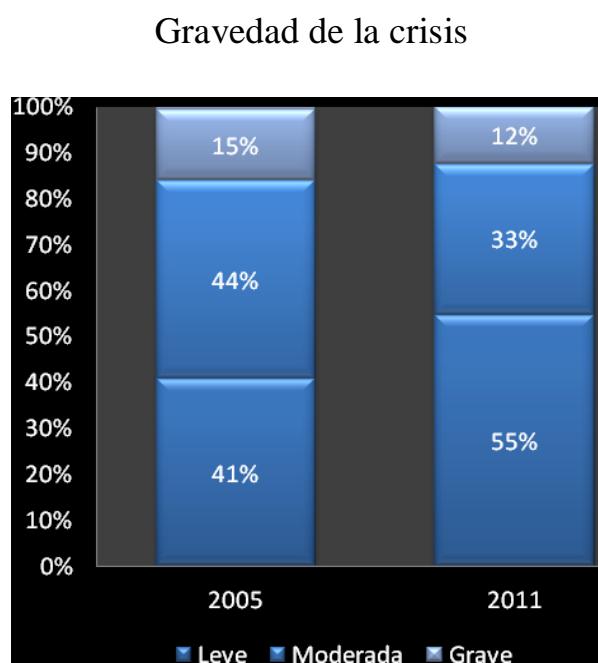


Figura 7. Distribución de la gravedad del episodio de la AA en 2005 y 2011.

Temperatura registrada en urgencias

En 2005 el 13% de los pacientes presentaron una temperatura inferior a 36,5°C. El 41% de los pacientes presentaron una temperatura superior a 37°C y el 17% presentaron temperaturas entre 36,5°C y 37°C.

Desde Enero de 2011 a Diciembre de 2011 la temperatura se registró en 199/220 pacientes. El 55% de ellos estaban por debajo de 36,5°C. El 24% se encontraban entre 36,5°-37° C y únicamente el 12% presentó temperatura >37°C.

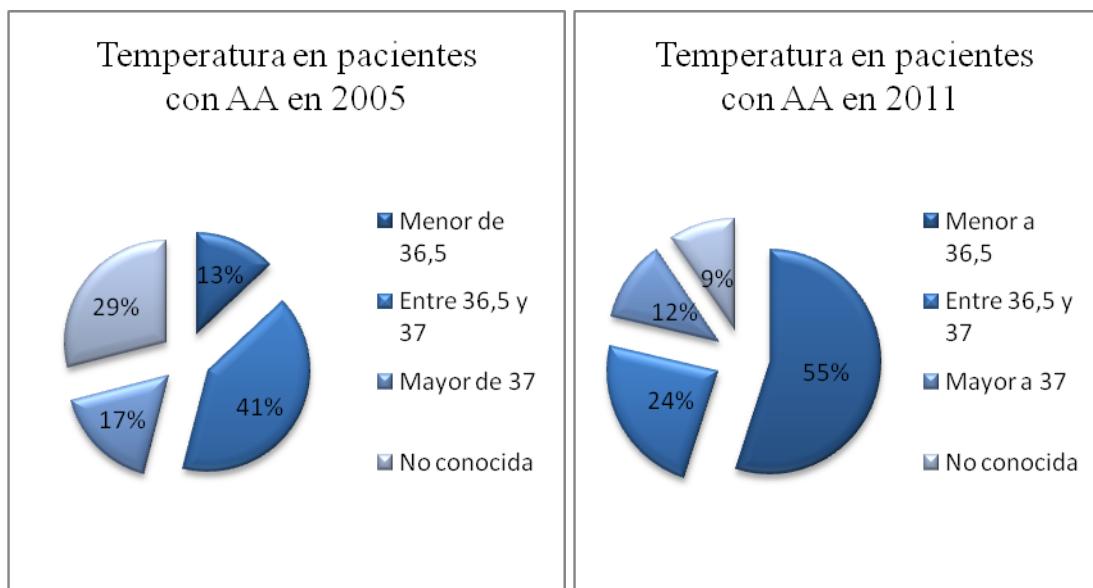


Figura 8. Distribución de la temperatura presentada en los pacientes que presentaron AA en 2005 y 2011.

