

# Carrera de Posgrado

Especialización en Clínica Médica

Universidad Nacional de Rosario –

Facultad de Ciencias Médicas



## ***“Características clínico-epidemiológicas de pacientes internados por crisis asmáticas en un hospital de segundo nivel de la ciudad de Rosario”***

**Autor:** Galimberti, Alceo

**Tutores:** Jaimet, Celia<sup>1</sup>

Molinas, Jorge<sup>2</sup>

1. Médica. Especialista en Clínica Médica. Especialista en Terapia Intensiva. Maestría en Gestión y Servicios de Salud.
2. Médico. Especialista en Inmunología y Alergia. Doctorado en Ciencias Médicas. Profesorado en Ciencias Biológicas. Docente de Fisiología Humana en carreras de grado, especialidad y doctorado. Investigador Categorizado. Universidad Nacional de Rosario. Miembro Ad-Honorem del Servicio de Alergia del Hospital Centenario (Área Científica).

**Estadística:** Lic. Chiapella, Luciana

## Índice

<b>Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>5</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>6</b>
<b>Materiales y métodos</b>	
1. Diseño.....	7
2. Criterios de inclusión.....	7
3. Criterios de exclusión.....	7
4. Variables.....	8
5. Definiciones.....	10
6. Análisis estadístico.....	15
<b>Resultados.....</b>	<b>16</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>27</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>36</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>37</b>
<b>Anexo.....</b>	<b>46</b>

## **Introducción**

El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por el trastorno inflamatorio de la vía aérea de forma crónica, asociada a hiperreactividad bronquial con grados variables de obstrucción al flujo de aire, que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que varían en tiempo e intensidad<sup>1,2</sup>.

Es un serio problema de salud a nivel global que afecta a poblaciones de todos los grupos etarios, de prevalencia creciente principalmente en países desarrollados, siendo la enfermedad crónica más frecuente en la infancia<sup>3</sup>. Su estimación global es de 300 millones de afectados, causando aproximadamente 250000 muertes anuales<sup>4</sup>.

La prevalencia mundial del asma varía del 1 al 16%<sup>4</sup>. Argentina se considera un país de prevalencia intermedia con un rango entre 6,3 a 17,3%<sup>1,4-10</sup>.

Para su diagnóstico se requiere la presencia de síntomas respiratorios típicos más la confirmación de la variabilidad en la obstrucción del flujo aéreo por diferentes métodos<sup>1</sup>. Pero debido a la diversidad clínica de la enfermedad, en muchos casos los síntomas no son intensos, sumado a la dificultad de accesibilidad de pruebas de función respiratoria en países en desarrollo, se estima que el asma bronquial se encuentra subdiagnosticado en casi un 50% de los casos<sup>11</sup> y en consecuencia no tratada convenientemente, exponiendo a los pacientes a mayores complicaciones.

El manejo del asma ha experimentado grandes cambios durante las últimas décadas, con nuevas opciones terapéuticas y con directrices internacionales establecidas y continuamente actualizadas<sup>1,2,12,13</sup>. A pesar de esto, los informes muestran que el asma permanece sin control en una gran proporción de pacientes<sup>14,15</sup>, con importantes efectos negativos en la calidad de vida<sup>16,17</sup>, causando una pérdida económica importante para los pacientes y la sociedad con disminución de la productividad y disrupción familiar<sup>18-20</sup>.

Una gran parte de la carga de la enfermedad es causada por las exacerbaciones del asma<sup>21</sup>. La misma se define por un cambio en el estado previo del paciente que generalmente requieren modificaciones en la medicación<sup>12</sup>, con una incidencia anual del 6,43 al 15,3%<sup>9-15</sup>. Pueden darse en pacientes con diagnóstico previo de asma o ser la primera manifestación de la enfermedad.

La exacerbación usualmente ocurre en respuesta a la exposición de un agente externo (por ej. infección viral o bacteriana de las vías aéreas superiores, polen o polución) y/o abandono o mala adherencia a la medicación<sup>1,22</sup>. Dentro de los pacientes asmáticos se ha descrito un

subgrupo de pacientes con una predisposición aumentada de presentar eventos agudos, entre los que se encuentran las mujeres, edad avanzada, alto índice de masa corporal, antecedentes de rinitis y sinusitis crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico y el alto recuento de eosinófilos en sangre periférica<sup>23</sup>. Sin embargo, un subconjunto de los pacientes la presenta de forma aguda y sin exposición a un factor de riesgo conocido<sup>24</sup>. Las exacerbaciones severas también se pueden dar en pacientes con buen control de la enfermedad<sup>1</sup>. La reiteración de estos episodios puede llevar a una disminución de la función pulmonar, lo que resulta en obstrucción más grave de las vías respiratorias y remodelación de las mismas con aumento de la morbi-mortalidad<sup>25</sup>.

Es de interés epidemiológico saber el nivel de impacto sanitario con sus respectivas consecuencias e implementar estrategias destinadas a la promoción, prevención y tratamiento adecuado de la enfermedad.

Por lo mencionado anteriormente, motiva al siguiente trabajo, la necesidad de conocer las características clínicas locales, terapéuticas implementadas y evolución, de pacientes asmáticos que requieren internación en un hospital de segundo nivel de la ciudad de Rosario secundario a una exacerbación de su patología de base.

## **Abreviaturas**

- **ABAC**: Agonistas Beta de acción corta.
- **ACV**: Accidente cerebro-vascular.
- **AINEs**: Antiinflamatorios no esteroideos.
- **Cox-1**: ciclo-oxigenasa tipo 1.
- **DBT**: Diabetes mellitus.
- **DNI**: Documento Nacional de Identidad.
- **EPOC**: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **FiO<sub>2</sub>**: Fracción de presión parcial de oxígeno inspirado.
- **Hb**: Hemoglobina.
- **HCO<sub>3</sub>**: Bicarbonato de sodio.
- **HIC**: Hospital “Intendente Carrasco”.
- **HTA**: Hipertensión arterial.
- **Htco**: Hematocrito.
- **Ig G**: Inmunoglobulina G.
- **Ig M**: Inmunoglobulina M.
- **IMC**: Índice de masa corporal.
- **Lpm**: Latidos por minuto.
- **PaO<sub>2</sub>**: Presión parcial arterial de oxígeno.
- **PaCO<sub>2</sub>**: Presión parcial arterial de dióxido de carbono.
- **PFE**: Pico flujo espiratorio.
- **PiO<sub>2</sub>**: Presión parcial de oxígeno inspirado.
- **Rx**: Radiografía.
- **SIDA**: Síndrome de la inmunodeficiencia humana.
- **TBC**: Tuberculosis.
- **TNF $\alpha$** : Factor de necrosis tumoral alfa.
- **UTI**: Unidad de terapia intensiva.
- **VEF<sub>1</sub>**: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- **VIH**: Virus de la inmunodeficiencia Humana.

## **Objetivos**

### **Objetivo Primario:**

- Describir las características clínicas, la terapéutica implementada y la evolución de pacientes internados por crisis asmática en un hospital de segundo nivel de la ciudad de Rosario en el período comprendido entre 1° marzo de 2016 y 31 de mayo de 2017.

### **Objetivos secundarios:**

- Establecer si existe relación entre la severidad del asma estable y la severidad de la crisis aguda.
- Analizar la asociación entre las comorbilidades y el tiempo de internación.
- Correlacionar la gasometría sanguínea y la radiología con la severidad de la crisis asmática.
- Evaluar la relación entre la eosinofilia en sangre periférica y la severidad de la crisis.
- Analizar las pautas de tratamiento antibiótico empírico con respecto a los rescates microbiológicos.

## **Materiales y métodos**

### **Diseño**

Estudio descriptivo y analítico, observacional, de corte transversal. Se analizaron de forma secuencial aquellos pacientes que requirieron ingreso a sala de internación del Hospital “Intendente Carrasco” (HIC) de la localidad de Rosario, en el periodo comprendido entre el 1° de marzo de 2016 al 31 de mayo de 2017.

El estudio se realizó en el HIC, el cual forma parte de la Red de Salud Municipal de Rosario, localizado en la zona oeste de la ciudad (Bv. Avellaneda 1402). Es un efector público de 2° nivel de complejidad de referencia regional de la zona oeste y en parte de las zonas centro y noroeste y así como una unidad de docencia de Pre y Posgrado de la Universidad Nacional de Rosario en distintas especialidades. Atiende a más de 70 mil pacientes por año en sus consultorios externos y más de 21 mil personas en su guardia externa<sup>26</sup>. Presenta tres salas de internación a cargo del Servicio de Clínica Médica e interconsultores. Cuenta con la disponibilidad de 56 camas, algunas individuales (6 de aislamiento respiratorio dentro de las cuales 3 son para casos confirmados de tuberculosis, 3 para casos sospechosos y 2 para pacientes neutropénicos febriles); el resto son habitaciones compartidas por 2 o 3 pacientes distribuidos por sexo.

### **Criterios de inclusión**

- Paciente de ambos sexos.
- Mayor de 13 años.
- Cuadro de crisis asmática aguda (debut o exacerbación de enfermedad de base), definido como “un cambio en el estado previo del paciente, generalmente asociado a factor desencadenante con empeoramiento de la función respiratorio y/o síntomas asociados al asma”.
- Pacientes que deseen participar en el estudio dejando constancia por escrito mediante el consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con antecedentes de enfermedad obstructiva pulmonar crónica (EPOC) o tabaquistas (definido como alguien que fuma 10 o más paquetes/año).
- Pacientes con antecedentes de sarcoidosis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística, bronquiectasia y tuberculosis activa.

Se utilizó una ficha de recolección de datos (ver anexo). En la misma se registró el DNI, nombre y apellido del paciente (siempre asegurando su confidencialidad), sexo, edad, peso, talla, fecha de ingreso y egreso a la institución, días totales de internación, número de internaciones previas, estación del año, la presencia de antecedentes familiares de asma, antecedentes personales del paciente, medicación previa utilizada en asma, adherencia al tratamiento, severidad del asma estable, tiempo de inicio de síntomas que motivó la consulta, severidad de la crisis asmática al momento de la internación, desencadenante de la exacerbación, y rescate microbiológico, antecedentes de vacuna antigripal o antineumocócica, hemograma, gasometría arterial y telerradiografía de tórax al ingreso, medicación requerida durante la internación, forma en la que el paciente egresó de la sala de internación, pico flujo espiratorio y mediación indicada al alta.

La decisión de hospitalizar, estudios complementarios y el manejo clínico de los pacientes, se realizó según el criterio de los médicos tratantes.

De los pacientes evaluados, una paciente a las horas de ingreso a sala de clínica médica presentó cuadro clínico de insuficiencia respiratoria con requerimiento de intubación orotraqueal y traslado a un hospital de tercer nivel, excluyéndose por no haber firmado previamente el consentimiento informado.

### **Variables:**

- Sexo: masculino y femenino.
- Edad: expresado en años.
- Peso: expresada en Kg, con dos decimales.
- Talla: expresada en metros.
- IMC: Kg/m<sup>2</sup>. Valores: < 18,5: bajo peso, 18,5-24,9: normopeso, 25-29,9: sobrepeso, ≥ 30: obesidad.
- Fecha de ingreso y egreso: expresada en formato de día/mes/año.



- Estancia hospitalaria: medida en días.
- Número de internaciones previas: numérica continua.
- Estación del año: verano, otoño, invierno y primavera.
- Antecedentes familiares de asma: si o no.
- Antecedentes personales: si o no, según la presencia de las siguientes comorbilidades: HTA, DBT tipo I o II, cardiopatía isquémica, dislipemia, arteriopatía periférica, cirrosis hepática, ACV, rinitis alérgica, eczema alérgico, urticaria, infección por VIH, SIDA, TBC, parasitosis intestinal y otras.
- Medicación previa utilizada para el asma: si o no, según el uso de las siguientes medicaciones: antihistamínicos, corticoides sistémicos,  $\beta_2$  de acción corta, corticoides inhalatorios,  $\beta_2$  de acción larga + corticoide inhalatorio, antileucotrienos.
- Adherencia al tratamiento: si o no.
- Severidad del asma estable previo: intermitente, persistente leve, persistente moderado y persistente severo.
- Tiempo de inicio de síntomas: expresado en días.
- Severidad de la crisis asmática al ingreso: leve, moderado, grave, parada respiratoria inminente.
- Desencadenante de la exacerbación: Infección (en tal caso, registrar si corresponde a una virosis de las vías aéreas superiores, laringitis, faringitis, bronquitis aguda o neumonía aguda o atípica), exposición a alérgenos, abandono de la medicación, ejercicio físico, fármacos o desconocido.
- Rescate microbiológico: si o no, registrar el microorganismo.
- Vacunas al ingreso: si o no.
- Hemograma: recuento de células por  $\text{mm}^3$  de leucocitos totales (leucocitosis:  $> 10000$  células/ $\text{mm}^3$ , normocitosis: entre  $10000$  a  $4000$  células/ $\text{mm}^3$  y leucopenia:  $< 4000$  células/ $\text{mm}^3$ ), eosinofilia (si:  $\geq 500$  células/ $\text{mm}^3$  o no:  $< 500$  células/ $\text{mm}^3$ ).
- Gasometría arterial: pH (alcalemia:  $\geq 7,45$ , pH, normal: entre  $7,44$  a  $7,36$ , acidemia:  $\leq 7,35$ ),  $\text{paO}_2$  (normoxemia:  $\geq 80$  mmHg, hipoxemia:  $< 80$  mmHg e insuficiencia respiratoria:  $\leq 60$  mmHg) y  $\text{paCO}_2$  (Normopcapnia:  $< 45$  mmHg o hipercapnia:  $\geq 45$  mmHg).

