



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

**MICROORGANISMOS PATÓGENOS CAUSANTES DE
EXACERBACIÓN DE ASMA EN ADULTOS.**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA

PRESENTA

DRA. GABRIELA MILLÁN ROSAS

ASESORA DE TESIS:

DRA. RENATA BÁEZ SALDAÑA

CO-ASESORES:

DR. JAIR RODRÍGUEZ BARRAGÁN

DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ

DR. FRANCISCO QUIÑONES FALCONI



MEXICO, D.F. AGOSTO DE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA**

**DRA MARGARITA FERNANDEZ VEGA .
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

**DRA. RENATA BÁEZ SALDAÑA
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA**

ÍNDICE.

Carátula	1
Dedicatoria	4
Resumen	5
1. Introducción	6
2. Justificación	11
3. Objetivos	12
4. Material y métodos	13
4.1 Diseño de la Investigación	13
4.2 Variables	14
5. Análisis Estadístico	19
6. Resultados	20
7. Discusión	23
8. Conclusiones	25
9. Referencias Bibliográficas	26
10. Anexos	29

DEDICATORIAS:

Con todo mi Amor y Cariño **a ti Dios** que me diste la oportunidad de vivir y de regalarme una familia maravillosa

A mis Padres: **Facundo Millán y Amada Rosas** que me dieron la vida y que han estado conmigo en todo momento.

A mis Hermanos: **Armando, Sandra y Diego**, gracias por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho. Y a mis sobrinos: **Paco y Sebastián** que son parte importante en mi vida

A ti mi Amor **José Luis**, por compartir y estar conmigo en los momentos más difíciles gracias por tu amor, por ser la persona que eres pero sobre todo gracias por enseñarme a creer en mi

A mis Maestros:

Dra. Renata Báez gracias por su paciencia y sus enseñanzas.

Dr. Jair Rodríguez, por su apoyo incondicional para la realización de esta tesis.

Y en especial gracias al **Dr. José Narro Robles** por confiar en mí, por impulsarme, motivarme y contribuir para que yo me encuentre en este momento.

A todos mis amigos sin excluir a ninguno pero en especial a **Olivia y Carina**, a quienes les doy las gracias por su amistad incondicional.

Y a mi **Universidad Nacional Autónoma de México**, en especial a la **Facultad de Medicina** por haberme formado; siendo la máxima casa de estudios

formadora de profesionistas que sirven al país: no tengo palabras para agradecer todo lo que la universidad me ha dado.

RESUMEN .

Introducción:

Las exacerbaciones de asma en adultos constituyen la primera causa de atención en el servicio de urgencias del INER. La participación de las infecciones bacterianas y virales en su patogénesis está poco explorada.

Objetivos:

Identificar la frecuencia y tipo de microorganismos patógenos causantes de exacerbación de asma en adultos.

Describir las características clínicas, funcionales y de laboratorio de los pacientes adultos con exacerbación de asma.

Evaluar la asociación entre la etiología microbiana de la exacerbación y la gravedad de la misma.

Métodos

Estudio descriptivo, prospectivo y transversal. Se incluyeron pacientes con exacerbación de asma de acuerdo a los estándares internacionales atendidos en el servicio de urgencias del INER de Octubre de 2009 a Mayo de 2010. Se estudiaron sus características clínicas y funcionales respiratorias de la enfermedad y la exacerbación. Se les realizó toma de muestra de expectoración, lavado nasal e hisopado nasofaríngeo para identificación de virus y bacterias mediante el método de PCR en tiempo real.

Resultados:

Se incluyeron 90 pacientes, la mediana de la edad fue de 32 años, 56 (62%) fueron mujeres, en 63 (70%) pacientes el factor clínico desencadenante más frecuente de la exacerbación fue el síndrome gripal 36 (40%) pacientes. Se identificó microorganismo patógeno por cualquiera de los tres métodos en 42 (47%) pacientes, por cultivo de expectoración en 9 (10%) pacientes, lavado nasal en 20 (23%), hisopado 21 (24%) pacientes. Los microorganismos identificados fueron: *S. pneumoniae* 13 (14%), *H. influenza* 9 (10%), *Burkholderia* 4 (4.4%) *S. aureus* 3 (3.33%), *Serratia marcescens* 3 (3.33%) *Branhamella* c. 2 (2.22%), otras bacterias 5(6%). *Influenza A* (H1N1) 8(9%), *Rhinovirus* 8 (9%), *Influenza A* 2 (2.22%) *Parainfluenza*, *Metapneumovirus* y *Adenovirus* en un caso cada uno. No se documentó asociación entre gravedad de la crisis y la identificación del patógeno.

Conclusiones:

En casi la mitad de la muestra estudiada se identificó un microorganismo, las bacterias fueron más frecuentes 35 (39%) que los virus 20(22%), sin embargo, esto no es prueba definitiva de que la infección sea la causa de la exacerbación,

así mismo no hubo asociación entre la gravedad de la crisis y la presencia de microorganismo patógeno.

INTRODUCCIÓN

En México el asma es una de las 10 primeras causas de utilización de los servicios de salud especialmente los de urgencias y de consulta externa. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en el año 2009, la primera causa de atención en el servicio de Urgencias fueron pacientes con exacerbación de asma, con un total aproximado de 3027 consultas.

Está bien documentado que las infecciones respiratorias (entre otros) son factores desencadenantes de exacerbaciones de asma, pero su influencia en población adulta ha sido poco estudiada. La identificación de virus en secreciones respiratorias es muy variable, desde un 44% hasta un 78%, con menos participación de las bacterias. Por otra parte, la raza y el grupo étnico también son factores que modifican tanto la frecuencia como la gravedad de las exacerbaciones, por tal motivo, es conveniente estudiar las características clínicas y la posible participación de microorganismos patógenos en secreciones respiratorias de las exacerbaciones de asma en población adulta.

El asma es un serio problema de salud a nivel mundial con un estimado de 300 millones de individuos afectados. Personas de todas las edades, en países de todo el mundo se ven afectadas por esta enfermedad crónica, que cuando no se controla, puede afectar la vida cotidiana y en ocasiones inclusive podría ser fatal; existe evidencia de que la prevalencia del asma ha aumentando recientemente en algunos países.(1)

La prevalencia global de asma oscila entre el 1 y el 18 %. En Estados Unidos de América. Según los centros para el control de enfermedades el CDC para el 2003, se estimó una prevalencia del 5.8% (2). En México, según Masoli et al; en 2004 se estimó una prevalencia de 3.3% con base en sibilancias en los 12

meses previos, referidas en un cuestionario aplicado en niños de entre 13 y 14 años de edad (3). Resultados del estudio PLATINO, en el mismo año se estimó una prevalencia para asma de 5% (3.8% -6.2%) con base a diagnóstico médico.(4)

En México el asma es una de las 10 primeras causas de utilización de los servicios de salud especialmente los de urgencias y de consulta externa, en cuanto a su prevalencia varía entre el 5 y 15% con un promedio de 8.2%.

En un estudio publicado por Tatto-Cano et al en 1997 en donde se utilizó por primera vez la metodología propuesta por el international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISSAC) la prevalencia fue de 5.8 % (5.2%- 6.4%) con base a diagnóstico médico y 21.8% (20.7- 22.9%) con respecto a sibilancias.(5)

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en el 2009 se atendieron en el Área de Urgencias un total de 13513 consultas de las cuales 3027 (22.40) fueron pacientes con crisis asmática siendo ésta la primera causa de consulta y tan solo en el primer semestre del 2010 de un total de 6098 consultas, la atención por asma sigue siendo la primera causa con el 27.89% del total, siendo predominante en el sexo femenino. (Cuadros. 1, 2)

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que 15 millones de años vida ajustados para incapacidad (DALYs) han sido perdidos anualmente debido al asma, representando el 1% del total de la carga global por enfermedad. (6)

DEFINICIÓN

El asma es un trastorno definido por sus características clínicas, fisiológicas, y patológicas como un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas en el cual participan muchas células y elementos celulares, asociada a veces a cambios estructurales de la misma.(2)

La inflamación crónica está asociada con hiperreactividad de la vía aérea que lleva a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos particularmente en la noche o temprano por las mañanas. Estos episodios están usualmente asociados a obstrucción generalizada y variable al flujo aéreo que es reversible, ya sea de manera espontánea o con tratamiento. Su patogénesis aun

no está bien definida, por lo que la definición es descriptiva e incluye diferentes fenotipos que son cada vez mejor reconocidos. Se ha considerado que el asma mas que una entidad es un síndrome complejo con diferentes fenotipos; en la mayoría de los sujetos el asma tiene su inicio en la infancia y tanto factores genéticos (atopia) como ambientales (virus, alérgenos, ocupacionales) contribuyen a su inicio y evolución.(2)