Destino tras el ingreso en urgencias

En 2005 el 80% de los pacientes fueron dados de alta directamente desde urgencias. El 19% de los pacientes requirieron hospitalización y el 1% fue remitido al servicio de UCI.

En 2011, 183/220 pacientes fueron dados de alta en un plazo inferior a 24 horas. Únicamente 8 pacientes (4%) fueron dados de alta a su domicilio sin requerir ingreso en planta de hospitalización tras una estancia superior a 24 horas en el servicio de urgencias. 23 pacientes (11%) requirieron ingreso en la planta de hospitalización (neumología/medicina interna). 3/122 (1%) pacientes requirieron ingreso en la UCI.

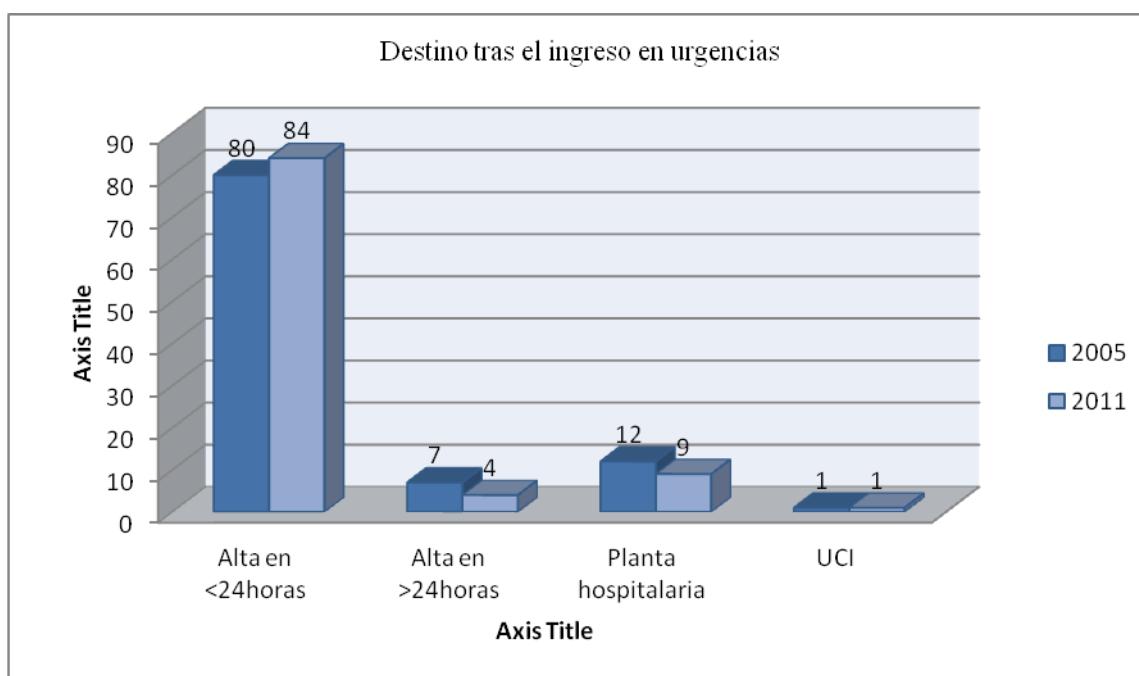


Figura 9. Destino de los pacientes tras el ingreso en el servicio de urgencias en 2005 y 2011. UCI: unidad de cuidados intensivos.

4. TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico de base, el tratamiento administrado horas antes, durante su estancia en urgencias y tras el alta hospitalaria de los pacientes que presentaron AA se muestra en la siguiente tabla.