- Telerradiografía de tórax de frente: neumonía lobar, derrame pleural, neumotórax, atrapamiento aéreo, trama bronquial aumentada, signos de falla cardíaca o sin alteraciones patológicas.
- Medicación utilizada durante la internación: si o no, según haya requerido la utilización de teofilina, corticoides sistémicos (oral o endovenoso), salbutamol, sulfato de magnesio, antihistamínicos, antibióticos, antivirales y/u otros.
- Egreso de la institución: alta médica, alta voluntaria, óbito, derivación a unidad de cuidados intensivos.
- Pico flujo al alta: expresado en porcentaje ( $\geq 80$ , entre 79 y 50,  $< 50$ ).
- Medicación al alta: si o no, de los siguientes grupos de medicamentos: antihistamínicos, corticoides sistémicos (oral),  $\beta_2$  de acción corta, corticoides inhalatorios,  $\beta_2$  de acción larga + corticoide inhalatorio, antileucotrienos.
- Antibióticos y antivirales: si o no. Dosis en mg y tiempo de administración en días.

## **Definiciones**

- **Número de internaciones previas:** cantidad de veces que un paciente requirió ingreso a sala de internación en cualquier efector de Salud, expresada en números.
- **Paciente asmático**<sup>1</sup>: Persona con síntomas respiratorios típicamente asociados al asma<sup>27</sup> y/o respuesta a los síntomas con medicación broncodilatadora a pesar de tener o no espirometría previa:
  - Uno o más de los siguientes síntomas: sibilancias, disnea, opresión torácica y tos.
  - Los síntomas empeoran frecuentemente durante la noche o la madrugada.
  - Los síntomas varían de intensidad y en el tiempo.
  - Los síntomas son desencadenados por infecciones virales, ejercicio físico, polen, exposición a alérgenos ambientales, cambios de clima, risa o sustancias irritantes como humo del tabaco u olores intensos.
- **Adherencia al tratamiento:** Se utilizaron las preguntas adaptadas de la escala modificada de Morisky de cuatro preguntas<sup>28</sup>. A cada respuesta "sí" se le otorgó 1 punto y a la respuesta "no": 0 puntos. Las preguntas fueron: 1) ¿Alguna vez se olvidó de tomar su corticoide inhalatorio o pastillas para el asma? 2) ¿Alguna vez se ha

descuidado en tomar su medicación para el asma? (3) Cuando se siente mejor, ¿a veces deja de realizar su corticoide inhalatorio o tomar sus pastillas antiasmáticas? (4) A veces, si se siente peor cuando toma su medicación para el asma, ¿deja de tomarlas? Una puntuación de 0 se consideró adherente y  $\geq 1$  no adherente.

- **Severidad del asma estable**<sup>2</sup>: considerado al momento de la evaluación inicial por parte del Servicio de clínica médica del hospital:
  - Intermitente leve: Síntomas diurnos no más de 2 veces por semana, nocturnos no más de 2 veces al mes. PFE o  $VEF_1 \geq 80\%$  predictivo. Variabilidad del PFE  $< 20\%$ .
  - Persistente leve: Síntomas diurnos mayores a 2 veces por semana pero menos de 1 al día, los síntomas pueden afectar las actividades de la vida diaria, nocturnos más de 2 veces al mes. PFE o  $VEF_1 \geq 80\%$  predictivo. Variabilidad del PFE de 20-30%.
  - Persistente moderada: Síntomas diurnos diarios, uso diario de ABAC, las actividades de la vida diaria se encuentran afectadas, síntomas nocturnos más de 1 vez a la semana. PFE o  $VEF_1 \geq 60$  y  $\leq 80\%$  predictivo. Variabilidad del PFE de  $>30\%$ .
  - Persistente severa: Síntomas continuos, actividad física limitada, frecuentes exacerbaciones, síntomas nocturnos frecuentes. PFE o  $VEF_1 \leq 60\%$  predictivo. Variabilidad del PFE de  $>30\%$ .
- **Crisis asmática**<sup>12</sup>: Cambio en el estado previo del paciente, generalmente asociado a factor desencadenante con empeoramiento de la función respiratorio y/o síntomas asociados al asma.
- **Severidad de la crisis asmática**<sup>1</sup>:
  - Leve: Habla con frases largas, camina, sin agitación. Frecuencia respiratoria aumentada, sin uso los músculos accesorios. Frecuencia cardíaca  $< 100$  lpm. Saturación de  $O_2$  (con aire ambiente)  $> 95\%$ ,  $paO_2 > 60$  mmHg. PFE  $> 80\%$  del valor teórico.
  - Moderada: Habla con frases cortas, prefiere estar sentado a acostado, leve agitación mental. Frecuencia respiratoria aumentada con uso los músculos accesorios. Frecuencia cardíaca de 100-120 lpm. Saturación de  $O_2$  (con aire ambiente) del 90%-95%,  $paO_2 > 60$  mmHg. PFE  $> 50\%$  del valor teórico.

- **Severa:** Habla con palabras entrecortadas, arqueado hacia adelante, agitación mental. Frecuencia respiratoria muy aumentada con uso intenso de los músculos accesorios. Frecuencia cardíaca de > 120 lpm. Saturación de O<sub>2</sub> (con aire ambiente) del < 90%, paO<sub>2</sub> < 60 mmHg. PFE < 50% del valor teórico.
- **Parada respiratoria inminente:** No puede hablar. Confusión mental o estuporoso. Frecuencia respiratoria baja con pobre esfuerzo ventilatorio, tórax silente. Bradicardia.
- **Desencadenante de la exacerbación:**
  - **Infección respiratoria**<sup>29</sup>: Presencia de signos y síntomas atribuibles a infección de las vías aéreas superiores (tos, expectoración, hemoptisis, odinofagia, rinitis, dolor torácico, disnea y fiebre), con o sin radiografía patológica y/o leucocitosis en hemograma.
    - **Virosis de las vías aéreas superiores:** presencia de odinofagia u “irritación faríngea”, seguido por obstrucción nasal, rinorrea y tos predominantemente seca con o sin fiebre. Presencia de nexo epidemiológico (conviviente con similar clínica).
    - **Laringitis:** aparición de voz grave, disfonía o afonía asociada a tos seca. Acompañado o no de rinorrea, odinofagia y fiebre.
    - **Faringitis:** tríada de dolor de garganta, fiebre e inflamación de la faringe con eritema y edema, con o sin exudados amigdalinos, vesículas o úlceras.
    - **Bronquitis aguda:** presencia de congestión nasal, rinitis, dolor de garganta, malestar y fiebre de bajo grado; acompañado posteriormente de tos seca o productiva, siendo éste el síntoma dominante sin evidencia de consolidación parenquimatosa en las radiografías torácicas.
    - **Neumonía:**
      - **Aguda:** inicio súbito de tos, con expectoración mucopurulenta, disnea, dolor torácico en general de tipo pleurítico y fiebre con escalofríos, aumento de matidez a la percusión, presencia de estertores crepitantes. Leucocitosis o leucopenia y reactantes de fase aguda en analítica sanguínea. Radiografía torácica alterada

con predominio de patrón parenquimatoso con o sin derrame pleural.

- **Atípica:** Comienzo insidioso con fiebre, el malestar general, mialgia y astenia, rinitis, cefalea y tos seca o mucopurulenta. Al examen físico en ocasiones presencia de estertores crepitantes o subcrepitantes. Sin leucocitosis en hemograma. Disociación clínico/radiológica con infiltrados irregulares unilaterales o bilaterales en uno o más segmentos, generalmente en los lóbulos inferiores, con distribución bronquial o peribronquial.
  - **Exposición a alérgenos**<sup>30</sup>: Exposición previa al desarrollo de la crisis a alérgenos reconocidos como desencadenantes de broncoespasmo (ácaros del polvo de la casa, moho, polen, perros, gatos u otra mascota doméstica, polución ambiental, tabaco).
  - **Fármacos:** Ingesta de AINEs inhibidores de la Cox-1 previo al inicio de la crisis asmática.
- **Rescate microbiológico:** Desarrollo de microorganismo patógeno en cultivo de muestra biológica (hemocultivo y/o cultivo de esputo) o reactividad en pruebas serológicas de gérmenes patógenos (Ig M o Ig G pareada).
- **Vacunas al ingreso:** aplicación previa de la vacuna antigripal (3 cepas, 2 A y 1 B, en el último año) y antineumocócica (vacuna antineumocócica conjugada o antineumocócica de polisacáridos).
- **Telerradiografía de tórax Frente**<sup>31-32</sup>: Radiografía de tórax, realizada al momento del ingreso a la guardia externa o sala de internación, de pie con la cara anterior del tórax apoyada sobre la pantalla, en apnea respiratorio, con rayo anteroposterior, a una distancia de 1,8-2 metros.
  - **Neumonía:** Área densa de consolidación, ocupando parte o todo un lóbulo pulmonar, con margen de la consolidación bien definido en contacto con la pleura visceral, pero mal definido en la interfase con el parénquima pulmonar no afectado y broncograma o alveograma aéreo. Distribución segmentaria en áreas parcheadas de consolidación, con tendencia a confluir.
  - **Derrame pleural:** Opacidad de base pulmonar con concavidad superior (curva de Damoiseau).

- **Neumotórax**: existencia de una línea fina claramente definida, producida por el margen externo de la pleura visceral la cual representa el límite del pulmón, separada de la pleura parietal a nivel de la pared costal por un espacio radiolúcido y ausencia de trama vascular, con o sin desplazamiento del mediastino.
- **Atrapamiento aéreo**: Hiperclaridad parenquimatosa con aumento volumétrico pulmonar, disminución de la trama bronquial, aplanamiento diagramático y rectificación costal.
- **Trama bronquial aumentada**: presencia de opacidades lineales o reticulares, más profusas en las bases pulmonares, produciendo un patrón lineal que dejan entre ellas espacios radiolúcidos.
- **Signos de falla cardíaca**: Redistribución vascular, pérdida de la definición vascular y borrosidad de los márgenes hiliares engrosamiento de tabiques interlobulillares y de líneas cisurales.
- **Egreso de la institución**:
  - **Alta médica**: Alta hospitalaria por indicación del médico tratante.
  - **Alta voluntaria**: Retiro de la institución por deseo del paciente sin indicación del médico tratante.
  - **Óbito**: Muerte del paciente durante la internación.
  - **Derivación a unidad de cuidados intensivos**: derivación a efector de tercer nivel debido a severidad del cuadro.
- **Pico flujo espiratorio al egreso**: Se midió restricción al flujo espirado a través de la medición del Pico-Flujo espiratorio, expresado por el promedio de tres mediciones y porcentaje según el nomograma de Nunn y Gregg<sup>33</sup>.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Docencia e investigación del Hospital Intendente Carrasco. Todos los pacientes recibieron información verbal de los objetivos del trabajo previa firma del consentimiento informado escrito (sección superior del anexo). Se garantizó el resguardo de sus datos personales.

### **Análisis estadístico**

Para analizar los datos, se presentaron los resultados mediante tablas y gráficos, acompañados del cálculo de medidas descriptivas. En el caso de las variables cuantitativas, se presentó el valor como media  $\pm$  desvío estándar. Las variables cualitativas se expresaron mediante las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Además, se utilizaron técnicas de estadística inferencial. Para evaluar la posible diferencia de valores promedio en variables cuantitativas según los niveles de variables cualitativas, se empleó el test t-de student o la técnica ANOVA. Para el análisis multivariado de dichas variables, se utilizó el modelo de regresión lineal. Para probar la posible relación entre variables cualitativas ordinales, se utilizó la prueba Tau b de Kendall. En todos los casos, se considera significativa una asociación o diferencia cuya probabilidad asociada al test (valor p) resulta menor al 5%.