Las pruebas de función pulmonar (espirometría) proporcionan una idea de la gravedad de la limitación al flujo de aire, de su reversibilidad, variabilidad, y proporcionan la confirmación del diagnóstico del asma. La investigación del estado alérgico (las pruebas de alergia) pueden ayudar en la identificación de los factores de riesgo que causan los síntomas de asma en pacientes de manera individual (3)

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología del asma es compleja; sin embargo la inflamación juega un papel central. Estudios recientes han demostrado inflamación de la vía aérea en biopsias bronquiales. El patrón característico de la inflamación encontrado en las enfermedades alérgicas se encuentra en el asma, con activación de las células cebadas, aumento en el número de eosinófilos activados y un aumento de las células T receptoras, células T asesinas (T_k) y linfocitos T cooperadores 2 (Th₂), que desencadenan la salida de mediadores que contribuyen a los cambios estructurales de la vía aérea también producen mediadores inflamatorios, y contribuyen a la persistencia de la inflamación de varias maneras; estos cambios ocurren tanto en vía aérea central como periférica.(8) (Figura. 1)

La disminución del calibre de la vía aérea es el evento final común que conduce a los síntomas y a los cambios fisiológicos en el asma. Varios factores contribuyen para su desarrollo como lo es el engrosamiento de la vía aérea, la cual está dada por: contracción de músculo liso, edema, engrosamiento de la vía aérea así como hipersecreción de moco. (8)

La hiperreactividad de la vía aérea, es la alteración funcional característica del asma, provoca un estrechamiento de la vía aérea en respuesta a estímulos que serían inofensivos en personas normales. En consecuencia, este estrechamiento de la vía aérea provoca limitación variable al flujo del aire y síntomas intermitentes. Finalmente la hiperreactividad se asocia a la inflamación y a la

reparación de la vía aérea y es parcialmente reversible con terapia; sin embargo sus mecanismos aun no se han dilucidado completamente.(9)

Gravedad del Asma.

El asma se ha subdividido de acuerdo a la gravedad basado en el nivel de los síntomas, limitación al flujo de aire y variabilidad de la función pulmonar, y la divide en cuatro categorías: intermitentes, leve persistente, moderada persistente, y severa persistente.

La clasificación del asma, basada en la gravedad, es útil de establecer cuando las decisiones se están tomando sobre el manejo en la evaluación inicial de un paciente. Es importante reconocer, sin embargo, que la gravedad del asma implica ambas, la gravedad de la enfermedad subyacente y su sensibilidad al tratamiento; además, la gravedad no es una característica invariable de un individuo con asma, sino que puede cambiar a través de los meses o años. (13) (cuadro 3).

Control del Asma

El control del asma se refiere al control de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Un programa de trabajo basando en la opinión actual que no ha sido validada brinda las características de asma controlada, parcialmente controlada, y asma descontrolada. El control completo del asma se logra comúnmente con tratamiento, cuyo objetivo tendría que ser, el lograr mantener el control por periodos prolongados, con la debida atención a la seguridad del tratamiento y potenciales efectos adversos, y además el costo del tratamiento.(17) (Cuadro.4)

Exacerbación de Asma

Las exacerbaciones del asma (las crisis de asma o asma aguda) son episodios de aumento progresivo en la dificultad respiratoria, tos, sibilancias, u opresión torácica, o una combinación de estos síntomas, es común tener falla respiratoria. Las exacerbaciones son caracterizadas por disminución en el flujo aéreo espiratorio se puede cuantificar midiendo la función pulmonar. (PEF o FEV1). Estas medidas son indicadores más confiables de la gravedad de la limitación al flujo aéreo que el grado de los síntomas. La gravedad de los síntomas puede, sin

embargo, ser una medida más sensible del inicio de una exacerbación porque el aumento en síntomas precede generalmente el deterioro del flujo pico. No obstante, una minoría de pacientes percibe muy poco sus síntomas, y puede tener un descenso significativo en la función pulmonar sin cambios significativos en síntomas. Esta situación afecta especialmente a pacientes con asma casi fatal y también parece ser más probable en varones. Por lo tanto, las estrategias para tratar exacerbaciones, en forma general, se adaptan y se implementan lo mejor posible con un nivel local. (8)

El agravamiento transitorio del asma puede ocurrir como resultado de la exposición de los factores de riesgo tales como ejercicio y contaminantes del aire, e incluso ciertas condiciones climatológicas, así como a la exposición a alérgenos que aumentan la inflamación en las vías aéreas inferiores (inflamación aguda o crónica) que pueden persistir por varios días o semanas.(10)

Un agravamiento prolongado es generalmente debido a las infecciones virales del tracto respiratorio superior. Aproximadamente el 80% de las exacerbaciones se asocian con infecciones del tracto respiratorio de origen viral, la infección rinoviral es responsable de dos tercios de los casos. (11)

En un modelo experimental en humanos la infección rinoviral, en sujetos asmáticos aumento los síntomas del tracto respiratorio con disminución de la función pulmonar, y aumento la hiperreactividad bronquial en comparación con los sujetos no asmáticos. La carga viral fue la principal determinante de la gravedad de la exacerbación por lo que aún está por determinar si los pacientes asmáticos son más susceptibles a otros virus y bacterias. (14)

La vulnerabilidad de los pacientes asmáticos a rinovirus podría ser debido a un defecto en la producción de interferón. Los interferones son proteínas antivirales que tienen un papel importante en la respuesta innata a infección y algunos pacientes asmáticos han demostrado tener respuestas deficientes de interferón hacia los rinovirus y otros virus. Las exacerbaciones del asma inducidas por virus se caracteriza principalmente por la inflamación neutrofílica; la evidencia de degranulación de neutrófilos y el aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa son independientes. (12)

Por otro lado aunque históricamente se cree que es importante el papel de la infección bacteriana en las exacerbaciones del asma, ésta es menos clara que la infección viral. La evidencia reciente sugiere que los sujetos asmáticos también

podrían tener una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas esto es porque se ha evidenciado un mayor riesgo de enfermedad invasiva por neumococo; así como una mayor frecuencia de detección de *Chlamydia pneumoniae* en el asma estable, notándose una deficiencia en la producción de interferón en respuesta a lipopolisacárido (LPS); existe por lo tanto un interés creciente en el posible papel de las bacterias atípicas en las exacerbaciones del asma .(21)

Dos estudios sugieren una importante asociación que tienen las bacterias atípicas con la infección viral en exacerbaciones de asma; el primero informó de una fuerte relación entre los niveles de *Chlamydia pneumoniae* IgA específicos en el líquido de lavado nasal y frecuencia de las exacerbaciones en pacientes pediátricos; el segundo informó que en el 38% de los adultos que acuden a urgencias con exacerbaciones de asma, había evidencia serológica de la reactivación *Chlamydia pneumoniae*, y con estas pruebas habían sustancialmente mayor inflamación de las vías inferiores. Es importante señalar que ambos estudios que implicaban *Chlamydia Pneumoniae* también tenían altos niveles de detección de virus (85% y 76%, respectivamente), y por lo tanto es probable que *C. pneumoniae* pueda ser un factor contribuyente en el asma inducida por virus mas que una causa principal; sin embargo determinar si la infección viral lleva a una infección bacteriana atípica sería de gran de interés. (22)

Chlamydia pneumoniae induce la producción de citocinas, incluyendo el TNF- α , IL-1 β , e IL-6, a partir de PBMCs y macrófagos alveolares En las células epiteliales de las vías respiratorias también induce TNF- α , IL-8, IFN- γ , y el factor nuclear κ B (NF- κ B) con la activación de NF- κ B, 21 y En modelos animales se ha demostrado que *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* causan infección e inflamación causando hiperreactividad bronquial en la vía aérea.(23)

En un estudio doble ciego, aleatorizado en adultos con exacerbaciones de asma se utilizo el antibiótico telitromicina (Ketólido); el grupo que recibió telitromicina en comparación con el grupo placebo tuvo significativamente (aproximadamente 2 veces mayor) mejoría en los síntomas del asma y la función pulmonar de la exacerbación al final del tratamiento; con una mejora del 50% de los síntomas, este efecto podría ser en respuesta al tratamiento de una infección por bacterias

atípicas, las propiedades anti-inflamatorias de telitromicina, o ambas cosas; por otro lado se sabe también que los macrólidos pueden ejercer propiedades de inmunomodulación, separadas de su actividad antibiótica esto es por que inhiben la síntesis y secreción de citocinas pro-inflamatorias, como el TNF-a, IL-8 e IL-6. Sin embargo aun está por determinar si los beneficios similares se observan con antibióticos relacionados con los macrólidos .Finalmente el vínculo entre la infección viral y bacterias atípicas es cada vez más reconocida, sin embargo se requieren mas estudios.(31)

JUSTIFICACION

Este estudio proporcionará información en población mexicana sobre la prevalencia de infecciones tanto virales como bacterianas en exacerbación de asma y su asociación con la gravedad. Así mismo, evalúa características clínicas de la exacerbación de asma en adultos y contribuye a un mejor entendimiento de la relación entre las características clínicas, biológicas, de función respiratoria y gravedad de la crisis con la identificación de microorganismos patógenos en secreciones respiratorias.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Identificar la frecuencia y tipo de microorganismos patógenos causantes de exacerbación de asma en adultos.