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

Fármacos utilizados antes, durante y después de las agudizaciones asmáticas									
Tratamiento	Tratamiento de base		Fármacos añadidos 8-12 horas antes		Tratamiento de las 0 a las 2 horas		Tratamiento de llegada		
	2005	2011	2005	2011	2005	2011	2005	2011	
β2acción corta	39%	56%	84%	42%	77%	89%	44%	81%	
β2acción larga	31%	35%	8%	3%	18%	0%	66%	18%	
β2acción endovenosos		0%	0%	0%	0%	1%	0%	0%	
Anticolinérgicos	12%	20%	1%	8%	85%	75%	49%	60%	
Corticoesteroides inhalados	43%	50%	14%	14%	85%	38%	82%	63%	
Corticoesteroides orales	0%	1%	14%	6%	26%	4%	48%	46%	
Corticoesteroides intravenosos	0%	0%	0%	4%	68%	43%	0%	12%	
Antileucotrienos	4%	10%	0%	0%	1%	0%	10%	5%	
Antihistamínicos	5%	7%	0%	0%	0%	0%	21%	7%	
Antibióticos	0,5%	1%	10%	11%	16%	26%	26%	38%	
Teofilina	6%	1%	0%	0%	1%	0%	3%	0%	
Oxígeno	0%	0%	0%	0%	48%	29%	0%	8%	
Adrenalina	0%	0%	0%	0%	8%	2%	0%	0%	

V. DISCUSIÓN

Los datos del siguiente estudio muestran que la tasa de AA atendidas en el servicio de urgencias del Hospital Vall d' Hebron fue de $0,169 \text{ AA}/10^5$ habitantes/día. Esta cifra es muy similar a la hallada en el estudio realizado 5 años antes con la misma metodología y en la misma población diana, en el que la tasa obtenida fue de $0,168 \text{ AA}/10^5$. Estas cifras son algo menores que las obtenidas en los estudios realizados por Morell et al. (45) en Barcelona en Octubre y Noviembre de 2003 (estudio Asma B I) que fue de $0,37 \text{ AA}/10^5$ y en el estudio realizado en Octubre y Noviembre de 2002 (Estudio Asma B II) que fue de $0,3 \text{ AA}/10^5$. Esto podría explicarse en contexto de un mejor control de la población asmática de nuestra ciudad. Sin embargo si en el estudio realizado en 2011 únicamente analizamos los pacientes que acudieron a urgencias en los meses de Octubre y Noviembre, obtendríamos una tasa de $0,22 \text{ AA}/10^5$, siendo esta diferencia respecto a los estudios de años anteriores, considerablemente menor, aunque con una tendencia claramente descendente (46).

Respecto al inicio de la agudización, de los 220 pacientes asmáticos atendidos en el Hospital Vall d' Hebron desde Enero a Diciembre de 2011 el 68% correspondían a mujeres y 32% correspondían a hombres, proporciones que habían sido idénticas en los pacientes estudiados en 2004-2005. En el estudio realizado en 2003 el porcentaje de mujeres correspondía al 60%, manteniéndose estable el mayor porcentaje de mujeres a lo largo de los últimos 9 años, hecho ya constatado en otros estudios (46).

En cuanto a la rapidez de la instauración, únicamente el 4% tuvo lugar de forma súbita y el 4% tuvo lugar de forma aguda, correspondiendo la gran mayoría de las agudizaciones (65%) a episodios de inicio lento, de más de 24 horas de evolución, coincidiendo con los datos obtenidos en 2004, 2003 y 2002 respectivamente.

La gran mayoría de los pacientes asmáticos van a presentar durante su evolución crisis de intensidad leve a moderada, con una adecuada prevención de los factores desencadenantes y una adecuada respuesta al tratamiento, esto no ocurre siempre así. Existe además, un pequeño porcentaje de pacientes que podrían desarrollar asma lo suficientemente grave como para comprometer su vida (41). Es por ello por lo que resulta de vital importancia lograr identificar y evitar los potenciales desencadenantes de las AA. En el presente estudio el 49% de los pacientes refirieron haber presentado un

catarro nasal de instauración lenta y el 26% refirieron haber presentado tos, expectoración y fiebre en 2011. En porcentajes mucho menores los pacientes refirieron ejercicio físico (1%), estrés emocional (3%), alergia (4%), interrupción de su tratamiento broncodilatador (3%)... Proporciones similares habían sido halladas en los pacientes estudiados en 2004 y años anteriores, acorde con la gran cantidad de trabajos y guías clínicas sobre las agudizaciones asmáticas que muestra la bibliografía. A pesar de que la mayoría de las AA pudo atribuirse a un desencadenante infeccioso, únicamente el 9% de los pacientes presentó temperatura superior a los 37°C y un 21% presentó temperatura superior a 36,5°C, a su llegada a urgencias lo que apoyaría la hipótesis de un probable desencadenante viral o que se infraestimara la relevancia de otros desencadenantes alternativos como la contaminación, o fenómenos atmosféricos (49).