## Resultados

Con el objetivo de describir las características clínicas, la terapéutica implementada y la evolución de pacientes internados por crisis asmática en un hospital de segundo nivel de la ciudad de Rosario, se recolectó la información correspondiente a 40 pacientes que requirieron ingreso a sala de internación del Hospital “Intendente Carrasco” (HIC) de la localidad de Rosario, en el periodo comprendido entre el 1° de marzo de 2016 al 31 de mayo de 2017 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

En la Tabla Nro. 1 se presentan las características de dichos pacientes, así como sus antecedentes médicos personales y familiares en relación con el cuadro bajo estudio.

En el análisis de la población estudiada, puede observarse una edad media de  $37,05 \pm 14,22$  años en tanto que el 57,5% de los pacientes fueron de sexo Femenino. El 92,5% tenían el diagnóstico previo de asma y el 65% tenía un antecedente de internación previa por una exacerbación aguda. La mayor incidencia de internaciones se dio en otoño (55%), dicha estación contó considerablemente con más días que el resto, debido al periodo en el que se incluyeron los pacientes, por lo que se analizaron los eventos ocurridos por días totales de las diferentes estaciones, demostrando así mismo igual predominancia otoñal (otoño: 0.13 eventos/día, invierno: 0.076 eventos/día, verano: 0.068 eventos/día y primavera: 0.021 eventos días). Solo el 35% se encontraban vacunados contra el virus de la gripe y el 20% contra la neumonía por *Streptococcus Pneumoniae*. La mayoría de los pacientes realizaban ABAC a demanda y aproximadamente la mitad estaban medicados con algún agente de mantenimiento.

Tabla Nro. 1: Características de los pacientes (n=40)

Característica	Nro. de pacientes	Porcentaje
<b>Sexo</b>		
Femenino	23	57,50%
Masculino	17	42,50%
<b>Edad</b> (promedio: $37,05 \pm 14,22$ )		
Menos de 20	6	15,00%
20 a 29	7	17,50%
30 a 39	12	30,00%
40 a 49	5	12,50%
50 a 59	8	20,00%

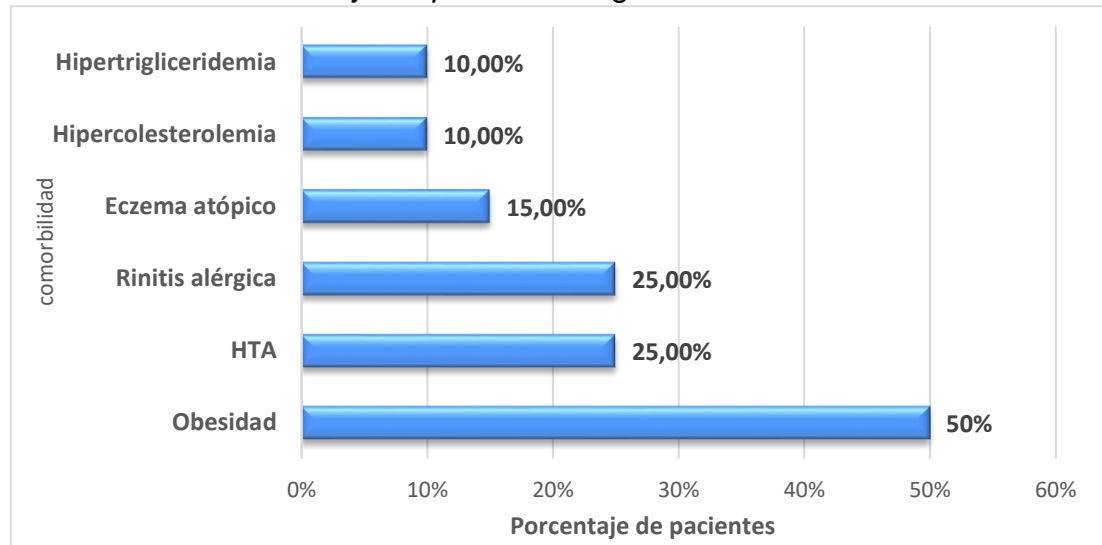


60 o más	2	5,00%
<b>Estación en la que registró el ingreso</b>		
Verano (131 días)	9	22,50%
Otoño (164 días)	22	55,00%
Invierno (92 días)	7	17,50%
Primavera (91 días)	2	5,00%
<b>Asma previa</b>		
No	3	7,50%
Sí	37	92,50%
<b>Nro. de internaciones previas</b>		
Ninguna	14	35,00%
1 o 5	20	50,00%
5 o más	6	15,00%
<b>Vacunas</b>		
Antigripal	14	35,00%
Antineumococo	8	20,00%
<b>Antecedente asma familiar</b>		
No	13	32,50%
Sí	27	67,50%
<b>Medicación previa</b>		
$\beta$ 2 de acción corta	32	80,00%
Corticoides inhalatorios	18	45,00%
$\beta$ 2 de acción larga + corticoide	6	15,00%
Corticoides sistémicos	2	5,00%
Antihistamínicos	1	2,50%
<b>Adherencia al tratamiento*</b>		
Sí	23	71,88%
No	9	28,13%

\* Respecto a los 32 pacientes con algún tratamiento

En el Gráfico Nro. 1 se muestran las comorbilidades más frecuentemente observadas: obesidad (20 pacientes, 50%), hipertensión arterial (10 pacientes, 25%), rinitis alérgica (10 pacientes, 25%), eczema atópico (6 pacientes, 15%), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (4 pacientes cada una, 10%).

Gráfico Nro. 1: Porcentaje de pacientes según comorbilidades más frecuentes



A continuación, se muestra el porcentaje de pacientes de acuerdo con la severidad del asma y de la crisis asmática que derivó en el ingreso hospitalario.

En el gráfico Nro. 2, puede observarse que 21 (53%) de los pacientes presentaron una clasificación de GINA de asma persistente y sólo 19 (47%) asma intermitente.

En el gráfico Nro. 3, evidencia que en 28 pacientes (70%) motivó la internación la presencia de un cuadro moderado, en 10 (25%) un cuadro de severidad grave y sólo dos pacientes (5%) debió ingresar por un cuadro leve.

Gráfico Nro. 2: Porcentaje de pacientes según severidad del asma (n=40)

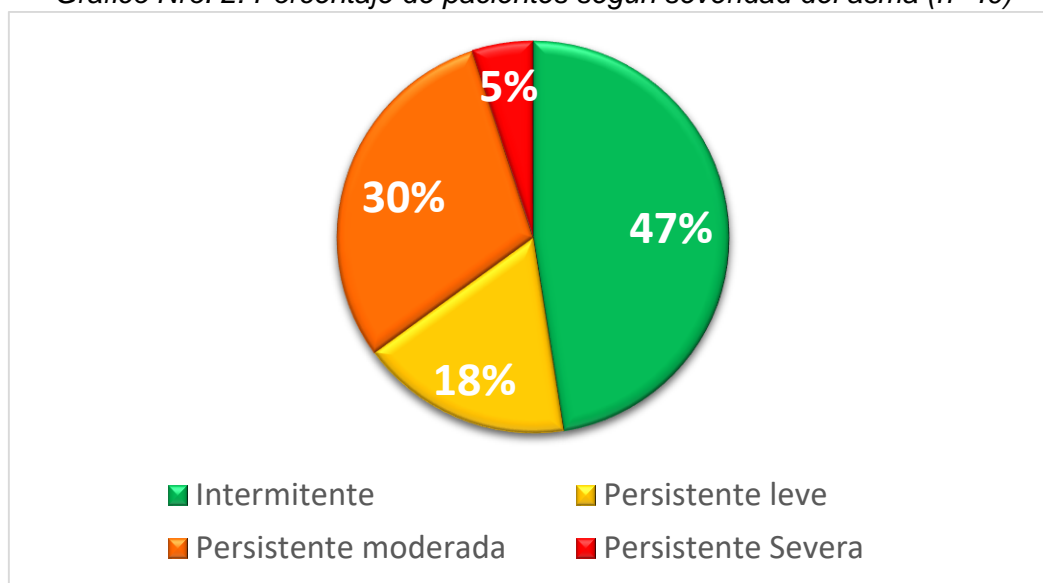
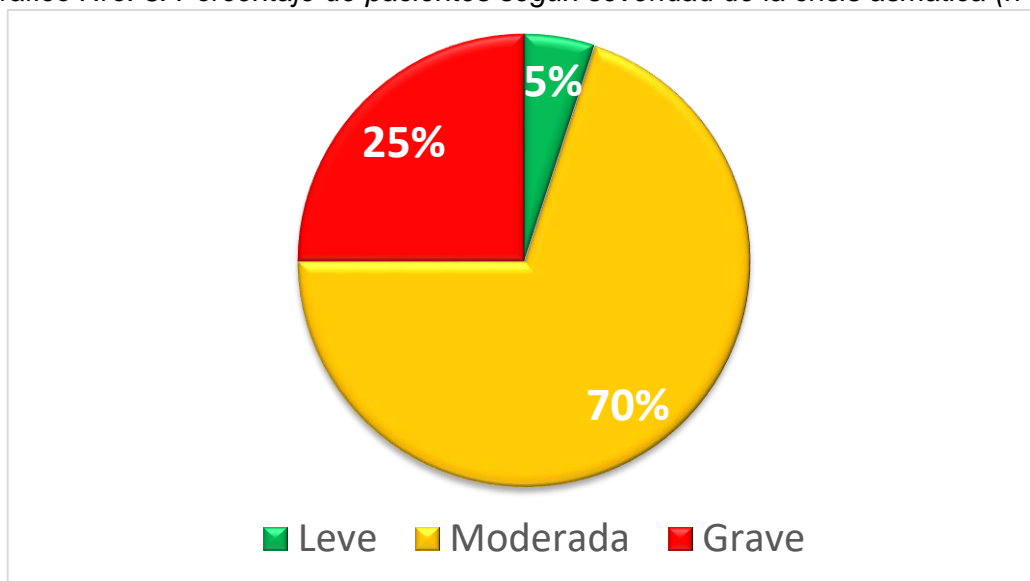


Gráfico Nro. 3: Porcentaje de pacientes según severidad de la crisis asmática (n=40)



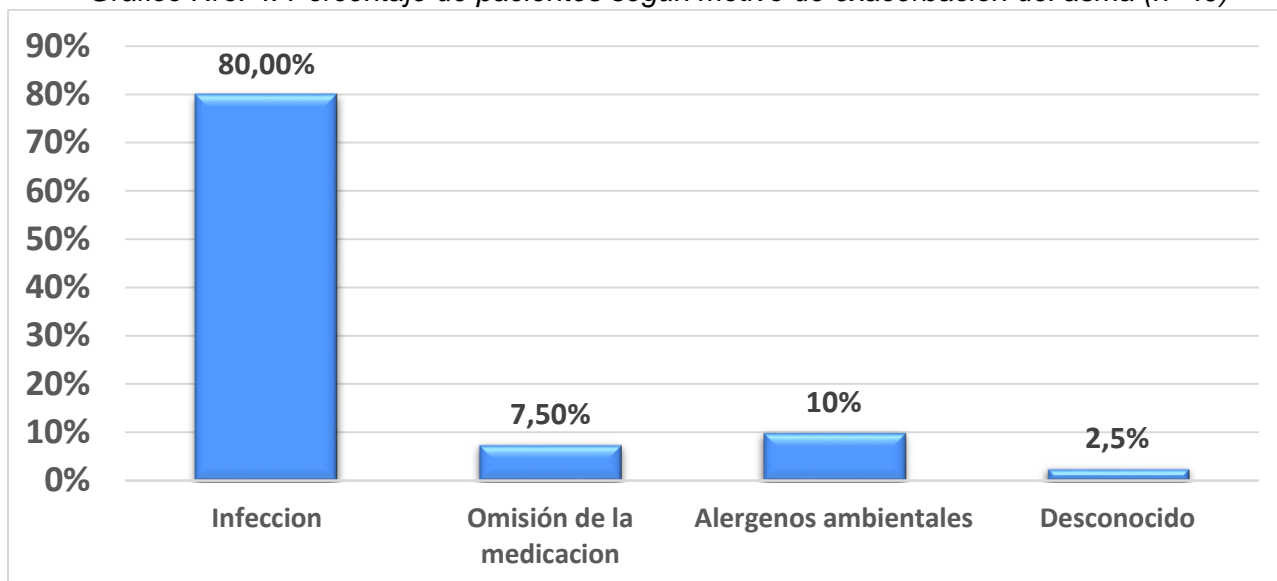
En la tabla Nro. 2, pone en manifiesto la relación entre la severidad del asma estable previa y la severidad de la crisis asmática aguda. La mayor parte de los pacientes han desarrollado una crisis asmática moderada, sin encontrarse una asociación clínicamente significativa entre ambos grupos (Prueba Tau b de Kendall: Valor  $p=0.241$ ).