Objetivos específicos:

1. Describir las características clínicas, funcionales y de laboratorio de los pacientes adultos con exacerbación de asma.
2. Evaluar la asociación entre la etiología microbiana de la exacerbación y la gravedad de la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

1. Descriptivo, prospectivo, transversal

Universo y periodo de estudio

Pacientes con el diagnóstico establecido de asma por la clínica de asma o por los estándares internacionales, o con expediente clínico donde se sustentó dicho diagnóstico y que estos acudieron al servicio de urgencias del INER donde se confirmó por los parámetros de la guía de práctica médica GINA el diagnóstico de crisis asmática. El estudio se llevó a cabo de Octubre de 2009 a Mayo de 2010.

Criterios de selección para pacientes :

▪ Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico previo de asma y crisis asmática de acuerdo a la definición.
2. Pacientes adultos > 18 años.
3. Pacientes que aceptaran participar en el estudio

▪ Criterios de exclusión:

1. Pacientes los cuales no puedan expectorar o no cooperen con la toma de muestras
2. Pacientes con tratamiento reciente de antibiótico en las últimas 72 horas
3. Pacientes con antecedente de hospitalización en las 2 semanas previas a su valoración
4. Alteraciones anatómicas del árbol bronquial, bronquiectasias, nódulos, fibrosis quística o daño post-intubación.
5. Historia o evidencia de tuberculosis pulmonar.

▪ Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no se sometieron a los estudios del protocolo solicitado
2. Pacientes que retiraron su consentimiento

Los pacientes se fueron incluyendo de forma consecutiva, mediante un muestreo no aleatorio por conveniencia.

Las pruebas microbiológicas para la identificación de microorganismos patógenos en los pacientes incluidos fueron: cultivo de expectoración espontánea y supervisada, la cual se envió a microbiología donde se aceptó si cumplían los criterios de Murray y Washington (< 10 células epiteliales y > 25 polimorfonucleares) así como PCR en exudado nasofaríngeo (lavado e hisopado) con búsqueda de virus y microorganismos típicos y atípicos

VARIABLES DE ESTUDIO

Demográficas.

Edad: Enunciada en años, en escala numérica continua.

Sexo: Mujer u hombre en escala nominal.

Características de la enfermedad (Asma)

Se obtuvo información sobre años de diagnóstico del asma, comportamiento en gravedad de la enfermedad en los últimos 3 meses (intermitente, leve persistente, moderado persistente y grave persistente) según la última revisión del GINA (2) (Anexo. Cuadro. 2)

Se investigó sobre factores de riesgo para asma casi fatal, hospitalización por exacerbación de asma en los últimos 5 años, antecedente de ventilación mecánica, antecedente de estancia en cuidados intensivos.

Factores que pudieran influir en el control del asma y considerados desencadenantes: Alergia, Síndrome gripal, Medicamentos (AINES), Clima (cambios de temperatura), Vacunas (Influenza), Exposición a Humo y sustancias (humo de cigarro, sustancias como cloro, detergentes, thinner, pinturas)

Definición de exacerbación de asma

Se definió exacerbación de asma según GINA (Global Initiative for Asthma) como un episodio progresivo de incremento en disnea, tos, sibilancias u opresión torácica o alguna combinación de estos síntomas que son caracterizados por disminución en el flujo espiratorio que puede ser cuantificado por medición de la función pulmonar (PEF o VEF1) (2)

Gravedad de la crisis (o exacerbación)

En la evaluación inicial se definió la gravedad de la exacerbación según la clasificación propuesta en la última revisión de GINA (Anexo. Cuadro. 3), en exacerbación leve, moderada, grave y parada respiratoria inminente. (2)

Se realizó valoración dinámica a través de espirometría, se clasificó la obstrucción con base al VEF 1 como porcentaje del normal: leve >70% del esperado, moderada 50-70%, grave <50%, muy grave <35%. (13)

Microorganismo patógeno en secreciones respiratorias

Es la identificación de virus o bacterias que se lleva a cabo por los diferentes medios de detección a partir de muestras biológicas como expectoración, aspirado nasofaríngeo e hisopado nasofaríngeo. Los medios de detección que se utilizaron fueron: convencional para bacterias, e identificación de bacterias piógenas y atípicas, así como virus mediante la técnica de PCR, misma que cuenta con una sensibilidad y especificidad semejante al estándar de oro que es el cultivo. (36) Respecto a éste, para la identificación de bacterias piógenas, se consideró positivo si se evidenciaron más de 10⁵ UFC/ml o a la que desarrolla cultivo puro.

Antropometría.

La medición de peso y talla se realizó en cada sujeto en el área de urgencias antes de la realización de la espirometría. Las mediciones se realizaron con una balanza con altímetro marca modelo 165, esta balanza tiene escala para medir altura de hasta 1.95 m, tiene lectura directa en 2 varas de zamack una de 140kg y otra de 20kg

Signos Vitales.

La frecuencia respiratoria se midió en 2 ocasiones con periodos de 1 min. cada una con un cronometro digital y se informo el promedio; la frecuencia cardiaca se obtuvo del oximetro de pulso realizando seis mediciones cada 10 segundos y se informo el promedio . La temperatura corporal se midió con un termómetro de mercurio en la región axilar derecha, con el paciente sentado, con al menos 5 min. de reposo.

Oximetría de pulso.

La oximetría de pulso se midió con el oximetro de pulso marca Onyx 9500, Nonin Medical Inc.; colocándolo en el dedo índice de la mano derecha estando el paciente sentado y respirando al aire ambiente, se realizaron seis mediciones cada diez segundos y se calculaba el promedio de las mismas. (Beall et al 1999).

Escala de disnea

Puntaje en la escala de la Medical Research Council (MRC) por sus siglas en ingles, para la determinación del índice de disnea. (Cuadro 6)(37).

Espirometría

La espirometría es el método recomendado para medir la limitación al flujo de aire y reversibilidad para establecer el diagnóstico del asma. Las medidas del FEV1 y FVC se realizan durante una maniobra espiratoria usando un espirómetro. Las recomendaciones para la estandarización de la espirometría han sido publicadas fue realizada con un equipo marca Jaeger Flowscreen VIASYS Healthcare, Höchberg. Germany. Todas las mediciones se realizaron con el mismo equipo, se verifico diariamente la calibración del espirómetro con una jeringa de 3 litros. Se utilizaron valores de referencia provenientes del estudio NHANES III (Hankinson. 1999) ; todas la espirometrías se realizaron por médicos certificados por el curso de espirometría del Instituto de Salud y Seguridad Ocupacional de Estados Unidos (NIOSH). Los sujetos de estudio realizaron hasta 8 maniobras espiratorias forzadas con el fin de obtener un grado de calidad A: tres pruebas

aceptables con los mejores valores de VEF1 y CVF sin sobrepasar la diferencia de 150 ml, o B : tres pruebas aceptables con los mejores valores de VEF1 y FVC sin sobrepasar la diferencia de 200 ml ; criterios equivalentes al consenso ATS-ERS , 2005 (Miller, 2005).

Todas las pruebas espirometricas se realizaron con el sujeto sentado y con una boquilla desechable, se registro solo la fase espiratoria de la prueba. Se reporto el porcentaje del predicho para VEF1 y CVF.

Gasometría Arterial.