Tras realizar una revisión exhaustiva de la literatura respecto a los factores desencadenantes de las AA, se objetiva la gran disparidad de conclusiones, atribuibles a una falta de homogeneidad en las series debida a sesgos en criterios de selección de pacientes, en la varianza del tamaño muestra y la presencia de variables que han podido comportarse como factor de confusión. Recientes estudios (Haldar et all. (50)) revelan la posibilidad de establecer diferentes fenotipos de asma (clusters) que implican diferentes mecanismos patogénicos lo que remarcaría la necesidad de realizar exploraciones complementarias (pruebas funcionales respiratorias, eosinofilia en esputo, metacolina, óxido nítrico...) de cara a filiar la etiología de las mismas y sus potenciales desencadenantes.

En relación al tratamiento, se refleja un buen seguimiento de las normativas vigentes apreciéndose que el 89% de los pacientes que acudieron a urgencias en 2011 rebicieron tratamiento broncodilatador de corta acción y el 75% recibieron además tratamiento anticolinérgico. En 2005 el 77% de los pacientes recibieron tratamiento broncodilatador de corta acción y el 85% recibieron tratamiento anticolinérgico de entrada, reflejando la generalización del uso de beta agonistas de corta acción como primera opción terapéutica en pacientes con AA. Igualmente es digno de resaltar que el 50% de los pacientes realizaban tratamiento con corticoides inhalados como medicación de base, ya que poseen una gran efectividad para controlar el asma y disminuir la tasa de AA (51). Asimismo en ningún caso en el año 2011 y únicamente en un paciente en

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

2005 se hizo uso de teofilina o antileucotrienos en pacientes asmáticos agudizados a su llegada al Hospital, siendo esto coherente con las normativas nacionales e internacionales del manejo correcto de estos pacientes de estas características (38).

En nuestro estudio, con relación a la atención en el servicio de urgencias y acorde a la tendencia de recogida en los estudios anteriores (46) de recoger sistemáticamente la temperatura, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca no así el peak flow (únicamente en el 43% de las AA se había recogido) pudieron ayudar a determinar el 55% de AA de tipo leve, el 33% de tipo moderado y el 12% de tipo grave. Resultados muy similares a los obtenidos en 2004 (41%, 44% y 15% respectivamente). Así mismo estos resultados mantienen la discordancia ya presente en las series de Barcelona publicadas previamente, respecto a los resultados referidos en el estudio de Salmeron et al. que como se ya se planteó podrían deberse a las diferencias en los sistemas de atención primaria de ambos países (España y Francia).

En cuanto al destino al alta, el 84% de los pacientes se remitió a su domicilio antes de 24 horas. El 4% de los pacientes requirió ingreso en planta y únicamente el 1% se remitió a la Unidad De Cuidados Intensivos.

VI. CONCLUSIONES

En la ciudad de Barcelona, en el área de influencia del Hospital Universitario Vall d'Hebron la tasa de agudizaciones asmáticas en 2005 y en 2011 ha sido de 0,165AA/100 000 hab/día y 0,169AA/ 100 000 hab/día respectivamente.

La mayoría (68%) eran mujeres de entre 20 y 30 años y la mayoría de las agudizaciones eran secundarios a catarro nasal de más de 24 horas de evolución.

En los últimos 6 años se ha observado un incremento progresivo de uso de corticoides inhalados como parte del tratamiento basal y un gran aumento del uso de beta agonistas de acción inmediata como tratamiento de rescate en las agudizaciones.

El 55% de las agudizaciones fueron de grado leve y el 80% de los pacientes pudo irse de alta antes de 24horas. El 1% de los pacientes requirió intubación orotraqueal e ingreso en UCI, cifras que no han varioado en los estudios realizados en 2005 y 2011.