Tabla Nro.2: Severidad de la crisis asmática, según severidad del asma estable

Severidad del asma estable	Severidad de crisis asmática		
	Leve	Moderada	Grave
Intermitente	1 (5,26%)	15 (78,95%)	3 (15,79%)
Persistente leve	0 (0,00%)	4 (57,14%)	3 (42,86%)
Persistente moderado	1 (8,33%)	7 (58,33%)	4 (33,33%)
Persistente severo	0 (0,00%)	2 (100,00%)	0 (0,00%)

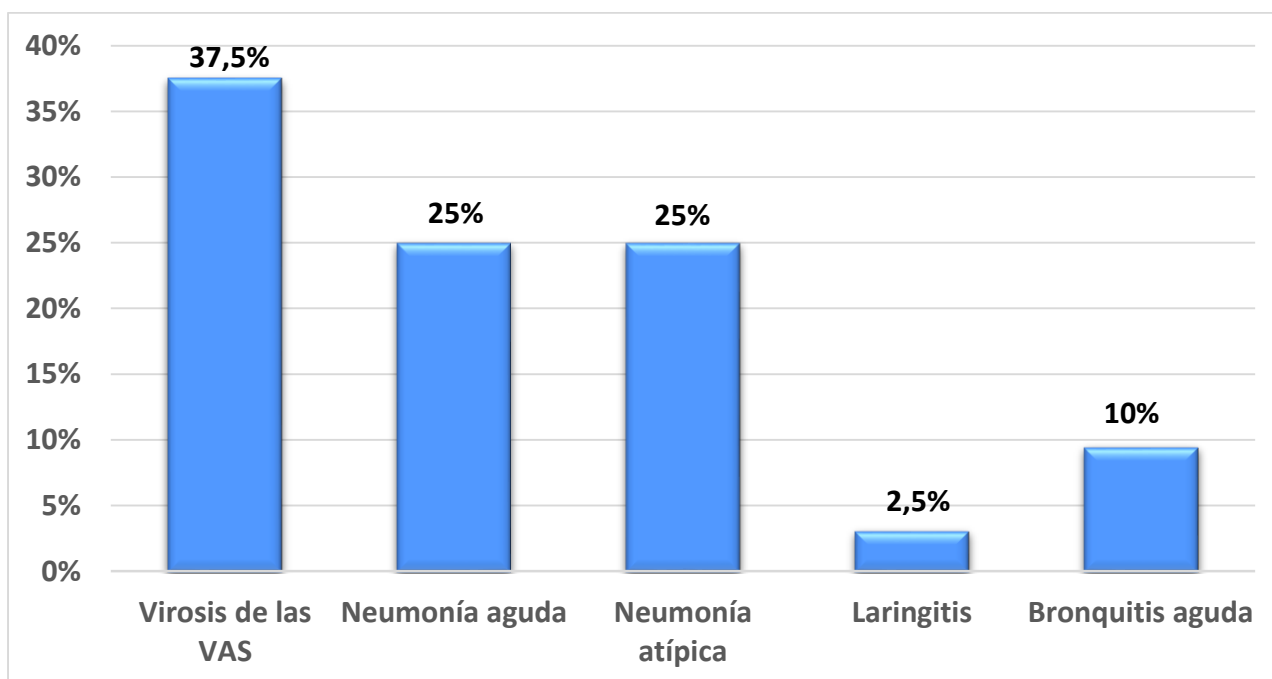
Las causas de exacerbación del asma que dieron lugar al ingreso hospitalario se muestran en el Gráfico Nro. 4. El 80% (32 pacientes) de los ingresos se debió a una exacerbación asmática secundario a un proceso infeccioso, 10% (4 pacientes) por exposición a algún alérgeno ambiental reconocido, 7,5% (3 pacientes) por omisión de la medicación, y solo un paciente (2,5%) no se encontró factor desencadenante. No se registraron casos de ingresos hospitalarios por ejercicio físico o ingesta de fármacos.

Gráfico Nro. 4: Porcentaje de pacientes según motivo de exacerbación del asma (n=40)



De los 32 pacientes considerados infectados (Gráfico Nro. 5) la principal causa fue la virosis de las vías superiores en 12 individuos (37,5%), seguido por las neumonías agudas y atípicas en igual proporción (8 personas, 25% cada uno) y el porcentaje restante debido a otras casusas infecciosas.

Gráfico Nro 5. Porcentaje de pacientes según tipo de infección (n=32).



El tiempo promedio de días de internación por crisis asmáticas fue de  $5,05 \pm 1,58$ .

En la tabla Nro. 3, se investigó la posible asociación entre la cantidad de días de estancia hospitalaria con el sexo, obesidad, severidad del asma estable, presencia de infección respiratoria, y de neumonía de los pacientes. El primer análisis corresponde a la comparación de los tiempos promedio de estancia en relación a cada variable considerada en forma univariada, por medio del test t de student. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos medios en relación al sexo, obesidad, la severidad del asma y la presencia de neumonía.

El segundo análisis corresponde a la evaluación de la estancia hospitalaria en base al conjunto de las variables. Mediante el ajuste de un modelo de regresión lineal múltiple, en el que se han seleccionado las variables significativas mediante el método de eliminación hacia atrás. Resultó que el tiempo de estancia hospitalaria difirió significativamente según la severidad del asma, la presencia de neumonía y de obesidad.

*Tabla Nro. 3: Análisis de las diferencias en los días de estancia hospitalaria en relación a características de los pacientes (n=40)*

Variable	Días de estancia hospitalaria (media $\pm$ desvío std)	Test t-student (valor p)	Modelo de regresión lineal
			Valor p
<b>Sexo</b>			
Femenino	5,48 $\pm$ 1,62	<b>0.044</b>	NS*
Masculino	4,47 $\pm$ 1,42		
<b>Severidad del asma</b>			
Intermitente	4,47 $\pm$ 1,58	<b>0.029</b>	<b>0.040</b>
Persistente	5,57 $\pm$ 1,42		
<b>Neumonía</b>			
No	4,54 $\pm$ 1,44	<b>0.014</b>	<b>0.004</b>
Sí	5,81 $\pm$ 1,56		
<b>Infección respiratoria</b>			
No	4,00 $\pm$ 1,60	0.063	NS*
Sí	5,31 $\pm$ 1,51		
<b>Obesidad</b>			
No	4,50 $\pm$ 1,47	<b>0.028</b>	<b>0.045</b>
Sí	5,60 $\pm$ 1,57		

\*NS: No significativo

Además, se comparó la distribución de los pacientes respecto a la severidad de la crisis asmática, según tuvieran o no obesidad. Los resultados se muestran en la Tabla Nro. 4 y no se encontró relación estadísticamente significativa entre ambas variables (tau b de Kendall,  $p=0.446$ ).

Tabla Nro. 4: Severidad de la crisis asmática según obesidad

Severidad de la crisis asmática	Obesidad		Prueba Tau b de Kendall (valor p)
	No	Sí	
Leve	0 (0,00%)	2 (10,00%)	0.446
Moderada	16 (80,00%)	12 (60,00%)	
Grave	4 (20,00%)	6 (30,00%)	

Se evaluó la posible diferencia en el tiempo medio de estancia en internación según las cinco comorbilidades más frecuentes, luego de la obesidad (Tabla Nro. 5), no encontrándose asociación estadísticamente significativa entre estas variables (ANOVA,  $p=0,602$ ).

Tabla Nro. 5: Días de estancia en internación según comorbilidad (n=40)

Comorbilidad	Estancia promedio (en días)	Desvío std.	ANOVA (valor p)
HTA	5,60	1,27	0.602
Rinitis alérgica	5,40	1,35	
Eczema atópico	4,67	2,16	
Hipercolesterolemia	6,00	1,41	
Hipertrigliceridemia	6,00	1,41	

En la Tabla Nro. 6 se muestran los resultados de la gasometría respecto a la presión parcial de oxígeno, según la severidad de la crisis asmática. Puede observarse que, a mayor severidad del cuadro, peores fueron los resultados obtenidos al evaluar la presión parcial de oxígeno. Esta relación resultó estadísticamente significativa (Prueba Tau b de Kendall: Valor  $p < 0.001$ ).

En cuanto a la presión de dióxido de carbono, se observó hipercapnia en un paciente que padecía crisis asmática grave. Los demás individuos presentaban normocapnia (Prueba Tau b de Kendall: Valor  $p=0.949$ ).

Tabla Nro. 6: Presión parcial de oxígeno, según severidad de la crisis asmática

Severidad de la crisis asmática	Presión parcial de oxígeno			Prueba Tau b de Kendall (valor p)
	Normoxemia	Hipoxemia	Insuficiencia respiratoria	
Leve	1 (50,00%)	1 (50,00%)	0 (0,00%)	< 0.001
Moderada	6 (21,43%)	22 (78,57%)	0 (0,00%)	
Grave	1 (10,00%)	1 (10,00%)	8 (80,00%)	

En la Tabla Nro. 7 se muestran los patrones radiográficos observados, según la severidad de la crisis asmática. Puede observarse que se encontraron 8 pacientes (20,00%) con Rx normal, 11 pacientes (27,50%) con neumonía, 13 (32,50%) con atrapamiento aéreo y 16 (40,00%) con aumento de trama bronquial. En ningún caso se encontró asociación significativa entre el patrón radiográfico y la severidad de la crisis asmática (Prueba Tau b de Kendall con valores de  $p > 0.05$  en todos los casos). No se encontraron pacientes con derrame pleural, neumotórax ni signos de insuficiencia cardíaca.

*Tabla Nro. 7: Patrón radiográfico, según severidad de la crisis asmática*

Patrón radiográfico	Severidad de crisis asmática			Prueba Tau b de Kendall (valor p)
	Leve	Moderada	Grave	
<b>Rx Normal</b>				
Sí	0 (0,00%)	7 (25,00%)	1 (10,00%)	0,711
No	2 (100,00%)	21 (75,00%)	9 (90,00%)	
<b>Neumonía</b>				
Sí	0 (0,00%)	8 (28,57%)	3 (30,00%)	0,309
No	2 (100,00%)	20 (71,43%)	7 (70,00%)	
<b>Atrapamiento aéreo</b>				
Sí	1 (50,00%)	10 (35,71%)	2 (20,00%)	0,855
No	1 (50,00%)	18 (64,29%)	8 (80,00%)	
<b>Trama bronquial aumentada</b>				
Sí	2 (100,00%)	9 (32,14%)	5 (50,00%)	0,486
No	0 (0,00%)	19 (67,86%)	5 (50,00%)	

En la Tabla Nro. 8 se muestran los resultados obtenidos en el hemograma de los pacientes respecto a la eosinofilia, según la severidad de la crisis. No se encontró asociación significativa entre estas variables (Prueba Tau b de Kendall,  $p=0,391$ ).

*Tabla Nro. 8: Eosinofilia según severidad de la crisis asmática*

Eosinofilia	Severidad de crisis asmática	
	Leve/Moderada	Grave
Sí	4 (14,29%)	1 (10,00%)
No	26 (100,00%)	9 (90,00%)

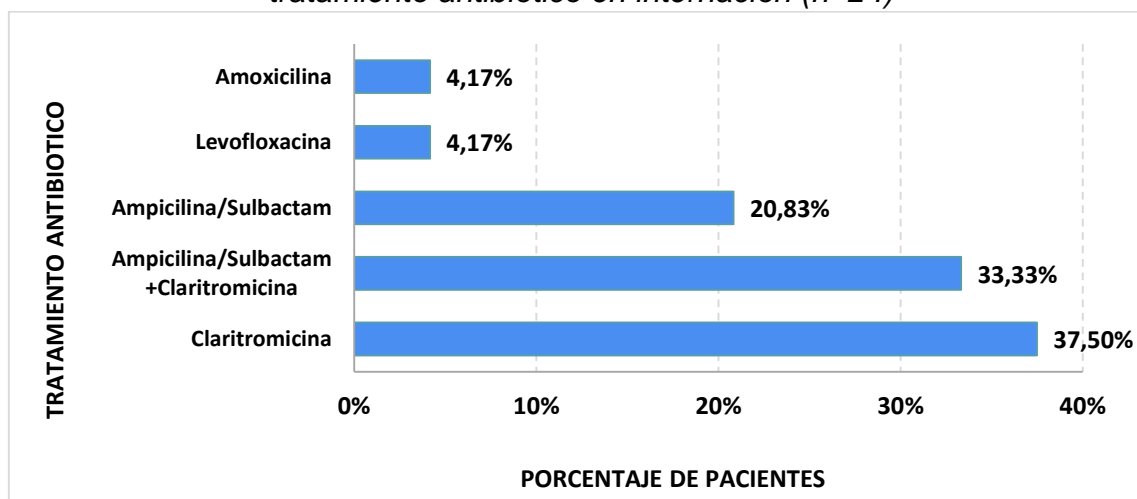
En la tabla Nro. 9, se informan los medicamentos prescritos durante la internación. El 100% (40/40) los pacientes recibieron  $\beta_2$  de acción corta (salbutamol), y el 95% (39/40) corticoides sistémicos y el 60% (24/40) antibióticos.