Se realizo gasometría arterial a los pacientes que presentaban una saturación de oxigeno por oximetría de pulso menor o igual a 90% al aire ambiente así como a los pacientes que por criterio de su médico tratante en el servicio de urgencias fuera indicada. La toma de muestra se realizo siguiendo las recomendaciones de la sociedad Americana de Tórax. Se realizo con jeringas de plástico, aguja 20 a 25 longitud de 5/8 a 1.5 pulgadas, cada jeringa se heparinizó con heparina sódica liquida (1,000 U/ml) suficiente para llenar el espacio muerto. La toma de gasometría arterial se realizaba por personal entrenado, con el paciente sentado, respirando al aire ambiente, de la arteria radial a la altura de la muñeca, en antebrazo derecho, posterior a verificarse la permeabilidad de la arteria cubital y del arco superficial palmar mediante la prueba de Allen modificada. Las muestras se analizaron en un gasómetro co-oxímetro Radiometer ABL 800 flex (Copenhagen; Dinamarca).

Cantidad y característica de la expectoración:

Esta fue determinada en cuanto a su característica en coloración hialina, amarilla y verdosa, en cuanto a la cantidad, escasa, moderada y abundante y en cuanto a frecuencia, si fue todos los días o de manera intermitente.

Microbiología:

Expectoración espontánea y supervisada se envió a microbiología donde se acepto si cumplía los criterios de Murray y Washington (< 10 células epiteliales y > 25 polimorfonucleares), se realizo Gram, cultivo de expectoración, en medios de cultivo Agar sangre y Agar chocolate, por medio de técnicas previamente publicadas y validadas.(33)

así como exudado nasofaríngeo con búsqueda de virus y microorganismos atípicos realizándose reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) de punto final ; la cual es la técnica que nos permite amplificar selectivamente un segmento específico de DNA, hasta obtener una cantidad suficiente para su posterior manipulación, por medio de técnicas previamente publicadas y validadas.

Método

1. A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y firmaban el consentimiento informado en el servicio de urgencias, se les recolectaron datos de variables demográficas, características de su enfermedad (asma) y características de la exacerbación . Antes de Iniciar el tratamiento de la exacerbación se media el grado de disnea mediante la escala MRC (37) , oximetría de pulso, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal axilar los cuales se anotaron en una hoja de recolección de datos (Anexo). Se realizaba espirometría, pre y post broncodilatador y gasometría arterial a su ingreso si fuera el caso, se les tomo laboratorios como biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos

2. Posterior a la valoración inicial y previo al tratamiento se llevo a cabo la toma de muestras microbiológicas Mediante aspirado y/o hisopado nasofaríngeo así como la obtención de muestra de expectoración:

Se le pidió al paciente permaneciera sentado que tosiera antes de comenzar a tomar las muestras y que inclinara su cabeza hacia atrás se coloco la cabeza del paciente en un ángulo aproximado de 70 grados. En el caso de hisopado se procedió a insertar un hisopo seco de poliéster o dacrón en cada una de las fosas paralelamente al paladar, deslizándolo por la mucosa del piso de la fosa nasal hasta tocar la pared posterior de la faringe frotando la faringe haciendo girar el hisopo para obtener una buena cantidad de células epiteliales. por unos segundos y retirando suavemente realizando un movimiento rotatorio; introduciendo cada uno de los hisopos en el tubo que contiene el medio de transporte (2-3 ml) y cortando la varilla para que sólo quedara la porción adherida al hisopo dentro del tubo; cerrando el tubo con la tapa de rosca.

En el caso de lavado nasofaríngeo posterior al hisopado se instilo 3cc de solución fisiológica y la recolección fue mediante una sonda de aspiración posteriormente fueron colocadas ambas muestras en un medio de transporte viral; y se enviaron

en una hielera con medios de enfriamiento de donde serán llevadas al servicio de microbiología y manteniéndose una temperatura de 4°C hasta la realización de la PCR para virus ,incluyéndose: influenza A y B, VRS A y B, PIV 1-3, *Rinovirus*, *Coronavirus*, *Adenovirus*, *Metapneumovirus*, así como para las siguientes bacterias *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenza*.

3.- Se ingresaron a la sala de observación de urgencias a aquellos pacientes de acuerdo a la presencia de cualquiera de los siguientes escenarios : VEF1 < 60% del predicho SpO₂ <88%, persistencia de los síntomas, o cualquier anormalidad en la radiografía o en el electrocardiograma, de lo contrario fueron egresados a su domicilio. El manejo de egreso y dentro de la sala de observación dependió de la gravedad de la crisis quedó a cargo del médico tratante y fue de acuerdo a los recomendaciones del GINA.

ANALISIS ESTADÍSTICO

- Los resultados de las variables en estudio se guardaron en una base de datos del programa Excel de OFFICE 2007 y posteriormente se analizaron en el programa estadístico STATA versión 10
- Se realizó estadística descriptiva para cada una de las variables de acuerdo a su tipo de distribución, utilizando media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil, para las variables continuas, frecuencias y porcentaje para las variables nominales.
- Las diferencias entre grupos para las variables continuas se evaluaron mediante la prueba de t pareada o U de Mann Whitney, y para variables categóricas la prueba de chi².

RESULTADOS

Se obtuvo información de 100 pacientes en total, de los cuales solo se incluyeron 90 al estudio, ya que a los otros 10 (10%) no se les pudo realizar la

toma de las muestras de hisopado y lavado. La distribución fue la siguiente: 56 (62%) fueron mujeres y 34 (38%) hombres la edad media fue de 32 años con intervalo intercuartil de (23-37 años), con una edad mínima de 16 y máxima de 69 años; 9 pacientes (10%) tenían el antecedente de tabaquismo activo, 11 (12%) tabaquismo inactivo, y 2 (2%) exposición a humo de leña .En cuanto al tiempo de diagnóstico de asma la media fue de 66 meses, con un intervalo intercuartil (30-180 meses), un valor mínimo de 1 mes y un valor máximo de 420 meses. En cuanto al comportamiento clínico del asma 35 (38%) era de tipo intermitente , 8 (12%) leve persistente, 10 (15%) moderado persistente y 19 (19%) grave persistente, por lo que respecta al control de asma, 15 (21%) de los pacientes estaban controlados, 2 (2%) parcialmente controlados, y 55 (77%) se presentaron como no controlados, del total de pacientes 66 (73), tuvieron antecedente de hospitalización previa con una mediana del tiempo previo en días de 195 con un intervalo intercuartil de (90-365 días), 3 días como valor mínimo y 2160 como valor máximo. (Tabla. 1).

Solo en 63 (70%) pacientes se identificó un factor asociado desencadenante de la exacerbación siendo el más frecuente el síndrome gripal presentándose en 36 pacientes (40%), seguido de la exposición a algún tipo de alérgenos 13 pacientes (14%), cambio de temperatura 10 (11%), y en 4 (4%), se asoció al uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Los signos y síntomas más frecuentes fueron: opresión retroesternal en 51 pacientes (57%), Tos y expectoración en 57 pacientes (63%), 27 (47%) pacientes refirieron expectoración purulenta, en cuanto a la cantidad, 43 (76%) tuvieron expectoración escasa, 7 (12%) moderada, y 7 (12%) abundante; todos los pacientes refirieron haber tenido cierto grado de disnea, 1 paciente (1%) disnea en escala MRC 1, otros 2 (2%) MRC2, 52 (58%) pacientes MRC3 , y 35 (39%) MRC4. A la exploración física 73 (91%) presentaron de saturación en la valoración inicial. En lo que corresponde al grado de obstrucción, se le realizó espirometría solo a 58 pacientes, debido a que los restantes, no pudieron realizarla , de estos pacientes, 4 (7%) no presentaban ningún tipo de obstrucción, 2 (3%) con obstrucción moderada, 5 (9%) obstrucción moderadamente grave, 20 (34%) obstrucción grave, 27 (47%) con obstrucción muy grave. Se identificó agente patógeno en 42 pacientes (47%), estos se identificaron por cultivo de

expectoración en 9 pacientes (10%), por medio de lavado nasal 20 (23%), hisopado 21 (24). (Tabla. 2.).