Sólo uno de cada dos asmáticos realiza tratamiento corticoideo inhalado de forma habitual, de lo que podemos concluir que el asma sigue siendo una enfermedad infratratada y el pulso entre el desarrollo científico y el comportamiento de la enfermedad continúa.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Browne J. La historia de El origen de las especies de Charles. Debate. Barcelona: Random House Mondadori,SA:2007.
2. Pelta Fernandez R. Plantas milenarias para el tratamiento del asma.Espacioasma.2009;2(2):62
3. Plaza Moral V. Actualización de la guía Española para el Manejo del Asma. ¿Qué cambiar y por qué? 35 Simposio de neumología. Actualización neumológica. Burgos. Editor: J.L. Viejo Bañuelos Ed Santos.2009.39-47.
4. Viejo Bañuelos JL. Educación y cumplimiento en el paciente asmático. Med clin Monogr (Barc) 2003; 4 (4): 29-32.
5. Antepara I, Gamboa P, Jauregui I.Tratamiento temprano del asma. Med Clin Monogr (Barc) 2003;4(4):33-39
6. Global strategy for asthma management and prevention.WHO/NHLBI worskrhop report.NIH publication n° 02-3659 2005.
7. ISAAC, Carballo-Ureña I, García Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Sánchez-Varela M, García de Andoain N, et al. Variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Fase III España. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 659-66.
8. Basomba Riba A. Análisis sobre la producción científica sobre el manejo terapeútico del paciente asmático. Med Clin Monogr (Barc) 2003;4(4):1-2.
9. Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. Inmunol Allergy Clin North Am 2008; 28: 539
10. Garcia-Marcos I. et al.ISAAC phases I-II Alergy 2004; 59 (12):131-137.9
11. Serra Batlles J. Analizando la economía, algo pasa con el asma. Arch Bronconeumol.2009; 45 (10):475-477.
12. Blakey J, Halapi E, Bjornsdottir US, Wheatley A, Kristinsson S, Upmanyu R, Stefansson K, Hakonarson H, Hall IP.Contribution of ADAM 33 polymorphisms to the populations risk for asthma. Thorax 2005; 274-276.
13. Carroll W. Asthma genetics. Paediatrics Respir. Rev. 2005; 6: 68-74.
14. Blanco Quiros A, Orriols R, Castro Marreo J. Herencia y Asma. Med Clin. Mongr. (Barc) 2003;4(4):3-9.

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

15. Gonzalez Ungo EL; Pena Abraham M, Romero Diaz, C y Valladares Hernandez, M. Propuesta de estrategia preventiva para el asma bronquial: estudio de gemelos. *Rev Ciencias Médicas* [online]. 2010, vol.14, n.1, pp. 205-219. ISSN 1561-3194.
16. Cookson W. The Alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999; 402 (676 suppl) 85-1.
17. Tantisira KG, Weiss ST. Childhood infections and asthma. *Res* 2001;2:324-327.
18. De Miguel Diez J. Farmacoeconomía en el asma y en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:239-41.
19. Nelson RP Jr, DiNicolo R, Fernández-Caldas E, Seleznick MJ, Lockey RF, Good RA. Allergen specific IgE levels and mite allergen exposure in children with acute asthma first seen in an emergency department and in nonasthmatic control subjects. *Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 258-63.
20. Mite, cat, and cockroach exposure, allergen sensitisation, and asthma in children: a case-control study of three schools. Sporik R, Squillace SP, Ingram JM, Rakes G, Honsinger RW, Platts-Mills TA Crit Care Med 1997;156:1760.
21. Wyne JM, Dabuz A, Stein RT, Dianne J Sherrik, Stefan Curtiz, Catherin J Haberg, Therenz W Guilbert, Lynn M Tessig, Anne J Whright and Fernando D Martinez.-Am J Respir Crit Care Med 2005;172: 1253-1258.
22. Roseby R, Waters E, Polnay A, Campbell R, Webster P, Spencer N. Family and carer smoking control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art.
23. Martinez FD, Wright AL, Tausig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N England J Med* 1995; 332: 133-8.
24. Nuñez Sanchez, García-Cosío Piqueras B. Actualización en asma. *Medicine*.2006; 9(63):4088-4096.
25. Cantani y Micera. 289 niños atópicos asociación significativa entre tabaquismo pasivo y asma..Eur rev Med Pharmacol Sci 2005 Jan Feb 9 (1):23-30
26. Genuneit J, Weinmayr G, Radon K, Dressel H, Windstetter D, Rzezak P. Smoking and the incidence of asthma during adolescence. *Thorax* 2006; 61:572.
27. Tatum AJ, Shapiro GG. The effects of outdoor air pollution and tobacco smoke on asthma. *Immunol Allergy clin N Am* 2005;25:15-30.
28. Sunyer J, Spix C, Quénol P, Ponce-de-León A, Pönka A, Barumandzadeh T, Touloumi G, Bacharova L, Wojtyniak B, Vonk J, Bisanti L, Schwartz J, Katsouyanni K. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project. *Thorax*. 1997 Sep;52(9):760-5.

INCIDENCIA Y CARACTÉRISTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

29. Baur X, Chen Z, Hürter T. Asthma and rhinoconjunctivitis caused by castor bean dust. *Pneumologie*. 1998 Oct; 52(10):539-40. German.
30. Manzanera R, Armengol R, Ramon Villalbí J, Plasencia A, Antó J. La salut Pública i l'asma per soja a Barcelona. Estudi i recargues. Salut Pública 9. Ajuntament de Barcelona. Agprograf SA .1999:7-42
31. Strachan DP. High fever hygiene and household size. *Brit Med J*. 1989; 299:1259-60.
32. Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145
33. Mejias et al. Asthma and respiratory syncitial virus. New opportunities for therapeutic intervention. *An Pediatr (Barc)* 2004;61:252.
34. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am Respiratory Crit Care Med* 2000; 162:1403.
35. Hall CB et al. Respiratory syncitial virus and parainfluenzae virus. *N Engl J Med*.2001; 344:1917.
36. Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumoniae. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Ed, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2010. p. 2481.
37. Juniper EF, O`Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-7.
38. Global Iniciative for asthma. *Global Strategy for Athma Manegement and Prevention* 2006.
39. Modificado del Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. www.ginasthma.org.
40. Camargo CA, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel. Report 3 guidelines for the management of Asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Sur* 2009; 6:357-64
41. Rodriguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchis J. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44 (4): 192-6.
42. . Molfino NA, Nannini LJ, Rebuck AS, Slutsky AS., The fatality-prone asthmatic patient. Follow up study after near-fatal attacks. *Chest*.1992; 101: 621-3.
43. Abramson MJ, Baley WC, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al. Victorian Asthma Mortality Study Group. Are Asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am JR respire Crit Care Med*. 2001; 163: 12-8.
44. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N England J Med*. 2000; 343: 332-6.

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUDIZACIONES ASMÁTICAS EN BARCELONA EN 2005 Y 2011 (ASMAB III Y IV)

45. Campbell MJ, Cogman GR, Holgate ST, Johnson SL. Age specific trends in asthma mortality in England and Wales, 1983-95: results of an observational study. *BMJ*. 1997; 314: 1439-41.
46. Morell F, Genover T, Benaque T, Picado C, Muñoz X, Cruz MJ, Incidencia y características de las agudizaciones asmáticas en Barcelona (AsmaB II). *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (11):550-555.
47. Morell F, Genover T, Muñoz X, García-Aymerich J, Ferrer J, Cruz Mj, Rate and characteristics of asthma exacerbations: the ASMAB I study. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 303-11.
48. Departamento de Estadística. Ayuntamiento de Barcelona. Disponible en: www.bcn.es/estadistica/
49. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P, et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax*. 2001; 56:468-71.
50. Haldar Pranab, Pavord I, Shaw D, Berry M, Thomas M, Brightling C, Wardlaw A, Green R. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;178(3):218-24. Epub 2008 May 14.
- 51.O`Bryne PM. Pharmacologic interventions to reduce the risk of asthma exacerbations. *Proc Am Thorax Soc*. 2004; 1: 105-8.