Tabla Nro. 9: Medicamentos prescritos durante la internación (n=40)

Medicamento	Nro. pacientes	Porcentaje
β2 de acción corta	40	100,00%
Corticoides sistémicos	38	95,00%
Antibióticos	24	60,00%
Antihistamínicos	6	15,00%
Antiviral	3	7,50%
β2 de acción larga + corticoide	3	7,50%
N Acetil cisteína	2	5,00%

En el Gráfico Nro. 6 se presentan los tratamientos antibióticos prescritos empíricamente y el porcentaje de pacientes correspondientes a cada uno de ellos. El principal antibiótico administrado empíricamente fue la claritromicina, en 9 pacientes (37,5%) utilizada como único antibiótico y en 8 (33,3%) como doble esquema antibiótico en conjunto con el AMS, el cual se encontró como segundo fármaco antibacteriano de elección en 5 (20,83%) de manera única.

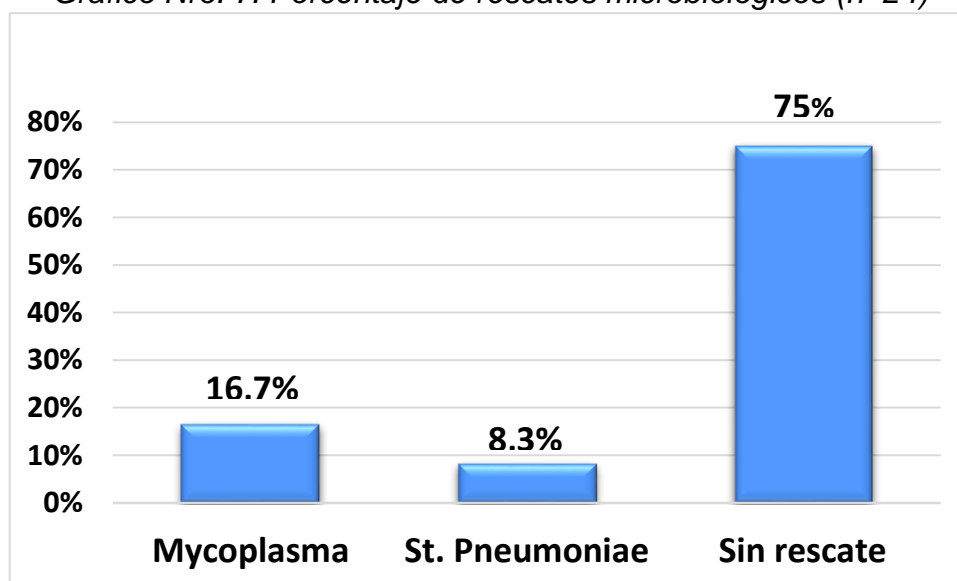
Gráfico Nro. 6: Porcentaje de pacientes según tratamiento antibiótico en internación (n=24)



Sólo 6 de 24 (25%) de los enfermos que recibieron antibiótico, presentó rescates microbiológicos positivos (Gráfico 7). 4 (16,7%) correspondieron a *Mycoplasma Pneumoniae* y fueron tratados con claritromicina y en 2 casos (8,3%) se obtuvo crecimiento en hemocultivos de *Streptococcus Pneumoniae*, uno de los cuales fue tratado con Ampicilina/Sulbactam y el otro, con amoxicilina.



Gráfico Nro. 7: Porcentaje de rescates microbiológicos (n=24)



En la Tabla Nro. 10 se presenta el tiempo promedio de estancia de los pacientes, según hayan recibido o no claritromicina durante la internación y de acuerdo al padecimiento de neumonía. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de estancia en internación y la combinación de los mencionados factores ( $p=0.049$ ). De acuerdo a las comparaciones múltiples realizadas, el tiempo promedio difiere significativamente entre quienes tenían neumonía y recibieron claritromicina en relación a quienes no presentaron ninguna de estas dos condiciones.

Tabla Nro. 10: Días de estancia en internación según presencia de neumonía y prescripción de claritromicina (n=40)

Prescripción de claritromicina	Neumonía	Nro. de pacientes	Estancia promedio (en días)	Desvío std.	ANOVA (valor p)
No	No	19	4.47	1.50	<b>0.049</b>
No	Sí	4	5.25	2.06	
Sí	No	5	4.80	1.30	
Sí	Sí	12	6.00	1.41	

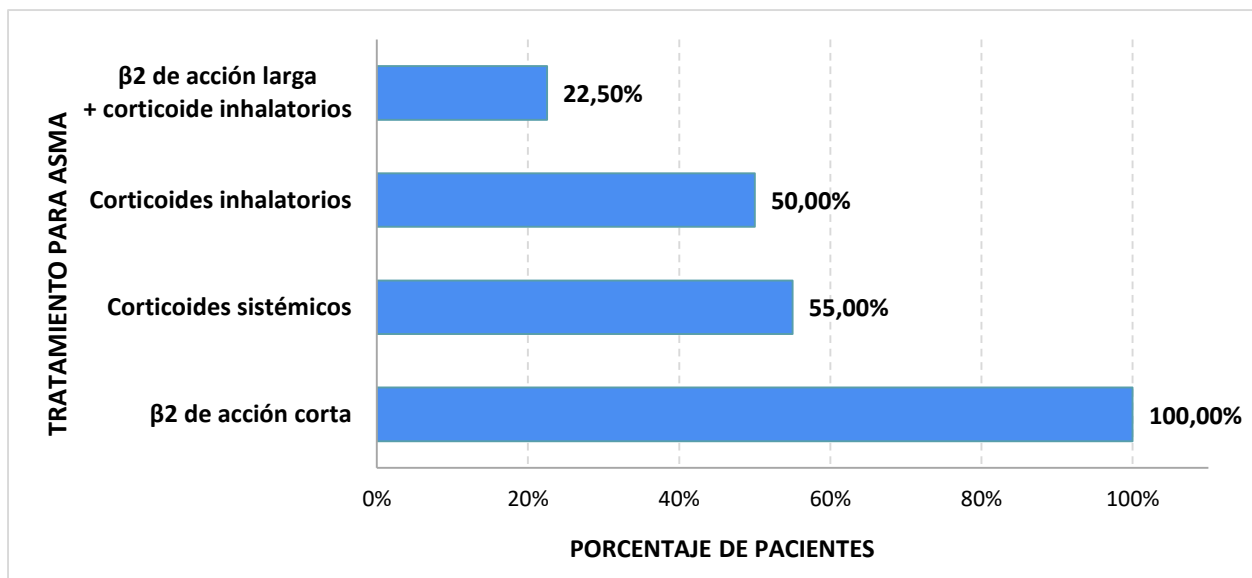
La Tabla Nro. 11 presenta la medicación indicada al momento del alta.

Tabla Nro. 11: Medicamentos prescritos al momento del alta médica (n=40)

Medicamento	Nro. pacientes	Porcentaje
β2 de acción corta	40	100,00%
Corticoides sistémicos	22	55,00%
Corticoides inhalatorios	20	50,00%
Claritromicina	17	42,50%
Amoxicilina/ácido clavulánico	11	27,50%
β2 de acción larga + corticoide	9	22,50%
Antihistamínicos	3	7,50%
Antivirales	1	2,50%
Levofloxacina	1	2,50%

En el Gráfico Nro. 8 se muestran los porcentajes de pacientes que recibieron tratamientos específicos para el tratamiento del asma. Todos los pacientes recibieron medicamentos agonistas adrenérgicos β2 de acción corta, el 55% corticoides sistémicos y un (50%) corticoides inhalados.

Gráfico Nro. 8: Porcentaje de pacientes según tratamiento específico para el asma (n=40)



El 100% de los pacientes (40) cursaron internación en el hospital siendo dado de alta. Ninguno requirió derivación de urgencia a UTI, falleció o se retiró de la institución sin alta médica.

## **Discusión**

El asma es el trastorno inflamatorio crónico de los pulmones más frecuente, que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo y es la enfermedad crónica más frecuente en los niños<sup>3,4</sup>. La Argentina se considera un país de prevalencia intermedia con un rango del 6,3 al 17,3%<sup>1,4-10</sup>.

Es un serio problema de salud a nivel global que afecta a poblaciones de todos los grupos etarios<sup>4</sup>, de prevalencia creciente principalmente en países desarrollados<sup>34,35</sup>. Las exacerbaciones asmáticas conforman una gran parte de la carga de la enfermedad<sup>20</sup>, y por lo tanto la admisión hospitalaria se ha transformado en un indicador objetivo del monitorio en la atención de esta patología. Sin embargo, la información disponible en cuanto a la hospitalización de pacientes asmáticos es escasa y en general casi totalmente restringida a países desarrollados<sup>36,37</sup>. Por lo tanto, el objetivo del trabajo es dar a conocer la realidad local en cuanto a las características clínicas, la terapéutica implementada y la evolución de aquellos pacientes asmáticos que han requerido internación.

De todas las consultas debido a crisis asmática en la guardia externa del Hospital “Intendente Carrasco” en el tiempo estipulado, solamente 40 pacientes requirieron internación en sala general, esto se debe por dos motivos principalmente, el carácter reversible de la enfermedad, lo que permite un tratamiento abreviado en la unidad de cuidados agudos<sup>1,38</sup> con su posterior externación y a su presentación de severidad impredecible con requerimientos en unidad de cuidados intensivos y potencial vinculación a ventilación mecánica artificial<sup>39</sup> que motiva a su derivación a un efector de tercer nivel.

Hubo una leve predominancia en el sexo femenino, 57,5%, con mayor frecuencia en el rango etario comprendido por adultos jóvenes. A pesar de que la distribución estacional no fue equitativa con respecto al periodo de relevamiento, cuando se comparó los eventos agudos con respecto a los días totales estacionales, se observó un aumento de crisis asmáticas en otoño (55% del total, 0.13 eventos/día), probablemente debido al clima de la región, con las primeras circulaciones de los virus respiratorios<sup>40,41</sup>. Esta tendencia se reiteró en los diversos trabajos publicados tanto en la literatura de países de norte América<sup>35,42</sup>, América Latina<sup>36</sup>, Europa<sup>43</sup> y Asia<sup>44</sup>. El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de  $5,05 \pm 1,58$  días.

A pesar de seguir existiendo incertidumbre sobre el grado de protección que ofrece la vacunación contra las exacerbaciones del asma relacionadas con la infección por influenza<sup>45</sup>, las guías nacionales sobre prevención de infecciones respiratorias agudas<sup>46</sup> preponderan en este grupo de pacientes, la indicación de la inmunización contra el virus de la gripe y en *St. Pneumoniae*. Aun así, se observó que sólo el 35% y el 20% de los pacientes se encontraban vacunados contra estos agentes respectivamente, lo que pone en evidencia un fallo en los mecanismos de vigilancia y “rastrilleo” de la Salud Pública en prevención primaria.

Los objetivos a largo plazo para el asma son un buen control de los síntomas, así como la minimización de riesgos futuros de exacerbaciones, para evitar la limitación fija del flujo de aire<sup>1</sup>. Aunque parece un estándar plausible de lograr, la realidad de los países en desarrollo dista bastante del ideal. Esto se pone de manifiesto en que el 20% de los pacientes en nuestro estudio no recibían ninguna medicación específica para el asma, aproximadamente la mitad algún tipo de corticoides inhalados, a pesar que la guía GINA<sup>1</sup> recomienda dosis bajas de corticoides inhalatorios en casi todos los pacientes (incluso en síntomas infrecuentes) debido a que reduce los síntomas, la frecuencia de exacerbación, la internación y mortalidad y sólo un 15% presentaban un esquema terapéutico de tercer escalón (corticoide inhalado más  $\beta 2$  de acción larga) siendo que un 35% presentaba un asma persistente moderado/severo. Estos datos son acordes a otras publicaciones latinoamericanas<sup>36</sup>. El 28% de los individuos no era adherente al mismo, adaptándose a la situación epidemiológica del mundo<sup>47</sup>, en donde Argentina no es la excepción encontrándose que el 4.8% de los asmáticos estaban bien controlados, 48.4% parcialmente y 46.8% mal controlados<sup>48</sup>.