En cuanto a cada uno de los microorganismos patógenos el grupo de las bacterias fueron los microorganismos más frecuentemente aislados y de esta en primer lugar *Streptococcus pneumoniae* en 13 pacientes (14%), seguido de *Haemophilus influenzae*, 9 (10%), *Burkholderia* 4 (5%), *Staphylococcus aureus* 3 (3%), 2 (2%) en cultivo de expectoración y 1 (1%) por técnica de PCR, *Serratia marcescens* 3 (3%), 2 (2%) en cultivo de expectoración y 1 (1%) por técnica de PCR, *Stenotrophomonas maltophilia* 2 (2%), *Branhamella catharralis* 2 (2%), *Legionella pneumoniae* 1 (1%), *Enterobacter Cloacae* 1 (1%), el segundo grupo en frecuencia fueron los virus en primer lugar estuvo *Rhinovirus* y *Influenza A H1N1* con 8 pacientes cada uno 8 (9%) seguido de *Influenza A* estacional con 2 pacientes (2%), *Parainfluenza* 1,2,3, en 1 paciente (1%), *Adenovirus* 1 (1%) y *Metapneumovirus* 1 (1%) en total se aislaron bacterias en 29 pacientes (33%), y virus en 21 pacientes (24%), se detectaron 2 bacterias ya sea por el mismo método o por método diferente en 6 pacientes (7%) y en 1 paciente (1%) se aislaron 3 bacterias se aisló virus y bacteria en un mismo sujeto en 6 pacientes (7%).(Tabla.3)

En cuanto a la gravedad de la exacerbación, se identifico exacerbación moderada en 10 pacientes, de los cuales en 5 (50%) se identifico algún microorganismo patógeno, exacerbación grave en 77 pacientes de los cuales en 35 (47%), se identifico algún microorganismo patógeno, 3 pacientes presentaron asma casi fatal de los cuales se idéntico microorganismo en 2 (66%), con una P (0.754) de los pacientes que se presentaron con exacerbación moderada; se presentaron sin factor desencadenante 3 pacientes (30%), a cambios de temperatura, 3 (30%), a síndrome gripal, 2 (20%), a exposición a alérgeno 2 (20%) y ninguno se relaciono a ingesta de aines; sin embargo de los pacientes que presentaron exacerbación grave, 24 de ellos (31%) se presentaron sin factor desencadenante, a cambios de temperatura 7 (9%), a síndrome gripal 33 (43), a exposición a alérgeno 10 (13%); y a la ingesta de aines 3 (4%), finalmente de los pacientes que presentaron una exacerbación que pone en riesgo la vida ninguno se presento sin factor desencadenante y cambios de temperatura, presentaron antecedente de síndrome gripal 1 (33%), exposición a alérgeno 1 (33%) y 1 (33%) se relaciono a ingesta de aines con una (p= 0.003). (Tabla. 4).

En cuanto al resto de características de los pacientes los pacientes que presentaron exacerbación moderada (N=10), tenían edad > 50 años 3 (30%) y con exacerbación grave a casi fatal (N=80) 13 (16%) ($p= 0.284$), con exacerbación moderada fueron del sexo femenino 10 pacientes (100%) y con crisis grave y casi fatal fueron 46 (57%) y masculino 34 (43%) ($p= 0.009$), pacientes con exacerbación moderada y obesidad 2 (20%), exacerbación grave o casi fatal 40 (50%) ($p= 0.073$), con el antecedente de tabaquismo 1 (10%) presentaron exacerbación moderada y 8 (10%) grave a casi fatal, ($p=1.000$), hospitalización previa 9 (90%) con exacerbación moderada y 57 (61%) con grave a casi fatal ($p= 0.206$), nuevamente en cuanto al antecedente de cambio de temperatura se presentaron 3 pacientes (30%) con exacerbación moderada y 7 (9%) grave a casi fatal ($p= 0.044$), con el antecedente de Gripe, 2 (20%) presentaron exacerbación moderada y 34 (43%) grave a casi fatal ($p= 0.171$), con exposición a alérgeno 2(20%) presentaron exacerbación moderada y 9 (11%) grave a casi fatal ($p= 0.426$), con antecedente de ingesta de aines 4 (5%) presentaron exacerbación grave a casi fatal y ninguno moderada ($p= 0.469$), sin factor desencadenante 3 (30%) presentaron exacerbación moderada y 24 (30%) grave a casi fatal ($p=1.000$), con algún patógeno identificado 5 (50%) presentaron exacerbación moderada y 37 (47%) grave a casi fatal ($p= 0.850$) con asma no controlada 5/8 (63%) presentaron exacerbación moderada y 52/64 81%) exacerbación grave a casi fatal ($p=0.218$). (Tabla. 5).

Por otro lado, se evaluó la relación entre el FEV1 (litros), Promedio (DS) y los diferentes antecedentes; de tal modo que los pacientes con obesidad tuvieron un FEV1 1.34 (0.51) (0.2807) con un (%) y (DS) 41 (14) ($p=0.5259$) y los que no presentaban obesidad 1.53 (0.60) ($p= 0.2807$), en cuanto al porcentaje y (DS) 44 (16) ($p= 0.5259$), los pacientes con antecedente de tabaquismo presentaron un FEV1 1.27 (0.17) y en porcentaje 47 % (10) ($p= 0.5156$), y los de no tabaquismo 1.46 (0.58) ($p= 0.5957$) con un porcentaje 42% (15) ($p= 0.5156$), con antecedente de hospitalización previa un FEV1 de 1.42 (0.56) ($p= 0.6461$) en porcentaje 43 % (15) y si no lo tuvieron un FEV1 1.53 (0.62) ($p= 0.6461$) en porcentaje 40 % (11) ($p=0.5287$) Si tuvieron el antecedente de asma controlado tuvieron un FEV1 de 1.27 (0.59) ($p= 0.7805$) y en porcentaje 45 (18) ($p= 0.3501$) y no controlado un FEV1 de 1.33 (0.51) ($p= 0.7805$) en porcentaje 40 % (15) ($p= 0.3501$) Si tuvieron el antecedente de cambios de temperatura tuvieron un FEV1 de 2

(0.49) ($p=$ 0.1815) y en porcentaje 38 (17) ($p=$ 0.4898) y si no lo presentaban el FEV1 fue de 1.49 (0.56) ($p=$ 0.1815), en porcentaje 43% (14) ($p=$ 0.4898), si los pacientes presentaron con factor desencadenante síndrome gripal, tuvieron un FEV1 de 1.47 (0.49) ($p=$ 0.8060) en porcentaje 41% (12) ($p=$ 0.4869) y los que no lo presentaron 1.42 (0.61) ($p=$ 0.8060) y 43% (16) ($p=$ 0.4869), los pacientes que tuvieron exposición a alérgeno tuvieron un FEV1 1.83 (0.63) ($p=$ 0.656)Y 54 % (16) ($p=$ 0.0182) y los que no lo tuvieron un FEV 1 de 1.37 (0.53) ($p=$ 0.656) y 41% (14) ($p=$ 0.0182), los pacientes que si tuvieron como antecedente ingesta de aines tuvieron un FEV1 de 1.01 (0.55) ($p=$ 0.2698) y 40% (18) ($p=$ 0.7911) y los que no tuvieron esta antecedente un FEV1 de 1.46 (0.56) ($p=$ 0.2698) y 43 (15) ($p=$ 0.7911), los pacientes en los que se identifico un factor desencadenante tuvieron un FEV 1 de 1.43 (0.56) ($p=$ 0.8545) y 43 (15), y en los que no se identifico tuvieron un FEV1 1.47 (0.61) ($p=$ 0.8545) con 43% (13) ($p=$ 0.9982), finalmente en los pacientes en los cuales se identifico microorganismo patógeno tuvieron un FEV 1 de 1.48 (0.57) ($p=$ 0.7889) y 47 % (16) ($p=$ 0.1065) y en los que no se identifico tuvieron un FEV 1 de 1.43 (0.57) ($p=$ 0.7889) y 40% (13) ($p=$ 0.1065). (Tabla. 6)

DISCUSIÓN

En este estudio, se evaluó, la incidencia de microorganismos patógenos evidenciándose en el 47% de los pacientes adultos que acudieron con exacerbación de asma. Lo mas frecuentemente encontrado, fueron las bacterias en el 28% y virus en el 22%; en contraste Harry Teichtahl, et al (33), describe evidencia de infección de vías respiratorias en el 37%, siendo más frecuente los virus en el 29% seguido de las bacterias en el 8%; sin embargo en estudios previos a este, no se encontró asociación entre una infección de vías respiratorias y exacerbación de asma. En los niños se ha demostrado que exacerbación del asma se asocia con enfermedades respiratorias Infección del tracto hasta en un 45% de los casos, siendo más frecuente Rhinovirus, la mayor cantidad de estudios, ha sido en pacientes pediátricos, en donde se describen la predominancia de virus como agente causante de infección de vías respiratorias.(38)

En nuestro estudio nosotros identificamos hasta 3 bacterias simultáneamente en un paciente, de manera similar se identificaron 2 bacterias en 6 pacientes y también hubieron casos de infección combinada por virus y bacterias en 6 pacientes mas, esto fue con ambas técnicas, PCR y Cultivo de expectoración. Este, es de los pocos estudios prospectivos que se han realizado recientemente en pacientes adultos para la identificación de microorganismos causantes de exacerbación de asma.

Debido a que también se ha documentado la identificación y el aislamiento de *Rhinovirus*, *C. pneumoniae* y *B. pertusis* en la expectoración y material obtenido por hisopado nasofaríngeo de pacientes con asma estable, sin síntomas simultáneos de infección ni exacerbación, no es posible en este trabajo afirmar contundentemente que la exacerbación se debió a la infección. (39)

Tal y como se ha descrito previamente las exacerbaciones de asma son más frecuentes en el sexo femenino que en el masculino, y las mujeres, en comparación con los hombres, son más propensas a ser hospitalizadas, de igual manera en nuestra población estudiada documentamos resultados similares al respecto. (40)

Nuestro estudio demostró que no hay asociación entre la identificación de patógeno respiratorio y la gravedad de la crisis, ni con la función respiratoria.

Nosotros documentamos que la gripa (40%) se asoció a la gravedad de la crisis ($p = 0.003$), no obstante la detección del virus fue en una frecuencia menor (24%).

En relación al tabaquismo, en nuestra muestra estudiada el 10% refirió este antecedente, no obstante en la literatura se ha evidenciado que hasta un 30% de la población de asmáticos con exacerbación son fumadores activos.

Una de las ventajas de este estudio es que se utilizó una técnica muy sensible para la identificación de los microorganismos.

Sin embargo también tuvimos limitantes y estas fueron debido a que nuestro tamaño de muestra es pequeño, por lo que es muy probable que los efectos de la asociación no sean evidentes, por lo que los resultados deben ser interpretados con cuidado; además de que no realizamos una comparación con un grupo control de pacientes asmáticos no exacerbados, no hubo seguimiento de los pacientes posterior a su egreso de urgencias ni cuando fueron hospitalizados .

Los resultados de este estudio indudablemente generan nuevas hipótesis respecto a la influencia de virus y bacterias en las exacerbaciones de asma en población adulta.

La información obtenida a partir de lo descrito en este estudio demuestra que existe aun mucho que investigar con lo que respecta a la etiología exacerbación de asma ya que es poca la información al respecto sobre todo en nuestra población; adicionalmente esto será de utilidad para generar nuevos estudio sobre esta condición en nuestra institución.

CONCLUSIÓN

En casi la mitad de la muestra estudiada (47%) se identificó un microorganismo patógeno , las bacterias fueron mas frecuentes 35 (39%) que los virus 20(22%), sin embargo, esto no es prueba definitiva de que la infección sea la causa de la exacerbación, así mismo no hubo asociación entre la gravedad de la crisis y la presencia de microorganismo patógeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. E.D Bateman, S.S Hurd, P.J. Barnes, J Bousquet, J.M Drazen, Global Strategy for Asthma Management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J. 2008. 31; 143-78
2. Matthew Masoli, Denise Fabian , Shaunt Holt, Beasley R. The Global Burden of Asthma; Report. In: Global Initiative for Asthma (GINA). Allergy 2004. 59: 469-478.
3. Waltraud Eder, M.D., Markus J. Ege, M.D, M.P.H., The asthma Epidemic. N Engl J Med; 2006

355: 2234-56

4. Menezes AM, Perez-Padilla R, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in five Latin American sites (The PLATINO study); a prevalence study. *Lancet* 2005; 166: 1875-881
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication 02-3659, 2002
6. Sociedad de Neumología y Cirugía de tórax AC Consenso Mexicano de Asma *Neumol Cir Tórax* 2005; 7-44.
7. Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:662-8.
8. Kevin B . Weiss MD , Sean D. Sullivan, PhD, and Christopher S. MS, Trends in the cost of illness for asthma in the United States, 1985-1994. *J Allergy Clin Immunol*. 2000. 106: 493-99.
9. Expert Panel Report 3 (EPR-3). guidelines for the diagnosis and management of asthma: summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120: S94-S138.
10. Custovic, Allergy and infection: understanding their relationship, *Allergy* 2005; 60 (Suppl. 79): 10–13.
11. P. Mallia, M. Contoli G. Caramori, Exacerbations of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD): Focus on Virus Induced Exacerbations., *Current Pharmaceutical Design*, 2007, 13, 73-97.
12. Annemarie Sykes, MBBS, MSc, and Sebastian; Etiology of asthma exacerbations *J Allergy Clin Immunol*, 2008 Volume 122, Number 4
13. Kelly JT, Busse WW. Host immune responses to rhinovirus: mechanisms in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:671-82.
14. Derom E, Van Well C, et al. Primary Care Spirometry. *Eur Respir J* 2008; 31 : 197-203
15. Luigia Brunetti, M.D., Damiano Colazzo, M.D. The role of pulmonary infection in pediatric asthma *Allergy and Asthma Proceedings* ; March–April 2007, Vol. 28, No. 2: 190-93
16. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall J. Acute asthma in adults. A review. *Chest*. 2004;125:1081-102.
17. Pascal Chanez, MD, PhD, a Sally E. Wenzel, MD, Severe asthma in adults: What are the important questions?; *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* .2006.11.702 1337.
18. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network; British Guideline on the Management of Asthma ; *Thorax* 2008;63;iv1-iv121.
19. Friedlander S, Busse W. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:267-73.
20. A. Custovic, C. Murray, A. Simpson; Allergy and infection: understanding their relation ship; *Allergy* 2005; 60 (Suppl. 79): 10–13
21. Michael J. Holtzman, Jeffrey W. Tyner; Acute and Chronic Airway Responses to Viral Infection Implications for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease; *Proc Am Thorac Soc Vol* 2. pp 132–140, 2005.
22. Mills GD, Lindeman JA, Fawcett JP, Herbison GP, Sears MR. Chlamydia Pneumoniae Serological status is not associated with asthma in children or young adults. *Int J Epidemiol* 2000;29:280-4

23. Wark PAB, Johnston SL, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Chlamydia Pneumoniae immunoglobulin A reactivation and airway inflammation in acute asthma. *Eur Respir J* 2002;20:834-40.
24. Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998;11:345-9.
25. Wendy C. Moore and Rodolfo M. Pascual; Update in Asthma 2009; *Am J Respir Crit Care Med* Vol 181. pp 1181–1187, 2010.
26. RH Dougherty, M.D.1,2 and John V Fahy, M.D., M.Sc; Acute Exacerbations of Asthma Epidemiology, Biology and the Exacerbation-Prone Phenotype; *Clin Exp Allergy*. 2009 February ; 39(2): 193–202
27. Sorkness RL, Gonzalez-Fernandez G, Bilmeyer EE, Evans MD, Gern JE, Jarjour N. The asthma index: a continuous variable to characterize exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:838-40.
28. Murray CS, Poletti G, Kebabdz T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376-82.
29. Biscione GL, Corne J, Chauhan AJ, Johnston SL. Increased frequency of detection of Chlamydia pneumoniae in asthma. *Eur Respir J* 2004;24:745-9.
30. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005;352:2082-90.
31. Friedlander S, Busse W. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:267-73.
32. Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1233-6.
33. Ruben D. Restrepo, Jay Peters. Near Fatal Asthma : recognition and management, *Curr Opin Pul Med* 2008; 14: 13.23.
34. Harry T MD, Nicholas B, The Incidence of Respiratory Tract Infection In Adults Requiring Hospitalization for Asthma. *Chest* 1997; 112:591-96.
35. John V. Williams, James E. Crowe Jr., Rachel Enriquez ; Human Metapneumovirus Infection Plays an Etiologic Role In Acute Asthma Exacerbation Requiring Hospitalization in Adults; *J Infect Dis*. 2005 October 1; 192 (7): 1149-1153.
36. Johnston SL, Sanderson G, Pattermore PK,; Use of Polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *J Clin Microbiol*. 1993 Jan ; 31 (1): 111-17.
37. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Mandell, GL, Bennett, JE, Dolin, R, (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005, p.2060.
38. J C Bestall, E A Paul, R Garrod, R Garnham, P W Jones, J A Wedzicha, Usefulness of the Medical Research Council MRC

- dyspnoea scale as a measure of disability In patients with chronic obstructive pulmonary disease
39. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995 310:1228-1229.
40. Harju TH, Leinonen, Nokso-Koivisto J, Korhonen T, Raty R, He Q, Hovi T, Mertsola J, Bloigu A, Ryttilä P, Saikku P. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Thorax* 2006; 61:579-584.
41. Krishnan V, Diette GB, Rand CS, Bilderback AL, Merriman BN, Hansel NN. Mortality in patients hospitalized from asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:633-638.,