Investigaciones recientes han indicado que la presencia de una condición comórbida asociada al asma puede tener un efecto en la calidad de vida del paciente, las opciones de tratamiento, la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas y las tasas de mortalidad<sup>49</sup>. Las comorbilidades más frecuentes observadas en el presente estudio fueron en primer lugar la obesidad en un 50%, seguido por la rinitis atópica y la hipertensión arterial, ambas en un 25%. Estas cifras difieren en algún grado con a las prevalencias reportadas en Argentina, siendo del 20,8%<sup>50</sup>, 20,5%<sup>51</sup> y del 36%<sup>52</sup> respectivamente. No se pudo encontrar una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de internación y la presencia de una condición comórbida, diferente a la obesidad, en el análisis multivariado. Existe una gran ausencia de

evidencia entre estas asociaciones<sup>53</sup>. Es notable recalcar que la presencia de obesidad en nuestra población en estudio fue superior a lo observado en diferentes publicaciones<sup>36,42</sup> a pesar de saber que el sobrepeso y la obesidad aumenta la incidencia de asma en un 50%<sup>54</sup>. Debido a la jerarquía que posee dicho antecedente como variable independiente, cuando se analizó a la misma en conjunto con otras condiciones clínicas de reelevancia se observó, en el análisis tanto uni como multivariado, que los pacientes obesos estuvieron más días en la institución que aquellos que no ( $p=0.037$ ), sin poder demostrar que la misma genera crisis más severas ( $p=0.446$ ). Estos hallazgos refuerzan los datos publicados en el único estudio clínico sobre este tópico, de Becerra et al.<sup>55</sup>, quienes demostraron que aquellos pacientes con obesidad, síndrome de apnea e hipopnea del sueño o la combinación de ambas, poseen un riesgo relativo aumentado de una estancia hospitalaria mayor. No existen estudios clínicos que analicen el comportamiento de la hipertensión arterial en pacientes con asma, sin embargo, se cree que dicha asociación es una condición asociada a mayores prevalencia de eventos cardiovasculares<sup>56</sup>. Tampoco se encontraron trabajos en la literatura que analizaran directamente a los pacientes asmáticos con aquellos que tienen una rinitis alérgica, aunque se sabe que el tratamiento de una de las dos enfermedades podría tener un impacto beneficioso en los síntomas de ambas, disminuyendo el riesgo de hospitalizaciones por asma y visitas a la sala de emergencias, mejorando la sintomatología pulmonar<sup>57</sup>.

Al evaluar la severidad de la crisis asmática que motivó la internación, se puede discernir que el 70% se debió a crisis moderadas, 25% severas y un 5% a leves, siendo coincidente de una manera lógica con las indicaciones de hospitalización<sup>1,58</sup>. Esta predominancia de hospitalizaciones de crisis moderadas puede deberse a que la mayor parte de los episodios considerados leves responden al tratamiento instaurados en la unidad de guardia externa con una posibilidad de alta y posterior control de forma ambulatoria, y que en los casos de eventos severos, en muchas ocasiones requieren ingreso a unidad de cuidados intensivos, solicitando su derivación temprana desde la guardia externa a un hospital de tercer nivel de atención, al carecer el HIC de la misma. De dichos pacientes, casi la mitad tenían un asma intermitente (46%) y la otra mitad algún grado de síntomas persistentes, en su mayoría moderado-severo, lo que se traduce a un grado de afectación en las actividades diarias, reflejando así mismo una deficiencia en los eslabones de la cadena de control y tratamiento de esta entidad. A pesar de los avances en la terapéutica del asma y en la implementación de directrices para su manejo, la enfermedad sigue estando mal controlada, especialmente

en los países en desarrollo<sup>1-3,12</sup>. Estas cifras alarmantes se reiteran en las distintas naciones latinoamericanas, demostrado en el estudio AIRLA<sup>59</sup>. En el mismo se entrevistaron telefónicamente 46275 personas, de las cuales 2184 adultos asmáticos o padres de niños asmáticos (menores de 16 años) de 11 países de Latinoamérica (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela). El 46,7% presentaron asma intermitente, el 21,8% persistente leve, el 9,8% persistente moderado y el 21,7% persistente severo, siendo limitante en algún modo de sus actividades de la vida diaria en el 79% de los adultos y 68% de los niños, con una ausencia escolar y laboral del 58% y 31% respectivamente. Probablemente esta asimetría entre las normativas internacionales y la realidad podrían deberse a la falta de accesibilidad a los servicios de salud, falta de un diagnóstico correcto de asma, a un tratamiento inadecuado, ya sea por falta de comprensión o ausencia de adherencia y a un precario seguimiento ambulatorio.

No existen trabajos diseñados exclusivamente para evaluar si un adecuado control de la enfermedad evitaría una posible exacerbación, aunque datos extrapolables de estudios de costos permiten suponer que un asma persistente severa desarrolla eventos agudos de mayor jerarquía debido al aumento de las hospitalizaciones<sup>60,61</sup>. A su vez, aquellas personas que usan o han usado recientemente corticoides sistémicos<sup>62</sup> o no son adherente al tratamiento<sup>63</sup> tienen mayor probabilidad de presentar una crisis severa, aunque las mismas se pueden dar en pacientes bien controlados<sup>64</sup>. Por lo tanto intentamos demostrar si el grado de asma crónica poseía injerencia en la crisis aguda desarrollada, sin encontrarse asociación significativa alguna ( $p=0.241$ ).

Se sabe que las infecciones por agentes virales son la principal causa de descompensación aguda del asmático, principalmente por el *Rhinovirus A y C*<sup>65</sup> y que genera una hospitalización estacional<sup>66</sup>, si bien otros virus han sido asociados en menor frecuencia, como el influenza<sup>67</sup>, el virus respiratorio sincicial<sup>68</sup>, y otros menos relacionados<sup>69</sup>. El mecanismo fisiopatológico subyacente se fundamentaría en que los pacientes asmáticos presentarían una producción disminuida de interferón tipo I en diversas células de defensa<sup>70</sup> el cual es un importante agente antiviral y a que la respuesta de las células inmunitarias tanto innatas como adaptativas a las infecciones virales pulmonares facilita el aclaramiento viral, pero al mismo tiempo puede producir una inflamación pulmonar excesiva que provoque daños en los tejidos<sup>69</sup>. La evidencia que relaciona las infecciones bacterianas con las exacerbaciones agudas del asma son limitadas, las mismas pueden afectar el aclaramiento

mucociliar y aumentar la producción de moco en el pulmón y pueden causar una inflamación crónica de las vías respiratorias bajas<sup>70</sup>, a su vez una infección viral concomitante puede alterar las defensas antibacterianas de los macrófagos alveolares y facilitar así la aparición de infecciones bacterianas<sup>71</sup>. A pesar de esto, se demostró que en general la presencia de un proceso infeccioso agrava de forma más marcada la función pulmonar que otra noxa durante un evento agudo<sup>64</sup>. Esta base teórica se refleja en nuestros resultados ya que el 80% de los casos que gatillaron el desarrollo de un evento agudo fue secundario a un proceso infeccioso, dentro del cual predominan las infecciones virales de las vías aéreas (37,5%), la neumonía aguda y atípica (25% cada una), esto ocasionaría aumento de la frecuencia y severidad requiriendo internación. Si bien, el beneficio de las medidas de control ambiental para prevenir las exacerbaciones es limitado<sup>70</sup>, Morgan et al.<sup>72</sup> evaluó la efectividad de una intervención ambiental multifacética basada en el hogar que usó la resolución de la exposición a ácaros del polvo, el tabaquismo pasivo, cucarachas, mascotas, roedores y el moho. El grupo de intervención informó significativamente menos síntomas de asma durante el año de intervención y, de manera interesante, también el año de seguimiento, con un número menor de visitas relacionadas con el asma no programadas al servicio de urgencias o la clínica para el grupo de intervención ( $p=0.04$ ), aunque no así para las hospitalizaciones. Por lo expuesto, a pesar que causas infecciosas probablemente sean las responsables mayores de internación, el control de alérgenos ambientales disminuyen la morbilidad del asmático, y como agentes sanitarios debemos hacer hincapié en mejorar las medidas de control, incluyendo una adecuada educación para el paciente y la familia, una limpieza a fondo de ámbito laboral y doméstico, uso de filtros aéreos, manejo integrado de plagas y mantenimiento de estas prácticas<sup>30</sup>.

Cuando se estudió la relación entre la estancia hospitalaria y diferentes variables de importancia clínica, se observó que en el análisis univariado tanto el sexo femenino, la obesidad, el antecedentes de algún grado de asma persistente y la presencia de neumonía se asociada a una estadía mayor ( $p<0.05$ ), no así la mera presencia de cualquier infección respiratoria. Pero cuando se cotejaron los mismos en un análisis de regresión lineal multivariado se confirma que tanto la presencia de asma persistente ( $5,57 \pm 1,42$ ,  $p=0.040$ ), la obesidad ( $5,60 \pm 1,57$ ,  $p=0.045$ , expuesto previamente), como la neumonía ( $5,81 \pm 1,56$ ,  $p=0.004$ ) son factores independientes de prolongación de tiempo hospitalario con el consiguiente gasto en salud. Los rangos de días de internación promedios reportados en la



literatura oscilan entre 2,44-19,5 días<sup>20,37,42,43,61</sup>. Los trabajos que evaluaron a los pacientes con asma mal controlado o persistente moderado-severo<sup>61,73-75</sup> tuvieron un promedio mayor de días de internación, coincidente con nuestros resultados. Los datos aportados en el presente estudio nos permite dar cuenta de la importancia que radica en optimizar el adecuado control del paciente ambulatorio para evitar una prolongación en los tiempos hospitalarios en el caso de que se presente una exacerbación aguda y de esta forma reducir, el riesgo de infecciones hospitalarias, daños psicológicos de una internación prolongada, costos en salud, y disminución de ausentismo escolar y laboral.

El asma agudo cursa habitualmente con hipoxemia moderada, entre 50 y 60 mm Hg, hipocapnia y alcalosis respiratoria en el 90% de los casos. El mecanismo fisiopatológico corresponde a un desequilibrio importante de las relaciones ventilación/perfusión secundario a la naturaleza inflamatoria de las vías aéreas<sup>76</sup>. La saturación de oxígeno y la presión parcial de oxígeno en sangre mantienen una relación no lineal pero constante representada en la curva de disociación de la hemoglobina<sup>77,78</sup>. Ambos son considerados como parámetros objetivos de gravedad ante una crisis asmática<sup>1</sup>, confirmando en el presente estudio que a mayor gravedad de la crisis asmática menor es la presión parcial de oxígeno en sangre ( $p < 0.001$ ). Cuando se analizó la presión parcial de dióxido de carbono, uno esperaría encontrar inicialmente una hipocapnia secundaria a la hiperventilación típica en estos pacientes o en los cuadros severos debido a fatiga muscular, una hipoventilación alveolar con hipercapnia asociada<sup>76</sup>. Dichos hallazgos no pudieron ser confirmados, considerando un probable sesgo el hecho de que pacientes con cuadros graves son derivados a instituciones de mayor complejidad.

En un antiguo reporte<sup>79</sup> de 117 pacientes admitidos por crisis asmática aguda severa en un hospital de Londres informaron que el atrapamiento aéreo es el único parámetro que se asoció a mayor severidad clínica, nuestro trabajo no encontró relación entre la severidad y los distintos patrones radiográficos.

La presencia de eosinófilos en la inflamación bronquial de los pacientes asmáticos se ha reconocido hace años, y el asma eosinófilo es un fenotipo común (50%). La inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, demostrado en concentraciones elevadas de eosinófilos en el esputo, parece estar estrechamente relacionada con el riesgo de exacerbaciones graves del asma, y a su vez exista una correlación entre los mismos y su recuento en sangre periférica<sup>80,81</sup>. En nuestro estudio sólo 5 pacientes presentaron eosinófilos elevados en el



hemograma sin poder establecer una asociación con la severidad del asma ( $p=0.391$ ), lo que contrasta con datos de otros trabajos publicados donde la presencia de eosinofilia se asociaron a una mayor severidad del evento agudo<sup>82,83</sup> y mayor tendencia a repetir el episodio<sup>84,85</sup>. Hay varios motivos que podrían explicar estos valores, entre ellos es el número pequeño de pacientes y eventos agudos, los estudios mencionados previamente utilizaron valores de corte más bajos para considerar eosinofilia y a que la mitad de los pacientes incluidos presentan obesidad. Con respecto a esto último, se cree que los pacientes obesos presentarían una fisiopatología distinta al fenotipo eosinofílico<sup>86</sup> por lo que no es de extrañar la baja prevalencia de estas alteraciones analíticas.

Acorde a las normativas internacionales<sup>1,2</sup> el 100% de los pacientes recibieron tratamiento con un ABAC, el usado en nuestro servicio fue el salbutamol, y el 95% algún corticoide sistémico ya sea por vía parenteral o vía oral. Consideramos adecuada dicha indicación ya que el uso precoz, dentro de la primer hora, de corticoesteroides sistémicos acelera la resolución y disminuye la recaída de la exacerbación<sup>87,88</sup>. El 55% los siguió recibiendo al momento de la externación, hecho esperable ya que se recomienda su uso por un mínimo de 5 a 7 días<sup>1,89,90</sup>, tiempo mayor que la media de días de internación. Sólo 7,5% recibió corticoides inhalados al ingreso, indicación prescindible ya que, a pesar de escasa evidencia, su uso en agudo no produce cambios clínicamente significativos en la función pulmonar en aquellos que lo han recibido en forma sistémica<sup>91</sup>, contraponiéndose al 72,5% de los pacientes que recibieron corticoides inhalados solos o asociados a agonistas  $\beta_2$  de acción larga al momento del alta, debido a que su uso disminuye el riesgo de muerte u hospitalizaciones futuras<sup>92</sup>.

Se puede considerar que hubo un juicio relativamente criterioso a la hora de indicar antibióticos al prescribirse en el 60% del total de los pacientes, en quienes el 40% tenía una indicación<sup>1,93</sup> por sospecha de neumonía, disminuyendo posibles efectos secundarios, resistencia microbiológica y gastos hospitalarios. Evidencia emergente asocia al desarrollo del asma de novo, su difícil manejo, aumento de frecuencia y severidad de las crisis a la infección crónica por los géneros de microorganismos *Chlamydia* y *Mycoplasma*<sup>94-99</sup>, debido a una exposición a los tejidos de la proteína de shock térmico 60 y al lipopolisacárido bacteriano de su pared asociándose a un aumento de la inflamación del árbol bronquial. Por su parte, los pacientes asmáticos poseen un riesgo aumentado de infección invasiva por *St. Pneumoniae* de 2,4 veces<sup>100</sup>. Acorde a lo anterior, los principales antibiótico prescritos fueron

los macrólidos (Claritromicina), en el 70,7%, seguido por las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina) en el 58,3% para cubrir empíricamente dichos gérmenes, los cuales fueron confirmados posteriormente en 4 de 8 casos de neumonía atípica para el *Mycoplasma Pneumoniae* y en 2 de 8 de neumonía aguda para el *St. Pneumoniae*. Este 50% de positividad en las pruebas de confirmación para la infección de *Mycoplasma* motivó a seguir solicitando las mismas a los individuos asmáticos internados en nuestra institución posteriormente al cierre de relevamiento de pacientes para el presente trabajo, obteniéndose nuevos casos positivos, marcando una tendencia a la infección por bacterias atípicas intracelulares en ellos.

El asma es una enfermedad crónica caracterizada por la inflamación de las vías aéreas la cual puede ser debida o exacerbada por la infección. Por lo tanto los macrólidos son antibióticos atractivos en el tratamiento de la patología por sus efectos antimicrobianos y antiinflamatorios, ya que han demostrado aumentar la apoptosis linfocítica y reducir su proliferación, reducir la producción de especies reactivas de oxígeno y citoquinas proinflamatorias como la interleukina 8 y el TNF $\alpha$  de los neutrófilos, promover el cambio fenotípico de los macrófagos de M1 a M2 con un cambio inmunológico al perfil Th2 y producción la interleukina antiinflamatoria 10 y en el epitelio pulmonar, inhibir la activación de factores de transcripción proinflamatorios como el factor nuclear- $\kappa$ B y la proteína activadora 1<sup>101,102</sup>. Pero más allá de esas cualidades, existe mucha controversia sobre su relevancia en la práctica clínica<sup>103</sup>. Existen estudios en donde reducirían el uso de esteroides o broncodilatadores, mejorían las pruebas de función pulmonar, de laboratorio, las alteraciones de las citoquinas y los perfiles bacterianos aunque es escasa la evidencia sobre su utilidad en exacerbaciones asmáticas y en pacientes hospitalizados<sup>101,104,105</sup>. En nuestro estudio pudimos demostrar que aquellos pacientes con neumonía que han recibido claritromicina presentaron una estancia hospitalaria mayor ( $p=0.049$ ), sin poder determinar estos hallazgos cuando se compararon en quienes recibieron un macrólido pero no tuvieron neumonía o si la presentaron pero le administraron otro antibiótico. En un metaanálisis de Chien-Yu Lin et al<sup>105</sup>, analizaron 8 trabajos donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los días de estancias hospitalarias de pacientes pediátricos con diferentes cuadros obstructivos bronquiales que recibieron macrólidos. Debido a estos resultados disímiles, queda a determinar si el uso de claritromicina es un factor independiente, diferente a la neumonía, que determina el aumento de los días de

internación. Algunas hipótesis que podrían justificar a esta situación, serían que a pesar de las cualidades inmunomoduladoras de los macrólidos, algunos estudios sugieren propiedades proinflamatorias iniciales<sup>106</sup>, la heterogeneidad del asma presenta fenotipos variables por lo que la respuesta y acciones de los macrólidos puede no ser eficaz en todos los subtipos, siendo el asma neutrofílico el que más responde a ellos<sup>101</sup> o una posible predisposición genética o proteómica para sus efectos. Por lo tanto consideramos que se necesitan investigaciones adicionales de las propiedades inmunomoduladoras de los macrólidos en pacientes asmáticos hospitalizados por una exacerbación aguda para generar conclusiones firmes al respecto.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes incluidos durante el tiempo de relevamiento fue reducido, dificultando hallar, probablemente, asociaciones estadísticas entre diferentes variables, aunque las personas que ingresaron, lo hicieron por una indicación médica en su momento permitiendo una mejor visualización de la realidad zonal. En segundo lugar, corresponde a un estudio transversal y descriptivo, donde el seguimiento de los pacientes post-alta, con diferentes evoluciones hubiese enriquecido los datos y en la cual las conductas sobre tratamiento no fueron influenciadas por los investigadores, por lo que queda a merced del juicio clínico del médico actuante. En tercero, la ausencia de estudios objetivos de función pulmonar para evaluar la variabilidad de la función pulmonar, como es el PEF, ya que el mismo, en reglas generales no se realiza al ingreso del paciente a la unidad de urgencias médicas del hospital y la evaluación de los pacientes por parte del servicio de Clínica médica se realiza luego del tratamiento de rescate inicial. En cuarto lugar, no se estudiaron los perfiles fenotípicos del asma. Por último, mencionar que al ser un hospital de segundo nivel que carece de unidad de cuidados críticos, hay un sesgo de pacientes con crisis severa que requirieron derivación a efectores de mayor complejidad.

## **Conclusión**

Se encuentra vasta información sobre el tratamiento crónico del asma o durante su crisis aguda, pero escasos datos se aportan en aquellos pacientes intermedios que requieren internación y cuáles son sus factores de riesgo, por lo que este estudio pretende ser una aproximación a los mismos, siendo un puntapié para nuevas investigaciones sobre este tópico en nuestro medio.

Las infecciones de las vías aéreas continúan siendo la principal causa de exacerbación, predominantemente en los meses de otoño. Existe un alto porcentaje de pacientes con una prescripción de terapia de mantenimiento inadecuada o no adherentes a las indicaciones médicas y una falta de cumplimiento de las normas de prevención primaria como son las inmunizaciones en esta población de riesgo. La comorbilidad más prevalente es la obesidad. Ésta aumentó los tiempos de la internación, como así también lo hicieron, el asma persistente y la presencia de neumonía. En los casos de sospecha de infecciones neumónicas hubo una leve predominancia de rescates microbiológicos de bacterias atípicas lo que justifica el tratamiento empírico con macrólidos, los cuales, cuando se usaron en contexto de una neumonía se asociaron a un aumento en la estancia hospitalaria.

El asma dejó de ser una simple enfermedad inmunoalérgica, para comprender un grupo heterogéneo entidades fenotípicas, con distintas respuestas terapéuticas y evolución clínica, por lo que dar cuenta de la realidad local podría darle herramientas adecuadas a los médicos para implementar estrategias, principalmente en la promoción y prevención primaria de salud y medidas terapéuticas acordes para optimizar la práctica diaria, mejorando la calidad de vida y disminuyendo el ausentismo laboral y escolar.

## Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.
2. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007.
3. World Health Organization. Asthma. Geneva, Switzerland: WHO; 2011.
4. Mosoli M, Fabian D, Holt S et al. The Global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report, *Allergy* 2004; 59: 469-78.
5. Lai C, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009; 64:476-83.
6. Mallo J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30: 439–44.11.
7. J. Arias, Hugo Neffen, Juan Carlos Bossio et al. Prevalencia y características clínicas del asma en adultos jóvenes en zonas urbanas de Argentina. *Arch Bronconeumol*. 2017.
8. Viviana Lezana, J. Carlos Arancibia. Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica. 2006.
9. Ledit Arduso, Cecilia Torrent, Jorge L. Molinas et al. Prevalence of Symptoms of Asthma and Rhinitis in Adult General Population of Rosario, Argentina. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. February 2017.
10. J. Mallo. El asma en niños de América Latina. *Allergol et Immunopathol* 2004; 32 (3):100-3.
11. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec; 120 (6):1360-7.
12. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 180. pp 59–99, 2009.
13. MD Lougheed, C Lemiere, FM Ducharme, et al. Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and

- management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J* 2012; 19 (2):127-164.
14. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al. Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 120 (6):1360-7.
  15. Janson C, Lisspers K, Ställberg B, et al. Prevalence, characteristics and management of frequently exacerbating asthma patients: an observational study in Sweden (PACEHR). *Eur Respir J* 2018.
  16. Siroux V, Boudier A, Anto JM, Cazzoletti L, Accordini S, Alonso J, et al. Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study. *Allergy*. 2008; 63 (5):547-54.
  17. Ek A, Middelveld R, Bertilsson H, Bjerg A, Ekerljung L, Malinovsky A, et al. Chronic rhinosinusitis in asthma is a negative predictor of quality of life: results from the Swedish GA2LEN Survey. *Allergy*. 2013.
  18. Accordini S, Corsico A, Cerveri I, Gislason D, Gulsvik A, Janson C, et al. The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe. *Allergy*. 2007; 63 (1):116-24.
  19. Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *International archives of allergy and immunology*. 2013; 160 (1):93-101.
  20. Carlos Melero, Santiago Quirce, Alicia Huerta et al. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study, *Journal of Asthma*. 2018.
  21. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5):1229-35.
  22. Belachew et al. Assessment of predictors for acute asthma attack in asthmatic patients visiting an Ethiopian hospital: are the potential factors still a threat? *Asthma Research and Practice* (2018) 4:8.
  23. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, et al. Inflammatory and Co-Morbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016.

24. Venkatesh R Ramnath, Sunday Clark, and Carlos A Camargo Jr. Multicenter Study of Clinical Features of Sudden-Onset Versus Slower-Onset Asthma Exacerbations Requiring Hospitalization. *Respir Care* 2007;52(8):1013–1020
25. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *European Respiratory Journal*. 2007; 30(3):452-6.
26. <http://www.rosario.gob.ar/web/servicios/salud/hospitales/hospital-int-dr-gabriel-carrasco>.
27. Levy ML et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG). *Prim Care Respir J*. 2009 Sep; 18(3):130-47.
28. Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma* 2010; 47:162–165.
29. Mandell, Douglas y Bennett: *Principios y Práctica de las Enfermedades Infecciosas*. 7° edición. Editorial Elsevier. 2010.
30. Wright and Phipatanakul. Environmental Remediation in the Treatment of Allergy and Asthma: Latest Update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 March; 14(3): 419.
31. Argente, Horacio A., and Marcelo E. Álvarez. *Semiología Médica: Fisiopatología, Semiología Y Propedéutica, Enseñanza Basada En El Paciente*. Buenos Aires. Médica Panamericana, 2005. Cap. 74-75.
32. Michael Y.M. Chen; Thomas L. Pope, David J. Ott. “Radiología básica”. Ed. McGraw-Hill Interamericana. (Madrid 2006).
33. A. J. Nunn and I. Gregg. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ*. 1989 Apr 22; 298(6680): 1068–1070.
34. H. Backman, P. Räsänen, L. Hedman, et al., Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016-results from three population surveys, *Clin. Exp. Allergy* 13 (2017).
35. A.S. Gershon, J. Guan, C. Wang, T. To, Trends in asthma prevalence and incidence in Ontario, Canada, 1996-2005: a population study, *Am. J. Epidemiol.* 172 (2010) 728–736.
36. Herrera AM, et al. Hospitalizations for asthma exacerbation in Chilean children: A multicenter observational study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018.