ANEXOS

Cuadro 1 Morbilidad en la consulta de urgencias del INER durante el 2009 y primer semestre del 2010*

	Total	Pac. >15 años
Asma	3027	2154
Influenza y Neumonía	2567	2054
Infecciones Agudas(Faringitis, otitis)	1611	1204

Enfermedades Obstructivas (EPOC)	725	722
Enfermedades de la pleura	427	419
Enf pulmonar Intersticial difusa	420	344
Tumores malignos	279	279
Otras Enfermedades del sist respiratorio	233	225
Bronquitis y Bronquiolitis aguda	226	150
Virus de Inmunodeficiencia Humana	150	148
10 Primeras causas	9665	8054
Todas la demás	3848	3033
TOTAL	13513	11087

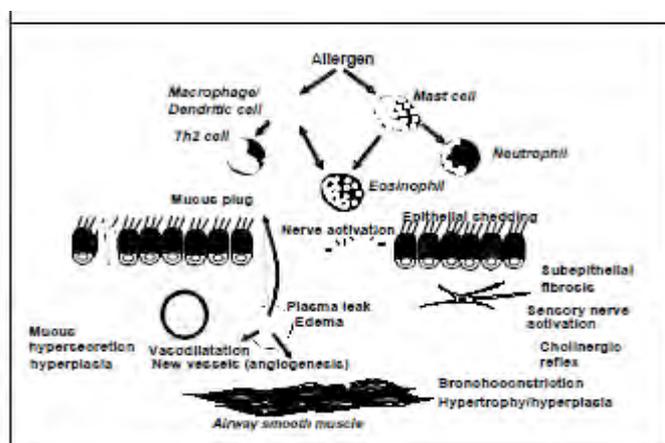
* Fuente: Departamento de Bioestadística, INER.

Cuadro 2. Asma por genero*

	Femenino	Masculino
Pacientes >15 años	1492 (69.26 %)	662 (30.73%)

* Fuente: Departamento de Bioestadística, INER.

Fig. 1. Inflamación de la vía aérea en asma



Cuadro 3. Clasificación del asma por la gravedad y características Clínicas antes del tratamiento

<i>Moderada Persistente</i>
Síntomas diarios Exacerbaciones afectan la actividad y el sueño Síntomas Nocturnos más de una vez a la semana Uso diario de inhaladores con 2 agonistas de acción corta FEV ₁ o PEF 60-80% valor predicho Variabilidad en el PEF o FEV ₁ > 30%
Severa Persistente
Síntomas Diarios Exacerbaciones frecuentes Síntomas frecuentes de asma nocturna Limitación de realizar actividades físicas FEV ₁ o PEF ≤ 60% valor predicho Variabilidad en el PEF o FEV ₁ > 30%
<i>Intermitente</i>
Síntomas menos de una vez por semana Exacerbaciones de corta duración Síntomas Nocturnos no más de dos veces al mes FEV ₁ o PEF ≥ 80% del valor predicho Variabilidad en el PEF o FEV ₁ < 20%
Persistente leve
Síntomas más de una vez por semana pero menos de una vez al día Exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño Síntomas Nocturnos más de dos veces por mes FEV ₁ o PEF ≥ 80% del valor predicho Variabilidad en el PEF o FEV ₁ < 20 – 30%

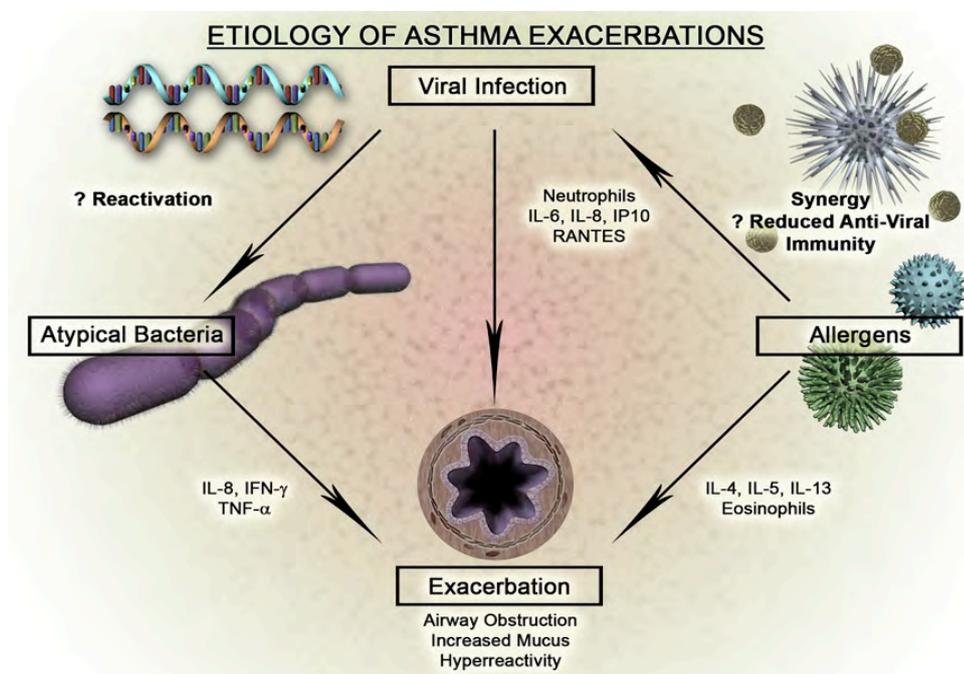
CUADRO. 4 NIVELES DE CONTROL DEL ASMA

Característica	Controlada (Todos los siguientes)	Parcialmente Controlada (alguna medida presente en una semana)	No Controlada
Síntomas en horas del día	Ninguna (dos veces o menos por semana)	Más de dos veces por semana	Tres o más características de Parcialmente Controlada por
Limitaciones en Actividades	Ninguna	Alguna	
Síntomas Nocturnos	Ninguna	Alguna	semana
Necesidad de un Aliviador / Tratamiento de Rescate	Ninguna (dos veces o menos por semana)	Más de dos veces por semana	
Función Pulmonar (PEF o FEV1)	Normal	<80% Predecible o el mejor personal (si es conocido)	
Exacerbaciones	Ninguna	Una o más por año	Una por semana

CUADRO. 5. GRAVEDAD DE LA EXACERBACION DE ASMA

	Leve	Moderada	Grave	Parada respiratoria inminente
Disnea	Caminando Puede estirarse	Hablando Niños: llanto corto, dificultad ingesta Prefiere sentarse	Reposo Niño: no come Inclinado hacia delante	
Hablar	Frasas largas	Frasas cortas	Palabras	
Conciencia	Puede estar agitado	Generalmente agitado	Generalmente agitado	Deprimido o confuso
F. respiratoria	Aumentada Frec. respiratoria normal en niño vigil: <i>Edad</i> <i>Frec. normal</i> < 2 meses < 60/min 2-12 meses < 50/min 1-5 años < 40/min 6-8 años < 30/min	Aumentada	Generalmente: > 30/min	
Uso de musculatura accesoria y tiraje esternal	Generalmente no	A menudo	A menudo	Movimiento toraco-abdominal paradójico
Sibilancias	Moderadas, generalmente sólo al final de la espiración	Intensas	Generalmente intensas	Silencio
Pulso/min	< 100 Pulso normal en niños Lactantes 2- 12 meses < 60/min Pre-escolar 1- 2 años < 120/min Escolar 2- 8 años < 110/min	100-220	> 120	Bradycardia
Pulso paradójico	Ausente: < 10 mmHg	Posible: 10-25 mmHg	Frecuente: > 25 mmHg (adulto) > 40 mmHg (niño)	La ausencia sugiere fatiga muscular
FEM (post broncodilatador inicial) % ref	> 80%	Aprox. 60-80%	< 60% del mejor (<100 mL adultos o respuesta < 2 h)	
PaO ₂ *	Normal. No suele ser necesario	> 60 mmHg	< 60 mmHg Posible cianosis	
PaCO ₂ *	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg (Posible insuf. resp.)	
SatO ₂ %	> 95%	91-95%	< 90%	
Hipercapnia (hipoventilación) aparece más raramente en niños que en adolescentes o adultos				
Nota: La presencia de varios parámetros (no necesariamente todos) indica el tipo general de agudización. *También está aceptado el uso internacional de kilopascales; realizar conversión si procede.				

FIGURA. 2. ETIOLOGIA DE LA EXACERBACION DE ASMA



CUADRO. 6 ESCALA DE DISNEA MRC

0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
1	Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada.
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o después de pocos minutos de andar en llano.
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

Tabla.1. Características Demográficas y de la enfermedad de los pacientes con exacerbación de asma.

CARACTERISTICAS		No. Total (porcentaje) N= 90
Edad*		34 (23-47) (16-69)
Sexo	Hombre	34 (38%)
	Mujer	56 (62%)
Tabaquismo activo		9 (10%)
Tabaquismo inactivo		11 (12%)
Exposición a humo de leña		2 (2%)
Tiempo de la enfermedad (meses)*		66 (IIC 30-180) (1-420)
Clasificación del asma	Intermitente	35 (54%)
	Leve persistente	8 (12%)
	Moderada persistente	10 (15%)
	Grave persistente	12 (19%)
Control del asma	Controlada	15 (21%)
	Parcialmente controlada	1 (1%)
	No controlada	56 (78%)
Hospitalización previa		66 (73%)
	Tiempo previo en días*	195 (90-365) (3-2160)

* Mediana (Intervalo intercuartil) (valor mínimo máximo)

Tabla. 2. Características clínicas, del asma y factores desencadenantes de crisis.

CARACTERÍSTICAS		No. Total (porcentaje) N= 90
Disnea	MRC0	0 (0%)
	MRC1	1 (1%)
	MRC 2	2 (2%)
	MRC 3	52 (58%)
	MRC 4	35 (39%)
Opresión retroesternal		51 (57%)
Tos y expectoración		57 (63%)
Expectoración purulenta		27 (47%)
Cantidad de la expectoración		
	Escasa	43 (76%)
	Moderada	7 (12%)
	Abundante	7 (12%)
Leucocitosis		28/37 (76%)
Desaturación de oxígeno		73 (91%)
Grado de obstrucción (n = 58)		
	Sin obstrucción	4 (7%)
	Moderada	2 (3%)
	Moderadamente grave	5 (9%)
	Grave	20 (34%)
	Muy grave	27 (47%)
Factor desencadenante		63 (70%)
	Cambio de temperatura	10 (11%)
	Síndrome gripal	36 (40%)
	Exposición a alérgeno	13 (14%)
	Ingestión de ASA o AINES	4 (4%)
Identificación de patógeno (total)		42 (47%)
	Expectoración	
	Lavado nasal	9 (10%)
	Hisopado	20 (23%)
		21 (24%)

Tabla.3.Microorganismos encontrados en pacientes con exacerbación de asma.

Patógeno respiratorio	Expectoración	Lavado nasal	Hisopado	En al menos uno de los tres métodos
Staphylococcus aureus	2 (2%)	1 (1%)		3 (3%)
Burkholderia	4 (5%)			4 (4%)
Serratia marcescens	2 (2%)	1 (1%)		3 (3%)
Stenotrophomonas maltophilia	2 (2%)			2 (2%)
Streptococcus pneumoniae		13 (14%)		13 (14%)
Haemophilus influenzae		9 (10%)		9 (10%)
Branhamella catharralis		2 (2%)		2 (2%)
Enterobacter Cloacae		1 (1%)		1 (1%)
Legionella pneumoniae		1 (1%)		1 (1%)
Rhinovirus			8 (9%)	8 (9%)
Influenza A H1N1			8 (9%)	8 (9%)
Influenza A			2 (2%)	2 (2%)
Parainfluenza 1,2,3			1 (1%)	1 (1%)
Adenovirus			1 (1%)	1 (1%)
Metapneumovirus			1 (1%)	1 (1%)
Con 2 bacterias				7 (8%)
Con bacteria y virus				6(7%)
Total*	10 (11%)	28 (30%)	21 (22%)	

*No incluye con 2 bacterias o bacteria y virus simultáneamente

Tabla. 4. Relación entre la gravedad de la crisis y patógeno identificado así como la presencia de factores desencadenantes de la crisis.

	Patógeno identificado	p	Sin factor desencadenante n = 27	Cambio de temperatura n = 10	Gripa n = 36	Exposición a alérgeno n = 13	Ingesta de aines n = 4	p
Moderada n = 10	5 (50%)	0.754	3 (30%)	3 (30%)	2(20%)	2 (20%)		0.0
Grave n = 77	35 (46%)		24 (31%)	7 (9%)	33 (43%)	10 (13%)	3 (4%)	
Casi fatal n = 3	1 (33%)				1 (33%)	1 (33%)	1(33%)	

Tabla. 5

Relación entre la gravedad de la crisis y características generales, presencia de factores desencadenantes y patógeno identificado

	Crisis moderada n = 10	Crisis Grave a fatal* n = 80	p
Edad > 50 años	3 (30%)	13 (16%)	0.284
Sexo			
Hombre		34 (43%)	0.009
Mujer	10 (100%)	46 (57%)	
Obesidad	2 (20%)	40 (50%)	0.073
Tabaquismo	1 (10%)	8 (10%)	1.000
Hospitalización previa	9 (90%)	57(71%)	0.206
Cambio de temperatura	3 (30%)	7 (9%)	0.044
Gripa	2 (20%)	34 (43%)	0.171
Exposición a alergeno	2 (20%)	9 (11%)	0.426
Ingesta de aines		4 (5%)	0.469
Sin desencadenante	3 (30%)	24 (30%)	1.000
Patógeno identificado	5 (50%)	37 (47%)	0.850
Asma no controlada	5/8 (63%)	52/64 81%)	0.218

Tabla.6

Relación entre el volumen espiratorio forzado al primer segundo en litros y en porcentaje y variables clínicas y desencadenantes de la crisis.

	FEV1 (litros) Promedio (DS)	p	FEV (%) Promedio (DS)	P
Sexo				
Hombre				
Mujer				
Obesidad				0.5259
Si	1.34 (0.51)	0.2807	41 (14)	
no	1.53 (0.60)		44 (16)	
Tabaquismo				0.5156
Si	1.27 (0.17)	0.5957	47(10)	
no	1.46 (0.58)		42 (15)	
Hospitalización previa		0.6461	43 (15)	0.5287
Si	1.42 (0.56)		40 (11)	
no	1.53 (0.62)			
Asma controlada	1.27 (0.59)	0.7805	45 (18)	0.3501
Si	1.33 (0.51)		40 (15)	
No				
Cambio de temperatura				
Si	1.12 (0.49)	0.1815	38 (17)	0.4898
No	1.49 (0.56)		43 (14)	
Gripa				
Si	1.47 (0.49)	0.8060	41 (12)	0.4869
No	1.42 (0.61)		43 (16)	
Exposición a alergeno		0.656		0.0182
Si	1.83 (0.63)		54 (16)	
no	1.37 (0.53)		41 (14)	
Ingesta de aines				
Si	1.01 (0.55)	0.2698	40 (18)	0.7911
no	1.46 (0.56)		43 (15)	
Factor desencadenante		0.8545	43 (15)	
Si	1.43 (0.56)		43 (13)	0.9982
no	1.47 (0.61)			
Patógeno identificado				
Si	1.48 (0.57)	0.7889	47 (16)	0.1065
no	1.43 (0.57)		40(13)	



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA _____

Nombre _____ Genero _____

Edad _____

Expediente _____ N de Cuenta P o Expediente _____

ANTECEDENTES

Tiempo _____ de _____ diagnostico _____ de _____ asma

Comportamiento (intermitente, leve, moderado, grave persistente, controlado, parcialmente o no controlado) _____ tratamiento (medicamentos de control) _____

Antecedente de antibiótico en las últimas 72 horas _____ Uso previo de esteroides _____ Última crisis _____ Última estancia en urgencias _____

Otros _____ síntomas

SINTOMAS

Rinorrea _____ Expectoración _____

(características) _____ Diaforesis _____

Comorbilidades _____

CLINICA

Fiebre _____ Síntomas Generales (astenia, adinamia, artralgias, mialgias) _____

Datos _____ de _____ infección _____ (Sinusitis, bronquial, neumónico) _____

Otros _____ datos clínicos _____

LABORATORIO Y GABINETE

Leucocitos _____ Procalcitonina _____

RX de tórax (aumento del tamaño pulmonar, Neumonía) _____

Datos _____ de espirometría _____

Gravedad de la crisis _____

Muestra _____ (expectoración o lavado y aspirado nasal) _____

Gram _____ Cultivo _____ PCR _____ Bacterias _____

Atípicos _____

Otros _____ estudios