37. M.K. Pelkonen et al. 30-year trends in asthma and the trends in relation to hospitalization and mortality *Respiratory Medicine* 142 (2018) 29–35.
38. Fernando D Martinez, Donata Vercelli. Asthma. *Lancet*. 2013 Oct 19; 382(9901):1360-72.
39. Gibbison B, Griggs K, Mukherjee M, Sheikh A. Ten years of asthma admissions to adult critical care units in England and Wales. *BMJ Open* 2013; 3:e003420.
40. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin-vigilancia-404-23-3-2018.pdf>
41. Guilleminault L, et al. La saisonnalité dans l'asthme : causes et approches thérapeutiques. *Presse Med.* (2016).
42. Bani Preet Kaur et al. Asthma: Hospitalization Trends and Predictors of In-Hospital Mortality and Hospitalization Costs in the USA (2001–2010). *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168:71–78.
43. Miguel-Díez J, et al., National trends in hospital admissions for asthma exacerbations among pediatric and young adult population in Spain (2002-2010), *Respiratory Medicine* (2014).
44. Ziyab AH, Abul AT. Trends in asthma hospital admissions and mortality in Kuwait, 2000–2014: a national retrospective observational study. *BMJ Open* 2018.
45. Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16; (2):CD000364.
46. [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000840cnt-2018-07\\_guia-infecciones-respiratorias-agudas-web.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000840cnt-2018-07_guia-infecciones-respiratorias-agudas-web.pdf).
47. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 45:396–407.
48. Solé et al. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America – short review. *Asthma Research and Practice* (2017) 3:4
49. A. S. Gershon, C. Wang, J. Guan, and T. Burden of comorbidity in individuals with asthma, *Thorax*, vol. 65, no. 7, pp. 612–618, 2010.
50. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para enfermedades No transmisibles. Indec. Ministerio de Salud. Argentina 2013.
51. Estudio Nacional de Prevalencia de Rinitis Alérgica en Argentina (PARA 2017) Daniel O. Vazquez – Director Comité Científico de Rinitis y VAS de la AAAeIC. Iris Medina – Comité Científico de Rinitis y VAS de la AAAeIC. Gabriel Gattolín – Comité Científico



de Rinitis y VAS de la AAAeIC. Claudio Parisi -comité Científico de Rinitis y VAS de la AAAeIC

52. Roberto A. Ingaramo. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial 2016.
53. Masoud Mahdavian et al. Effects of Comorbidities on Asthma Hospitalization and Mortality Rates: A Systematic Review. *Canadian Respiratory Journal* Volume 2018.
54. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(7):661–6.
55. M. B. Becerra, B. J. Becerra, and M. Teodorescu, “Healthcare burden of obstructive sleep apnea and obesity among asthma hospitalizations: results from the U. S.- based nationwide inpatient sample,” *Respiratory Medicine*, vol. 117, pp. 230–236, 2016.
56. C. Iribarren, I. V. Tolstykh, M. K. Miller, E. Sobel, and M. D. Eisner, “Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts”, *American Journal of Epidemiology*, vol. 176, no. 11, pp. 1014–1024, 2012.
57. J. Crystal-Peters, C. Neslusan, W. H. Crown, and A. Torres, “Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 109, no. 1, pp. 57–62, 2002.
58. Anne-Maree Kelly et al. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respiratory Medicine* (2004) 98, 777–781.
59. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2005; 17(3):191–7.
60. Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q, et al. Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. *Respir Med*. 2006; 100:140–147.
61. Lee YJ, Kwon SH, Hong SH, et al. Health care utilization and direct costs in mild, moderate, and severe adult asthma: a descriptive study using the 2014 South Korean health insurance database. *Clin Ther* 2017; 39:527–36.

62. GG Alvarez, M Schulzer, D Jung, JM FitzGerald. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005; 12(5):265-270.
63. P M Sturdy et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax* 2002; 57:1034–1039.
64. Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet (London, England)*. 1999; 353:364–369.
65. Shyam Mohapatra and Gary Hellermann. *Infectious Diseases and Asthma* November 2010 Volume 30, Issue 4, p453-592.
66. Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:557–62.
67. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med*. 2010; 362:45–55.
68. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005; 352:1749–59.
69. Yoo JK, Kim TS, Hufford MM, Braciale TJ. Viral infection of the lung: host response and sequelae. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132:1263–76.
70. Castillo et al. Asthma exacerbations: Pathogenesis, prevention and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(4): 918–927.
71. Oliver BG, Lim S, Wark P, Laza-Stanca V, King N, Black JL, et al. Rhinovirus exposure impairs immune responses to bacterial products in human alveolar macrophages. *Thorax*. 2008; 63:519–25.
72. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R 3rd, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 2004; 351:1068–80.
73. Flórez-Tanus et al. Health care costs and resource utilization for different asthma severity stages in Colombia: a claims data analysis *World Allergy Organization Journal* (2018) 11:26
74. Mark D Eisner et al. Risk factors for hospitalization among adults with asthma: the influence of sociodemographic factors and asthma severity. *Respir Res* 2001, 2:53–60.

75. S. Reyes et al. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31: 1061–1067.
76. Rozman Borstnar, Ciril; Cardellach, Francesc. Farreras-Rozman. *Medicina Interna*, 17a. ed. Elsevier España, S.L. Sección V: Neumonología.
77. Arun Madan. Correlation between the levels of SpO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub>. *Lung India*. 2017 May-Jun; 34(3): 307–308.
78. Barret, K et al. *Ganong Fisiología Médica*. 23<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill Interamericana de España S.L. Año 2011. Capítulo 36.
79. Ian S. Petheram et al. Value of Chest Radiographs in Severe Acute Asthma. *Clinical Radiology* (1981) 32, 281-282.
80. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715–21.
81. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax* 2015; 70:115–20.
82. Signe Vedel-Krogh et al. Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study. *Clinical Chemistry* 63:4, 823–832 (2017)
83. David B Price et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015.
84. Kerkhof M, Tran TN, van den Berge M, Brusselle GG, Gopalan G, Jones RCM, et al. (2018). Association between blood eosinophil count and risk of readmission for patients with asthma: Historical cohort study. *PLoS ONE* 13(7): e0201143.
85. Robert S. Zeiger et al. High Blood Eosinophil Count Is a Risk Factor for Future Asthma Exacerbations in Adult Persistent Asthma. *ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT* NOVEMBER/DECEMBER 2014.
86. Sveta Mohanan et al. Obesity and asthma: Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. *Experimental Biology and Medicine* 2014; 239: 1531–1540.
87. Manser R, Reid D, Abramson MJ. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1.

88. Rowe BH, Spooner C, Ducharme F, Bretzlaff J, Bota G. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
89. Tsuyoshi Hasegawa, Kyosuke Ishihara, Shunji Takakura, et al. Duration of Systemic Corticosteroids in the Treatment of Asthma. *Internal Medicine* Vol. 39, No. 10 (October 2000)
90. A.M. JONES et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *RESPIRATORY MEDICINE*. Vol.96 (2002) 950:954.
91. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo Jr CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12.
92. SAMY SUISSA et al. Low-Dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:332-336.
93. Normansell R, Sayer B, Waterson S, Dennett EJ, Del Forno M, Dunleavy A. Antibiotics for exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art.
94. L.C. von Hertzen. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J* 2002; 19: 546–556.
95. Webley and Hahn. Infection-mediated asthma: etiology, mechanisms and treatment options, with focus on *Chlamydia pneumoniae* and macrolides. *Respiratory Research* (2017) 18:98.
96. Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, et al. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 254–259.
97. Kassisse E, García H, Prada L, et al. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(3):179-185.
98. Hong, S.-J. The role of *mycoplasma pneumoniae* infection in asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012, 4, 59–61.
99. Johnston SL, Martin RJ. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1078–89.

100. Thomas R. Talbot et al. Asthma as a Risk Factor for Invasive Pneumococcal Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:2082-90.
101. Ernie H C Wong et al. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *Lancet Respir Med* 2014.
102. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N and Ritz N (2018) The Immunomodulatory Effects of Macrolides — A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front. Immunol.* 9:302.
103. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9.
104. Johnston SL et al. Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma: The AZALEA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Nov 1; 176(11):1630-1637.
105. Chien-Yu Lin et al. Effects of Macrolide Treatment during the Hospitalization of Children with Childhood Wheezing Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2018, 7, 432.
106. Shinkai M, Foster GH, Rubin BK. Macrolide antibiotics modulate ERK phosphorylation and IL-8 and GM-CSF production by human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L75–85.

## Anexo

### Ficha de internaciones por crisis asmática

He recibido y entendido la información proporcionada que se me ha leído. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

FIRMA:

ACLARACIÓN:

DNI:

---

Número de DNI:

Nombre y apellido:

Sexo :

Edad:

Fecha ingreso:

Fecha egreso:

Días de internación:

Número de internaciones previas:

Estación del año:

Antecedentes familiares (SI o NO, quién):

Antecedentes Personales u enfermedad actual (SI o NO)

HTA:  DBT I:  DBT II:  CARDIOPIATÍA ISQUÉMICA:  DISLIPEMIA:  ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA:

CIRROSIS:  ACV:  RINITIS ATÓPICA:  ECZEMA ATÓPICO:  URTICARIA:  Z-21:  B-24:  TBC:

PARASITOSIS:

Otras enfermedades:

Medicación previa (SI o no): Antihistamínicos:  Corticoides sistémicos oral o inyectable:  B2 corta  
salbutamol:  Budesonide:  Fluticasona:  budesonide+formoterol:  Fluticasona+salmeterol:   
Montelukast:

Adherencia al tratamiento (SI o NO):

Severidad de asma estable previo (SEVERIDAD SEGUN GINA2000):

1=Intermitente (-1/sem y asintomático entre ataques; SN-2/mes; PEF+80%)

2=Pers Leve (+1/sem y -1/día; SN+2/mes; PEF+80%)

3=Pers Moderada (diarios; B2diario;-actividad; SN+1/semana; PEF 60-80%)

4=Pers Severa (continuos y actividad física limitada; SN freq; PEF-60%)

Comentario:

---

Tiempo de inicio de síntomas actuales:

Severidad de crisis asmática (Según GINA 2000):

*“Características clínico-epidemiológicas de pacientes internados por crisis asmáticas en un hospital de segundo nivel de la ciudad de Rosario”*

1. Leve:
2. Moderada:
3. Grave:
4. Parada respiratorio inminente:

Motivo de ingreso: Infección:  Exposición a alérgenos:  fármacos:  Ejercicio físico:

Se desconoce:

Infección Respiratorio: Virosis de las VAS:  Faringitis:  Laringitis:  Bronquitis:  Neumonía aguda:  neumonía atípica:

Rescate microbiológico:

Vacunas al ingreso (SI o no): Antigripal:  Antieumocócica:

Laboratorio al ingreso: Leucocitos:  Neutrófilos:  Eosinófilos:  Basófilos:  Monocitos:   
Linfocitos:  GR  Hcto:  HB:  VES:

Estado ácido-base al ingreso: pH:  pO2:  pCO2:  HCO3:  %Sat:  EB:  FiO2:

Rx al ingreso (SI o NO): Neumonía:  Derrame:  Neumotorax:  Atrapamiento aéreo:  Trama bronquial aumentada:  Signos de falla cardíaca:

---

Durante la internación requirió (SI o NO): Teofilina:  Corticoides sistémicos:  Salbutamol:

Magnesio:  Antihistamínicos:  Antibióticos:

Otros medicamentos usados:

---

EGRESO (SI o NO): UTI:  Muerte:  Fuga:  Alta:

Pico Flujo al alta:

Medicación al alta: Antihistamínicos:  Corticoides sistémicos:  B2 de acción corta:  Budesonide:   
Fluticasona:  Budesonide+formoterol:  Fluticasona+salmeterol:  Montelukast:

Comentarios: