



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

**“UTILIDAD CLÍNICA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA
ULTRASENSIBLE (PCR_{US}) EN PACIENTES CON
EXACERBACIÓN DE ASMA”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JUAN PABLO VILLALÓZ TREVIÑO

ASESOR :

DR. LUIS TORRE BOUSCOULET

CO – ASESOR :

DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2009.





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ASESOR DE TESIS.

Dr. Luis Torre Bouscoulet
Jefe del Departamento de Fisiología Respiratoria.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
“Dr. Ismael Cosío Villegas”.

CO-ASESOR DE TESIS.

Dr. Jorge Salas Hernández.
Director de Enseñanza.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
“Dr. Ismael Cosío Villegas”

**Dr. Rogelio Perez Padilla.
Director General.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Dr. Ismale Cosio Villegas”**

**Dr. Jorge Salas Hernández.
Director de Enseñanza.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
“Dr. Ismale Cosio Villegas”**

**Dr. Juan Carlos Vázquez García.
Profesor Titular del Curso de Neumología.
Encargado del despacho de la Subdirección de Enseñanza.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
“Dr. Ismale Cosio Villegas”**

**Dra. Margarita Fernández Vega.
Jefe del Departamento de Formación de Posgrado.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
“Dr. Ismale Cosio Villegas”**

AGRADEZCO A:

“ Díos, por haberme permitido concluir una etapa más en mi vida profesional y comenzar una nueva “

“Mi esposa Sílvia Elena, por ser la compañera de mi vida, por su gran apoyo, comprensión, amor, y sobre todo por ser parte de ese gran motor que me motiva a seguir”

“Mis padres (Irma Melanía y José Guadalupe) por ser un gran ejemplo de vida, por su apoyo, su comprensión y amor que me han dado aún antes de que naciera”

“ Mi familia en particular mis abuelas (Irma y Refugio), quienes siempre han estado al pendiente de mi persona y siempre me han brindado su apoyo”

“ Mi asesor de Tesis, Dr. Luis Torre Bouscoulet por ser un gran ejemplo y por toda su dedicación y tiempo empleado para la realización de este proyecto “

“Dr. Jorge Salas, por su apoyo para la realización de este proyecto”

“Al grupo ATARI (Daniel y Oliver) por su participación en este gran proyecto que apenas inicia “

Gracias a todos.

*.....Dedico esta Tesis a mi esposa Sílvia Elena
quien es mi gran inspiración.....*

CONTENIDO

| | |
|---------------------------------------|----|
| RESUMEN | I |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| ANTECEDENTES | 11 |
| JUSTIFICACIÓN | 18 |
| OBJETIVOS E HIPÓTESIS | 19 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 20 |
| DISEÑO DE ESTUDIO | 27 |
| RESULTADOS | 28 |
| DISCUSIÓN | 33 |
| CONCLUSIÓN | 36 |
| CUADROS Y FIGURAS DE RESULTADOS | 37 |
| ANEXO | 55 |
| BIBLIOGRAFÍA | 58 |

RESUMEN.

Antecedentes: Asma es un trastorno que se define por sus características clínicas, fisiológicas y patológicas, como un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas en el cual muchas células y elementos celulares participan. La respuesta inflamatoria local en asma ha sido ampliamente estudiada; sin embargo, poco se conoce acerca de la inflamación sistémica. En los últimos años diferentes estudios han mostrado asociación entre PCRus y asma en estado estable y exacerbación.

Objetivo: Explorar la asociación entre los niveles séricos de PCRus con la gravedad de la exacerbación de asma y la respuesta a tratamiento.

Material y Métodos: Pacientes con diagnóstico de exacerbación de asma atendidos en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. Se les realizó medición de PCRus, además de espirometría y otros parámetros tradicionalmente utilizados para evaluar una exacerbación de asma. Las mediciones se llevaron a cabo cuando el paciente acudió a urgencias, a los 60 minutos de haber iniciado el tratamiento y al egreso del hospital.

Diseño de estudio: Observacional, prospectivo y longitudinal.

Resultados: No se documentó asociación entre las concentraciones de PCRus y la gravedad de la exacerbación de asma según lo propuesto por GINA; la concentración de PCRus fue mayor en los pacientes que fueron hospitalizados *versus* los que recibieron tratamiento ambulatorio ($p=0.03$); se identificó un gradiente entre la concentración de PCRus y la proporción de pacientes hospitalizados (cuarto cuartil de PCRus, más proporción de hospitalizados) ($p<0.001$). Las concentraciones de PCRus se asociaron a días de estancia hospitalaria ($p=0.01$) y el descenso rápido de la PCRus se asoció a menos días de hospitalización ($r = -0.44, p=0.01$).

Conclusión: La PCRus podría ser de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con exacerbación de asma. La posible aplicación práctica de la PCRus en exacerbación de asma radica en que un rápido descenso de este marcador de inflamación se asoció a buena evolución clínica manifestada por menos días de estancia en el hospital.

INTRODUCCIÓN.

Asma es una enfermedad que se considera un problema mundial de salud debido a su alta prevalencia, que durante los últimos años se ha venido incrementando principalmente en países de economías desarrolladas, pero también, porque genera altos costos en salud. ¹

La prevalencia global de asma oscila entre el 1 y el 18%. ² En Estados Unidos de América, según los *Centros para el Control de Enfermedades* (CDC) para el 2003, se estimó una prevalencia del 5.8%. En México según Masoli et al;³ 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 entre 13 y 14 años de edad. Según el estudio PLATINO ⁴, en el mismo año, se estimó una prevalencia para asma de 5% (3.8%-6.2%) con base a diagnóstico médico. En un estudio publicado por Tatto-Cano et al en 1997, donde se utilizó por primera vez la metodología propuesta por *el International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) la prevalencia fue de 5.8% (de 5.2% a 6.4%) con base a diagnóstico médico y 21.8% (de 20.7 a 22.9%) con respecto a sibilancias. ⁵

La prevalencia de asma se ha incrementado en los últimos años; por ejemplo en E.U.A, se incrementó de 3.6% en 1980 hasta 5.8% en 2003; en Australia, se incrementó de 19% en 1964 hasta 46% en 1990. Este aumento en prevalencia, si bien puede ser real, también pudiera estar influido por la mayor sensibilidad por parte de los médicos para considerar el diagnóstico de esta enfermedad, además de contar con mejores instrumentos diagnósticos. ¹

Al igual que la prevalencia, los costos asociados a asma se han incrementado en los últimos años. En E.U.A se realizó una proyección de los costos generados por asma de 1980 hasta el año 2000, y de 5 mil millones de dólares por año en 1980, para el año 2000 alcanzaron los casi 15 mil millones de dólares ⁶ siendo esta enfermedad la décimo primer causa de diagnóstico en los departamentos de urgencias en todo el país. En países como Australia, Canadá y España, asma también es una causa frecuente de atención médica de urgencia; entre 1% a 12% de los adultos que visitan un departamento de

urgencias en esos países se debe a una exacerbación de asma y de los 1.5 millones de visitas a urgencias por exacerbación de asma en E.U.A solo un 20% a un 30% requirió hospitalización. De manera interesante, las mujeres tienen más visitas al departamento de urgencias y son hospitalizadas por exacerbación de asma dos veces más que los hombres.⁷ De los pacientes que acuden a urgencias, la proporción de pacientes que son admitidos a una unidad de cuidados intensivos oscila entre 4% y 7%.

Los gastos asociados a asma, en economías desarrolladas, pueden ser hasta de un 1% a un 2% del presupuesto en salud. Los costos directos por asma (atención en salud) más que los costos indirectos (pérdida de días laborales), representan el 90% del costo total. De esto las visitas a urgencias y hospitalizaciones representan el 50% del costo. El costo anual por paciente que experimenta una exacerbación de asma es de 600 dólares, comparado con 170 dólares en aquellos que no la presentaron; lo que representa un incremento de más de 3.5 veces. Solo el 20% de los pacientes asmáticos ha visitado un servicio de urgencias o requerido hospitalización a lo largo de su vida, aún así, esto representa más del 80% del costo directo total. Por todo esto, se estima que las visitas a urgencias y las hospitalizaciones representan la mayor proporción del gasto en salud atribuido a esta enfermedad por lo que se considera la principal área con potencial de ahorro.⁷

Definición:

Asma es un trastorno que se define por sus características clínicas, fisiológicas y patológicas como un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas en el cual muchas células y elementos celulares participan. 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 aún no está bien definida, por lo que la definición es descriptiva e incluye

diferentes fenotipos que son cada vez mejor reconocidos.² Se ha considerado que el asma más 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.⁸

Fisiopatología:

La fisiopatología del asma es compleja; sin embargo, la inflamación juega un papel central. Los primeros hallazgos en autopsias de pacientes con asma fatal, en los que se encontró infiltración de la vía aérea por neutrófilos, eosinófilos, células cebadas degranuladas, engrosamiento de la membrana basal, pérdida de la integridad del epitelio y obstrucción del lumen bronquial por moco, dieron evidencia sobre la naturaleza inflamatoria del asma. La hiperplasia e hipertrofia del músculo liso bronquial y la hiperplasia de células caliciformes también contribuyen con el fenómeno obstructivo. Estudios recientes han mostrado que, aun en pacientes con asma leve, existe inflamación de la vía aérea en biopsias bronquiales. Los cambios inflamatorios ocurren tanto en vía aérea central como periférica.⁸ Otras evidencias acerca de la participación de la inflamación en asma es la presencia de citocinas y quimocinas obtenidas en muestras de secreciones bronquiales o lavados broncoalveolares. Estas citocinas y quimoquinas son elaboradas por células residentes de la vía aérea además de células que participan en los procesos de inflamación. Se asume que estas sustancias tienen, no solo efecto autócrino o parácrino, sino también efecto endócrino con acción a distancia.

Algunas de las citocinas identificadas que participan en la patogénesis de asma son: factor de crecimiento de fibroblastos, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos – macrófagos, interferón α , Interferón β , Interferón γ , interleucinas de la 1 a la 18, factor estimulante de colonias de macrófagos, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de células madre. La mayoría de estas citocinas inician la respuesta inflamatoria al activar los factores de transcripción, los cuales son

proteínas que se fijan a regiones promotoras de genes. Algunos factores de transcripción involucrados en asma son: factor nuclear - κ B, activador de proteína 1, factor nuclear de células T activadas, proteína fijadora de elemento de respuesta de AMP cíclico, varios miembros de la familia de factores de transcripción activados por transducción de señales (inglés STAT= *Signal Transduction – Activated Transcription factors*). La capacidad de las citocinas para inducir la expresión de moléculas de adhesión como molécula 1 de adhesión intercelular, molécula 1 de adhesión a célula vascular y molécula de adhesión leucocito – endotelio, proveen un mecanismo para la adhesión de células inflamatorias al endotelio vascular y la migración de estas células desde la circulación hacia la lámina propia, al epitelio y, en muchos casos, al lumen de la vía aérea. En todo este proceso la inflamación alérgica tiene un papel muy importante mediado por la inmunoglobulina de clase E (IgE) cuya participación se ha relacionado, en algunos estudios, con la gravedad de asma.

Para iniciar la síntesis de IgE, los alérgenos inhalados se deben encontrar con células dendríticas de la vía aérea. Estas células dendríticas posteriormente migrarán a ganglios linfáticos en donde presentan los antígenos procesados a los linfocitos T y B. La interacción entre estas células desencadena una respuesta que es mediada por citocinas y la presencia o ausencia de moléculas co - estimuladoras. Por ejemplo, el primer estímulo de las células B para la síntesis de la IgE es dado por la IL – 4 o IL – 13; el segundo estímulo es cuando CD40 en la superficie de linfocitos B se fija a su ligando en las células T. Una vez sintetizada y liberada la IgE por parte de los linfocitos B activados (células plasmáticas), circula brevemente en la sangre antes de unirse a receptores para IgE de alta afinidad que se encuentran en la superficie de células cebadas y en basófilos de sangre periférica. También se une a receptores de baja afinidad que se encuentran en la superficie de linfocitos, eosinófilos, plaquetas, y macrófagos. Cuando el alérgeno interactúa con la IgE unida a su receptor, causa la liberación de mediadores inflamatorios pre formados y de “*nueva formación*” en las células a las cuales están unidos.⁸ De esta forma se genera una interacción compleja

que forma un circuito de realimentación que amplifica y favorece la respuesta inflamatoria en asma.

La respuesta inflamatoria local en asma ha sido ampliamente estudiada; sin embargo, poco se conoce acerca de la inflamación sistémica; tema sobre el cual, en años recientes, se ha ganado interés por grupos de investigación. Uno de los estudios iniciales en mostrar la participación de la inflamación sistémica en asma, fue el publicado por Jousilahti et al;⁹ quienes analizaron la asociación de asma con tres marcadores de inflamación sistémica que fueron la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), amiloide sérico A (SAA) y fibrinógeno plasmático. En ese estudio transversal con base poblacional que incluyó a 1,513 hombres entre los 45 y 74 años de edad, se identificaron a 97 sujetos portadores de asma. En el análisis de regresión logística se documentó que la razón de momios (OR) para asma se incrementó conforme incrementaban los niveles de PCR ($p=0.039$), SAA ($p<0.001$) y fibrinógeno (<0.001). Esa asociación fue independiente del tabaquismo. Los autores concluyeron que los marcadores sensibles a inflamación sistémica en particular SAA y fibrinógeno, se asociaron de manera positiva y significativa con la prevalencia de asma. Esos resultados apoyan la hipótesis de que existe inflamación sistémica en asma y no solo inflamación local.

La PCR, como marcador de inflamación sistémica, ha ganado terreno debido al desarrollo de nuevos equipos y técnicas de medición que han permitido la detección de concentraciones muy bajas (PCR ultrasensible) valorando así niveles bajos de inflamación. La PCR fue detectada por primera vez en el año de 1930 por *Tillet y Frances*, quienes observaron que al mezclar suero con polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae* ocurría aglutinación de estos polisacáridos. Esta observación se repitió en otros tipos de procesos infecciosos.¹⁰

La PCR forma parte de la familia de las pentraxinas, del griego *penta* (cinco) y *ragos* (racimos), las cuales son proteínas plasmáticas fijadoras a ligando dependientes de calcio. La molécula está compuesta por cinco subunidades de polipéptidos no glicosilados idénticos. Cada subunidad esta

unida por enlaces no covalentes tomando una configuración anular.^{10, 11} La PCR es sintetizada en el hígado en respuesta a un proceso inflamatorio a través de diversas citocinas; en particular IL6, IL1 y Factor de Necrosis Tumoral α .¹¹ La concentración sérica de PCR depende únicamente de su velocidad de síntesis ya que después de un estímulo, su concentración se incrementa en las primeras 6 a 8 horas y alcanza su máxima concentración después de 48 horas.

Al terminar el estímulo de síntesis, la PCR declina rápidamente con una vida media de eliminación de 4 a 9 horas.¹⁰ Debido a esta rápida eliminación, es que se ha convertido en un marcador útil de actividad en diferentes enfermedades, ya que comparada con otros marcadores de inflamación sistémica como por ejemplo velocidad de sedimentación globular, la PCR tiene un pico de concentración más rápido en respuesta a un proceso inflamatorio y regresa a niveles basales más rápido después de concluir el estímulo inflamatorio. Cuadro1.¹³

| Proteína Fase Aguda | Incremento en concentración sobre el basal /veces | Tiempo entre estímulo y elevación sérica |
|--|--|---|
| Ceruloplasmina C3, C4 | 1.5 | 48-72 horas |
| α_1- glicoproteína ácida α_1- antitripsina Fibrinógeno Haptoglobina | 2-4 | 24 |
| PCR SAA | 100-1000 | 6-10 horas |

Cuadro 1. Comparación de diferentes proteínas de fase aguda en relación a su incremento sobre su concentración basal y el tiempo. SAA inglés=Amilode Sérico A.

A pesar de que la proteína amiloide sérica A (*SAA inglés*) presenta una cinética similar a la PCR, es menos inmunogénica lo que ha hecho más difícil su técnica de medición y, a su vez, esto ha causado que los equipos para su medición no se hayan comercializado de forma extensa hasta el momento. Por lo que hoy en día su principal uso es con fines de investigación.

La PCR tiene la capacidad de tener uniones dependientes de calcio con diferentes elementos presentes en bacterias, parásitos y hongos, tales como fosfatos de colina, lecitina, lisolecitina y esfingomielina, además de polisacáridos y peptopolisacáridos.¹⁴ Esto le ha conferido a la PCR diferentes propiedades biológicas, entre ellas, tener participación en la activación del complemento por la vía clásica, modular la función fagocitaria y facilita la opsonización de agentes infecciosos y células dañadas.¹⁰ Las técnicas de medición de la PCR hasta 1970 se realizaban por aglutinación de látex; sin embargo, su sensibilidad analítica era baja. Las técnicas de medición han evolucionado, presentando cada vez mejor sensibilidad analítica, lo que ha permitido detectar bajas concentraciones. Actualmente existen diversos métodos de medición tales como: Nefelometría laser, inmunonefelometría, turbidimetría o inmunoensayo enzimático. De esos métodos, la nefelometría es actualmente la técnica más ampliamente utilizada. Ese método consiste en la medición de complejos antígeno – anticuerpos formados al mezclar suero del paciente con anti – suero que contiene anticuerpos específicos contra PCR. Si la PCR está presente en el suero del paciente, formará complejos que darán lugar a aglutinación causando un grado de turbidez que se mide posteriormente.¹⁵ La medición de la PCR por este método se pueden obtener hasta en 30 minutos y presenta una sensibilidad analítica de alrededor de 0.04 mg/L.^{11, 13, 14} Las medición de la PCR por este método no se ve afectada por anemia, policitemia, concentración plasmática de proteínas, forma de globulos rojos, ingesta de alimentos, función renal, edad del paciente o género.¹⁰

Se han hecho estudios en población de sujetos sanos para establecer valores de referencia de PCR. Esos estudios se realizaron en donadores de sangre, jóvenes, sanos. Se encontró que la PCR no presenta una distribución normal, por lo que se reportó la mediana de esta población como de 0.8 mg/L, el percentil 90 de 3mg/L y el percentil 99 de 10mg/L.¹⁶ Alicja R. et al;¹² describieron variación diurna de la PCR con un pico a las 15 horas y no hubo variación estacional.

Existen algunos medicamentos que pueden modificar las concentraciones séricas de la PCR: ^{17, 18}

- Inhibidores de la Ciclooxygenasa (aspirina, rofecoxib, celecoxib).
- Estatinas.
- Antiagregantes Plaquetarios (Clopidogrel, Abciximab).
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (excepto enalapril) y antagonistas de los receptores de angiotensina.
- Rosiglitazona y Pioglitazona.
- Esteroides sistémicos.

Además, existen condiciones clínicas que pudieran afectar las concentraciones séricas de PCR tales como: ¹⁰

- Enfermedad hepática.
- Embarazo.
- Obesidad.
- Diabetes Mellitus.
- Enfermedades autoinmunes.
- Enfermedades Neoplásicas.
- Infección.
- Necrosis.
- Trauma con daño tisular extenso / Quemaduras.

La PCR se ha estudiado en diferentes enfermedades en búsqueda de una herramienta útil y de apoyo para toma de decisiones o diagnóstico. A continuación se mencionan algunas de las enfermedades en las que la PCR ha resultado ser de utilidad.^{10, 11, 13}

- Marcador pronóstico en enfermedad cardiovascular.
- Prueba de escrutinio de enfermedades orgánicas.
- Evaluación de la actividad de enfermedades como:
 - Artritis reumatoide juvenil.
 - Artritis reumatoides (AR).
 - Espondilitis anquilosante.
 - Enfermedad de Reiter.
 - Artropatía psoriásica.
 - Vasculitis.
 - Enfermedad de Crohn.
 - Fiebre reumática.
 - Fiebre mediterránea familiar.
 - Pancreatitis aguda.

- Diagnóstico y manejo de infección.
 - Endocarditis bacteriana.
 - Meningitis y septicemia neonatal.
 - Infección intercurrente con lupus eritematoso sistémico (LES).
 - Infección intercurrente con leucemia.
 - Infecciones post operatorias incluyendo infección y tromboembolia pulmonar.
 - Diagnóstico diferencial de enfermedades inflamatorias
 - LES vs AR

También se ha estudiado la utilidad de la PCRus en el área de la neumología, especialmente en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Se ha descrito una asociación significativa entre inflamación sistémica medida por PCRus y aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC. Estos estudios mostraron que los niveles basales de PRC “predijeron” la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad por cáncer a un seguimiento de 7 a 8 años. La concentración de PCRus también se asoció a mortalidad por cualquier causa. Estos hallazgos, en su conjunto, sugieren que la inflamación sistémica pudiera participar de forma importante en las complicaciones extrapulmonares de los pacientes con EPOC.¹⁹ En asma se tienen algunos antecedentes.

ANTECEDENTES.

PCRus y asma

M.A. Mendall et al;²⁰ publicaron uno de los primeros estudios en donde se documentó asociación entre la concentración sérica de PCRus y el deterioro del VEF₁. En ese estudio se incluyeron a 1395 hombres que formaban parte del estudio prospectivo de enfermedad cardiaca realizado en la comunidad de Caerphilly en el Reino Unido, entre 1979 - 1983. Se midió la concentración sérica de PCRus mediante método de inmunoensayo enzimático (ELISA) y se buscó la asociación de la concentración sérica de PCRus con variables consideradas posibles factores de riesgos cardiovascular como: hábito tabáquico, altitud, peso corporal, presión arterial, VEF₁, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad, fibrinógeno, viscosidad del plasma y cuenta leucocitaria. Se demostró que la PCRus tenía una fuerte asociación con el IMC OR=1.28 (p<0.0001), hábito tabáquico OR=1.43 (p<0.0001), bajo VEF₁ OR=0.82(p<0.0001) y altitud OR=1.08(p=0.025). Además la PCRus se asoció positivamente con la viscosidad del plasma, cuenta de leucocitos y fibrinógeno (todos p<0.0001).

*Ford et al;*²¹ llevaron a cabo un estudio poblacional que incluyó a 14,224 sujetos que habían participado en la tercera encuesta nacional de salud y nutrición de Estados Unidos de América (E.U.A) en el período de 1988 a 1994. Se midió la concentración sérica de PCR en participantes que por interrogatorio refirieron tener asma (grupo 1, n=651); en aquellos que alguna vez en su vida tuvieron diagnóstico médico de asma (grupo 2, n=303) y en aquellos que nunca habían tenido el diagnóstico médico de asma (grupo 3, n=13,270). Se determinó el percentil 85 de la concentración sérica de PCR y se comparó entre grupos. Encontraron diferencias significativas entre el grupo 1 y 2 así como entre el 2 y 3. Al comparar a los participantes del grupo 1 contra los del grupo 3, se encontró

una razón de momios (OR) para tener elevación de las concentraciones séricas de la PCR en el grupo 1 de 1.49 (de 1.11 a 2), pero cuando se corrigió por edad, género, raza, años de educación, concentración de cotinina, índice de masa corporal (IMC), relación cintura – cadera, nivel de actividad física, uso de aspirina, uso de corticosteroides orales y corticosteroides inhalados; el OR disminuyó a 1.15 (de 0.83 a 1.59). El IMC fue la razón principal de la atenuación del OR. Con esto surgió la hipótesis sobre el papel del proceso inflamatorio en obesidad en relación a la fisiopatología del asma, además de concluir que los sujetos con asma (grupo 1) tienen mayor probabilidad de tener concentraciones séricas altas de PCR que los sujetos con al antecedente médico de asma (grupo 2) y quienes nunca habían tenido diagnóstico de asma (grupo 3).

S.Kony et al,²² publicaron un estudio de base poblacional, de sujetos que participaron en la encuesta de salud respiratoria de la comunidad europea II a quienes se les había medido PCR sérica, volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF₁) y prueba de hiperreactividad bronquial con metacolina. Se incluyeron 259 sujetos con edades entre 28 y 56 años, sin enfermedad cardiovascular o infección respiratoria. Las concentraciones de PCR se agruparon en terciles dependientes de género. Luego agruparon el primer y segundo tercil para formar lo que llamaron terciles bajos y lo compararon contra el tercil alto (tercer tercil). Se encontró que el promedio de VEF₁ fue menor en sujetos que se encontraban en el tercil alto (3.29 vs 3.5 Lt; p<0.001). Resultados semejantes fueron para la frecuencia de hiperreactividad bronquial (41.9% vs 24.9%; p=0.005). Se concluyó que concentraciones elevadas de PCR se asocian de manera significativa e independiente con deterioro de la función respiratoria y a mayor frecuencia de hiperreactividad bronquial.

En un estudio epidemiológico multicéntrico, Ólafsdottir et al,²³ se propusieron analizar si las concentraciones séricas de PCRus se asociaban a síntomas respiratorios, asma, atopia e hiperreactividad bronquial en población de tres países. La PCRus se midió en 1289 sujetos. Los valores de las concentraciones séricas se dividieron en cuartiles. Se encontró que la concentración de PCRus se incrementaba conforme lo hacía el IMC (r=0.41,

$p < 0.0001$) y fue más alta en fumadores que en no fumadores ($p = 0.02$). Se encontró una asociación significativa entre concentraciones altas de PCRus y síntomas respiratorios (sibilancias, disnea al esfuerzo, tos nocturna). El OR para asma no alérgica fue de 3.57 (de 1.83 a 6.96) para sujetos en el cuarto cuartil de PCR. Esta asociación permaneció significativa aún ajustando por centro hospitalario, edad, género, IMC y hábito tabáquico (OR 2.19, de 1.04 a 4.63). No se encontró asociación significativa entre asma alérgica e hiperreactividad bronquial. Los autores concluyeron que incrementos en las concentraciones séricas de PCRus se asociaron de manera significativa con síntomas respiratorios y asma no alérgica; no así con asma alérgica.

M. Takemura et al;²⁴ realizaron uno de los primeros estudios de PCRus en pacientes asmáticos sin exacerbación, buscando asociación entre concentraciones séricas de PCRus con las características clínicas de la enfermedad y el grado de inflamación de la vía aérea. Se midieron los niveles séricos de PCRus en pacientes asmáticos con y sin uso de esteroides inhalados y se comparó con controles sanos. Se demostró que las concentraciones séricas de PCRus se encontraban incrementadas de manera significativa en pacientes asmáticos sin esteroides inhalados ($1.33 \pm 1.48 \text{ mg/L}$) al compararlos con el grupo de controles sanos ($0.21 \pm 0.30 \text{ mg/L}$, $p = 0.0047$), pero no hubo diferencia significativa al compararse estos grupos de pacientes con el grupo de pacientes asmáticos que utilizaban esteroides inhalados. En el grupo de pacientes asmáticos sin esteroides inhalados las concentraciones séricas de PCRus correlacionaron de forma negativa con los índices de función pulmonar (VEF_1/CVF y con el flujo espiratorio forzado medio), $r = -0.63$, $p = 0.004$ y correlacionó de forma positiva con el número de eosinófilos en expectoración, $r = 0.50$, $p = 0.039$. En los pacientes asmáticos con uso de esteroides inhalados las concentraciones de PCRus no correlacionaron con los índices de función pulmonar. Se concluyó que a mayor concentración sérica de PCRus, mayor obstrucción al flujo aéreo e inflamación de la vía aérea. Estos resultados sugieren que la PCRus pudiera servir como un marcador de inflamación en asma.

En un estudio publicado por Fujita et al;²⁵ se investigó la asociación entre concentraciones séricas de PCRus y asma bronquial. Colectó suero de 109 pacientes con diagnóstico de asma bronquial, con o sin exacerbación y 70 controles sanos para la medición de PCRus. Encontró que la concentración de PCRus de los pacientes asmáticos con o sin exacerbación fueron significativamente más altos que la del grupo control; $p < 0.001$. A 31 pacientes con asma sin exacerbación los siguió y les midió nuevamente la concentración de PCRus al momento de presentar exacerbación y encontró que la PCRus se incrementó. Además, demostró una correlación negativa de la PCRus con el VEF_1/CVF en el grupo completo de pacientes asmáticos (con y sin exacerbación) con $r = -0.4915$; $p < 0.01$. Hubo correlación negativa entre PCRus con el grupo de pacientes asmáticos sin exacerbación, $r = -0.5352$, $p < 0.001$; no así, en el grupo de pacientes asmáticos con exacerbación, $r = 0.3253$, $p = 0.11$. Se argumentó que este hallazgo pudiera deberse al intervalo variable de tiempo entre el comienzo de la exacerbación y la toma de muestra para procesamiento de PCRus y se concluyó que la concentración de PCRus pudiera estar relacionada al estado de exacerbación de asma.

Qian et al;²⁶ realizaron un estudio en donde se exploró la asociación entre las concentraciones séricas de PCRus con la gravedad de asma y otros índices clínicos de gravedad de asma. Se analizó el suero de 281 pacientes asmáticos (84 intermitentes, 30 leves persistentes, 63 moderados persistentes y 104 graves persistentes) y 177 controles sanos. Las concentraciones de PCRus se dividieron en cuartiles. Se compararon las concentraciones séricas de PCRus entre los grupos de pacientes asmáticos según el comportamiento de su enfermedad. Solo hubo diferencia significativa en las concentraciones séricas de PCRus de los pacientes asmáticos que se encontraban en el grupo de asma grave persistente ($p < 0.0001$) al compararlos con el grupo control sano. Además, el grupo de pacientes que se encontraban en el tercer cuartil de PCRus presentaban incremento en el riesgo para asma grave persistente (OR 3.49, de 1.51 a 8.12) y los que se encontraban en el cuarto cuartil tuvieron un OR de 6.46

(de 2.85 a 16.62). Se concluyó que la PCRus pudiera ser un marcador sensible de gravedad del asma.

En un estudio piloto realizado en niños, Soferman et al;¹⁵ investigaron la asociación entre los niveles de PCRus con los síntomas respiratorios y las pruebas de función respiratoria. Estudiaron a 63 niños entre 2 y 12 años de edad con diagnóstico de asma. La concentración de PCRus durante la exacerbación fue significativamente más alta (14.28 ± 8.45 mg/L) que durante la remisión (1.92 ± 3.16 mg/L, $p < 0.0001$), con una delta de PCRus mayor en los niños que se encontraban en los percentiles bajos de IMC. Además, se encontró una asociación negativa entre PCRus y VEF₁; ($p = 0.049$). Los autores concluyeron que las concentraciones altas de PCRus se asociaron de forma significativa con deterioro en la función pulmonar de niños.

Información adicional de la relevancia de la PCRus en asma fue provista por Soji Kasayama et al;²⁷ quienes realizaron un estudio cuyo objetivo fue analizar el significado clínico de la medición de PCRus en pacientes asmáticos tomando en cuenta algunas variables que pudieran modificar las concentraciones séricas. El estudio se dividió en 2. La primera fase incluyó 329 sujetos con diagnóstico de asma, a quienes se les realizaron pruebas basales de función respiratoria (espirometría) y medición sérica de PCRus y se comparó con un grupo control de sujetos no asmáticos formado por 1684 sujetos. En la segunda fase, se incluyeron 64 sujetos con diagnóstico de asma que no utilizaban de forma rutinaria esteroides inhalados o sistémicos. A este grupo de pacientes se le inició tratamiento con esteroide inhalado con o sin salmeterol y se les realizó, antes y después de 3 meses de tratamiento, espirometría y PCRus. La concentración sérica de PCRus en pacientes asmáticos fue de 0.44 mg/L (rango intercuartilar, 0.21 – 0.99) y en el grupo control 0.40 mg/L (0.20 – 0.70); aunque no hubo diferencia significativa, al realizar la transformación logarítmica de la PCRus debido a su distribución no normal la diferencia alcanzó significancia ($p = 0.0002$). Al analizarse la asociación de la PCRus(log) con otras variables, se identificaron concentraciones significativamente mayores en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial ($p < 0.0001$), diabetes mellitus

($p=0.0002$) y dislipidemia ($p=0.0002$). En el análisis univariado se demostró asociación significativa entre la PCRus(log) con el IMC ($r = 0.349$, $p<0.0001$) y con la edad ($r = 0.11$, $p<0.0001$). En el análisis multivariado se encontró una asociación positiva y significativa entre la PCRus(log) con el IMC ($p<0.0001$), con la edad ($p<0.0001$) y con el diagnóstico de asma ($p=0.041$). En el grupo que recibió esteroide inhalado, se demostró que después de tres meses de tratamiento, la PCRus(log) disminuyó significativamente al compararse con la basal (de -0.273 ± 0.056 a -0.444 ± 0.054 , $p=0.0004$), con un porcentaje de disminución de 32%. Al mismo tiempo hubo mejoría significativa en las pruebas de función respiratoria después del tratamiento al compararse con las mediciones basales. En ese estudio se concluyó que asma es una enfermedad caracterizada por incremento en las concentraciones séricas de PCR y que esto es independiente de otros potenciales factores confusores. Debido a que la concentración de PCR es influida por varios factores, los valores absolutos de PCR no representan un marcador directo de inflamación de la vía aérea, por lo que es difícil establecer puntos de corte para la PCR en la evaluación de la actividad de asma. El cambio de la PCR con el uso de esteroides inhalados pudiera ser un marcador clínico útil en el seguimiento de pacientes asmáticos.

En este mismo sentido, Ziemowit Zietkowski et al;²⁸ realizaron un estudio cuyo objetivo fue analizar si las concentraciones de PCRus medidas en condensado exhalado de pacientes asmáticos se asociaban con los diferentes grados de gravedad de la enfermedad así como con la concentración de PCRus sérica, características clínicas de la enfermedad y grado de inflamación de la vía aérea. Estudió a 62 pacientes con diagnóstico de asma alérgica de los cuales 20 tenían asma leve y no utilizaban esteroides inhalados o sistémicos, 19 con asma leve – moderada y uso de esteroides inhalados, 23 con uso de esteroides inhalados y asma grave inestable y 15 voluntarios sanos. A todos los pacientes se les midió PCRus y óxido nítrico(ON) de condensado exhalado, además de PCRus, IgE total y eosinófilos de sangre periférica. Encontró que en los tres grupos de pacientes asmáticos, la concentración de PCRus del condensado exhalado y la PCRus sérica fueron significativamente más altas que en el grupo

control sano. También se documentó diferencia significativa en la concentración de PCRus sérica de pacientes con asma estable con esteroides inhalados al compararlos con los pacientes con asma inestable que también recibían esteroides inhalados. Hubo una correlación positiva significativa entre la PCRus sérica con la medida por condensado exhalado ($r=0.74$, $p=0.0003$), con el ON de condensado exhalado ($r=0.71$, $p = 0.001$), eosinófilos séricos ($r=0.50$, $p=0.02$) y no así con parámetros de espirometría. Se concluyó que la medición de PCRus de condensado exhalado podría ser una herramienta útil para el diagnóstico y monitorización de grados bajos de inflamación en pacientes con asma.

Los resultados de estos estudios, en su conjunto, sugieren que la PCRus podría ser de utilidad clínica en la evaluación inicial y en el seguimiento de los pacientes con asma; sin embargo, existe poca información acerca de la utilidad de la PCRus en exacerbaciones de asma.

JUSTIFICACIÓN

La importancia de la inflamación local en la patogénesis del asma ha sido bien definida; sin embargo, hasta el momento, la participación de la inflamación sistémica en el asma no se conoce con precisión.

Estudios recientes han mostrado asociación entre concentraciones séricas de PCR, marcador de inflamación sistémica, con deterioro en las pruebas de función pulmonar y mayor incidencia de síntomas respiratorios. De la misma manera, se ha documentado que los sujetos con asma cursan con niveles elevados de PCR al compararse contra un grupo control.

En exacerbaciones de asma, la información es limitada y se desconoce la potencial utilidad de la PCRus. En la actualidad, la clasificación de la gravedad de una exacerbación de asma se basa en parámetros clínicos, de función respiratoria y oxigenación; no obstante, se desconoce si un marcador de inflamación sistémica (PCRus) pudiera agregar información útil para definir mejor la gravedad de una exacerbación así como su respuesta a tratamiento. Al menos teóricamente, la concentración de PCR en pacientes con asma (estable o en exacerbación) podría ser un blanco terapéutico y un marcador de su evolución y pronóstico. Encontrar un marcador de inflamación sistémica que sea útil durante una exacerbación de asma, de bajo costo, fácil de realizar y accesible, sería de gran importancia clínica y podría facilitar la toma de decisiones en el servicio de urgencias.

OBJETIVOS

General.

Explorar la asociación entre los niveles séricos de PCR con la gravedad de la exacerbación de asma.

Específicos.

- Analizar si los niveles séricos de PCR se modifican con el tratamiento en pacientes con exacerbación de asma.
- Explorar si los niveles séricos de PCR basales y/o su porcentaje de reducción con el tratamiento hospitalario se asocia a variables clínicas y funcionales.
- Explorar la asociación de niveles séricos de PCR con parámetros clínicos utilizados comúnmente en la evaluación de una exacerbación de asma (escala Borg, frecuencia cardíaca, oximetría de pulso, frecuencia respiratoria, espirometría).

HIPÓTESIS.

- Existe una asociación positiva entre los niveles de PCR con la gravedad de la exacerbación del asma.
- Los niveles de PCR disminuyen de manera proporcional a la mejoría clínica y espirométrica en pacientes con exacerbación de asma.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Población en estudio.

La población en estudio se obtuvo de pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “*Dr. Ismael Cosío Villegas*”, en el período comprendido entre Noviembre de 2008 a Junio 2009. Los pacientes que participaron en este estudio firmaron consentimiento informado. Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ciencia y Bioética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “*Dr. Ismael Cosío Villegas*” en Noviembre de 2008 con el código C03-09.

Se incluyeron a los pacientes que tuvieron 16 años de edad o más, que contaran con el diagnóstico médico previo de asma, que al presentarse al servicio de urgencias se les realizara diagnóstico de exacerbación de asma y que aceptaran ingresar al estudio al firmar el consentimiento informado.

Se excluyeron a los pacientes que al interrogatorio hubieran referido la presencia de algún proceso de tipo infeccioso en la última semana excepto de aparato respiratorio, si presentaban datos clínicos de proceso infeccioso en otro sitio que no fuera el aparato respiratorio, embarazo, haber fumado 100 cigarrillos en su vida o tener tabaquismo activo, presentar enfermedad hepática conocida, diabetes Mellitus, enfermedad neoplásica, haber tenido algún procedimiento quirúrgico mayor en el último mes, ser portador de algún tipo de enfermedad de la colágena, tener algún tipo de enfermedad inflamatoria intestinal crónica (CUCI/Crohn), presentar evidencia de neumonía en su radiografía inicial, uso de esteroides orales o parenterales en la última semana, uso crónico de estatinas, aspirina, rosiglitazona, pioglitazona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina y/o clopidogrel.

Se eliminaron a los pacientes que durante su hospitalización o seguimiento en la consulta externa se llegara a un diagnóstico diferente a asma o exacerbación de asma.

Definición de variables.

Demográficas.

Se obtuvo información sobre edad, género, peso y talla con lo que se calculó el índice de masa corporal (IMC) como kg / m^2 .

Características de la enfermedad (asma).

Se obtuvo información sobre años de diagnóstico de asma, comportamiento en gravedad de la enfermedad en los últimos tres meses (intermitente, leve persistente, moderado persistente y grave persistente) según la última revisión de GINA² (Anexo. Cuadro.1), uso de esteroides inhalados, tipo de esteroide inhalado, dosis por día de esteroide inhalado, uso de beta₂ agonista inhalado de corta / larga acción.

Se investigó sobre factores de riesgo para asma casi fatal²⁹: número de frascos utilizados por mes de beta₂ agonista inhalado de corta acción, hospitalización por exacerbación de asma en el último año, visitas a urgencias por exacerbación de asma en el último año, antecedente de ventilación mecánica, antecedente de estancia en cuidados intensivos.

Comorbilidad asociada a el asma por diagnóstico médico previo: rinitis alérgica, polipos nasales, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dermatitis atópica, intolerancia a aspirina, rinitis alérgica con pólipos nasales, síndrome de Samter.

Antecedentes familiares de primer grado con asma y mascotas en casa.

Factores que pudieran influir en el control del asma y considerados desencadenantes : Se utilizó la nemotecnia AIRESMOG³⁰. A = Alérgica y adherencia a tratamiento, I = Infección, R = Rinitis/rinosinusitis, E = Ejercicio, error diagnóstico, S = Tabaquismo pasivo / factores psicógenos, M = Medicamentos (aspirina, beta bloqueadores), O = (Otros) Ocupacional, Obesidad, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, Clima, G = Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Características de la Exacerbación.

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

En la evaluación inicial (basal) se definió la gravedad de la exacerbación según la clasificación propuesta en la última revisión de GINA (Anexo. Cuadro 2)² en, exacerbación leve, moderada, grave y se agregó asma casi fatal definida como la exacerbación de asma que requirió el uso de apoyo ventilatorio mecánico o PaCO₂ mayor o igual a 45 mmHg asociado a pH menor de 7.35.³⁰

Se realizó valoración dinámica³¹ a través de espirometría a los 60 minutos, para evaluar la respuesta al tratamiento y se clasificó a los pacientes con base al VEF₁ a los 60 minutos, como grave si presentaba VEF₁ < 60% del predicho, moderada VEF₁ 60 -80% de predicho, leve VEF₁ >80% de predicho.

También se clasificó a la exacerbación de acuerdo a su evolución en tiempo, como de inicio súbito si la exacerbación tenía 24 horas o menos de evolución al momento de llegar a urgencias, o de inicio gradual si la exacerbación al momento de llegar a urgencias tenía más de 24 horas de evolución.

Sobre el uso de beta₂ agonistas de acción corta en las 24 horas previas a la llegada a urgencias se obtuvo la información sobre el número de disparos utilizados.

Mediciones

- 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 báscula con altímetro marca comercial Nuevo León ®, modelo Clínica 160. Esta

báscula tiene escala para medir altura de hasta 1.95 m, tiene lectura directa en 2 varas de zamack una de 140 kg y otra de 20 kg.

- Signos Vitales.

La frecuencia respiratoria se midió en dos ocasiones por períodos de un minuto cada una con un cronómetro digital y se informó el promedio. La frecuencia cardiaca se obtuvo del oxímetro de pulso, realizando seis mediciones cada diez segundos y se informó 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 minutos de reposo.

- Oximetría de pulso.

La oximetría de pulso se midió con el oxímetro de pulso (Onyx 9500, Nonin Medical Inc.) colocado en el dedo índice de la mano derecha, estando las personas sentadas y respirando al aire ambiente. Se realizaban seis mediciones a cada diez segundos y se calculaba el promedio de las mismas (Beall et al; 1999).

- Escala de disnea de Borg.

La escala de disnea de Borg es una escala semi-cuantitativa, estandarizada y validada en español, rápida y fácil de aplicar que permite evaluar la percepción subjetiva de la disnea por el mismo paciente.³² Se valora de 0 a 10 y presenta descriptores asociados a varias de las categorías. Se utiliza habitualmente para valorar disnea durante el ejercicio y en aquellas circunstancias en las que, de forma experimental, se pretende provocar la sensación de disnea, sin embargo también se ha estudiado en pacientes con asma. (Anexo. Cuadro 3).

- Espirometría.

La espirometría fue realizada con un equipo ultrasónico portátil marca Easy - One® (NDD, Suiza). Todas las mediciones se realizaron con el mismo equipo. Se verificó diariamente la calibración del espirómetro con una jeringa de 3 litros. Se utilizaron valores de referencia provenientes del estudio NHANES III (Hankinson, 1999). Todas las espirometrías se realizaron por médicos certificados por el curso de espirometría del Instituto de Salud y Seguridad Ocupacional de Estados Unidos (NIOSH). Los sujetos en estudio realizaron hasta 8 maniobras espiratorias forzadas (las máximas aceptadas por el equipo en una sesión son 15) 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 mililitros, o B = tres pruebas aceptables con los mejores valores de VEF₁ y CVF sin sobrepasar la diferencia de 200 mililitros, criterios equivalentes al consenso ATS – ERS, 2005 (Miller, 2005). Todas las pruebas espirométricas se realizaron con el sujeto sentado, y con una boquilla descartable. Se registró solo la fase espiratoria de la prueba. Se reportó el porcentaje del predicho para VEF₁ y CVF.

- Proteína C Reactiva ultrasensible

Previa asepsia y antisepsia se obtuvo muestra de sangre venosa de los pacientes mediante punción con un sistema Vacutainer®. La muestra se obtenía de la extremidad superior. Se obtenían 5 mililitros de sangre venosa por cada paciente. El tubo empleado para la recolección de la muestra fue BD Vacutainer® SST™ REF 368159 (BD Franklin Lakes NJ; E.U.A). La muestra se procesaba en el área de inmunología del laboratorio clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “*Dr. Ismael Cosío Villegas*”. Todas las muestras se centrifugaban dentro de las primeras dos horas de haberse recibido y de no ser analizadas en las primeras 8 horas, se almacenaban en posición vertical a

una temperatura de +2 a +8°C. Todas las muestras se analizaron dentro de las 72 horas de su toma.

El equipo en el que se procesaron las muestras fue un sistema inmunoquímico IMMAGE® (*Beckman Coulter, E.U.A.*). El principio por el cual este equipo realiza la medición de las concentraciones de PCRus es mediante turbidimetría cinética. La turbidimetría cinética es una metodología de alta sensibilidad de inmunoensayo con partículas en el infrarrojo próximo. Una partícula recubierta con anticuerpo anti – PCR se liga a la PCR de la muestra formando agregados insolubles que causan turbidez. La velocidad de agregación es directamente proporcional a la concentración en la muestra. La sensibilidad analítica de este equipo que se define como la menor concentración medible de PCRus es de 0.06 mg/L. La sensibilidad funcional que se define como la concentración más baja que se puede medir con un coeficiente de variabilidad inter-ensayo del 20% se estima de 0.11mg/L. La PCRus se informa en mg/dL.

- Gasometría arterial.

Se realizó gasometría arterial a los pacientes que presentaban una saturación de oxígeno 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 la muestra se realizó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Tórax. Se realizó con jeringas de plástico, aguja calibre 20 a 25, longitud de 5/8 a 1.5 pulgadas. Cada jeringa de plástico se heparinizó con heparina sódica líquida (1,000 U/mL) suficiente para llenar el espacio muerto. Las tomas de gasometría arterial se realizaban por personal entrenado, con el paciente sentado, respirando 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 (Copenhague; Dinamarca).

Método

1. A los pacientes que cumplían criterios de inclusión y firmaban el consentimiento informado en el servicio de urgencias, se les recolectaba datos de variables demográficas, características de su enfermedad (asma) y características de la exacerbación. Antes de iniciar el tratamiento de la exacerbación se les media el grado de disnea mediante la escala de disnea de Borg, oximetría de pulso, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal axilar. Se realizaba espirometría, gasometría arterial y toma de muestra de sangre venosa para medición de la PCRus. No se interfería con el tratamiento indicado por el médico tratante. Se registró el tratamiento empleado en urgencias.

2. A los 60 minutos de haber iniciado su tratamiento, se realizaba la evaluación dinámica que consistía en la realización de una espirometría, medición de grado de disnea mediante la escala de disnea de Borg, medición de oximetría de pulso al aire ambiente, medición de frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca. Se registraba si el paciente se egresaba del servicio de urgencias o si requería hospitalización.

3. A los pacientes que se hospitalizaron, se les registró el número de días de estancia hospitalaria y al momento de su egreso se les realizaba espirometría, medición de grado de disnea mediante la escala de disnea de Borg, medición de oximetría de pulso al aire ambiente, medición de frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca y toma de muestra sanguínea para medición de PCRus

4. A los pacientes que no se hospitalizaban, al igual que a los pacientes hospitalizados al momento de egresarse, se les citaba al mes para realización de espirometría, medición de grado de disnea por escala de disnea de Borg,

oximetría de pulso al aire ambiente, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, y toma de muestra sanguínea para medición de PCRus.

Diseño de estudio.

El presente estudio es observacional, prospectivo y longitudinal.

Análisis estadístico

Las medidas de resumen y dispersión fueron medias con desviaciones estándar ó medianas con intervalo inter-cuartilar y valores mínimos y máximos. Las comparaciones entre dos grupos se realizaron mediante la prueba T ya sea para muestras independientes o para muestras relacionadas en caso de analizar variables antes y después del tratamiento. Para variables con distribución asimétrica, se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon o la de rangos señalados. Las correlaciones fueron exploradas mediante el cálculo del coeficiente de correlación Pearson o Spearman según la distribución de la variable. Se realizaron regresiones lineales simples o múltiples y se corrieron modelos multivariados para aquellas variables que resultaran significativas en el análisis simple.

RESULTADOS

Hubo 60 pacientes elegibles; 47 cumplieron criterios de inclusión y 3 pacientes se eliminaron durante el estudio; 1 por ser portador de EPOC y 2 por tratarse de enfermedad intersticial. Así, el análisis del presente estudio se basa en los datos provenientes de 44 pacientes.

Las características de los sujetos en estudio se detallan en el cuadro 1. La edad promedio del grupo en general ($n = 44$) fue de 42 ± 16 años, 14 pacientes (32%) fueron del género masculino, el IMC fue de 29 ± 6.3 , 12 pacientes (27%) tuvieron antecedente de familiares con asma y 15 (34%) refirieron tener mascotas en casa.

Los años en promedio de diagnóstico con la enfermedad fue de 13 ± 11.5 . Respecto al comportamiento de la enfermedad, 16 pacientes (36%) tuvieron un comportamiento intermitente, 6 (14%) leve persistente, 11 (25%) moderado persistente y 11 (25%) grave persistente. Hubo 15 paciente (34%) que refirieron utilizar esteroides inhalados de forma crónica, 6 pacientes utilizaban propionato de fluticasona con una dosis promedio de $666 \mu\text{g/día}$, 7 pacientes utilizaban budesonida con una dosis promedio de $674 \mu\text{g/día}$ y 2 utilizaban dipropionato de beclometasona con una dosis promedio de $400 \mu\text{g/día}$. El 80% de los pacientes (35 sujetos) utilizaba de forma crónica inhalador β_2 agonista ya sea de corta o larga acción y el 86% refirieron utilizarlo dentro de las 24 horas previas a su llegada a urgencias como parte del manejo de la exacerbación. El promedio de disparos fue de 13.7 ± 18.9 con una mediana de 9 (5 – 12).

En relación a los factores de riesgo para asma casi fatal, el número de frascos por mes de β_2 agonista fue de 1.8 ± 1.2 con una mediana de 1 (1 – 2); hubo 6 pacientes (3.6%) que refirieron haber tenido al menos una hospitalización y visita a urgencias por exacerbación de asma en el último año; solo un paciente (2.27%) presentó el antecedente de ventilación mecánica; sin embargo, no tuvo estancia en cuidados intensivos.

En cuanto a la comorbilidad asociada a asma, 36% refirió diagnóstico de rinitis alérgica, 9% pólipos nasales, 20% enfermedad por reflujo gastroesofágico,

4.5% dermatitis atópica, 11.4% intolerancia a la aspirina, 6.8% la combinación de rinitis alérgica y pólipos nasales y 4.5% síndrome de Samter. Cuadro 2.

De los factores que influyen en el control de asma y considerados desencadenantes, 23% refirió presentar alergia, 16% tuvieron falta de adherencia al tratamiento, 43% infección, 23% rinitis/rinosinusitis, 7% error diagnóstico, 4.5% tabaquismo pasivo, 7% factores psicógenos, 4.5% lo atribuyeron al uso de medicamentos del tipo beta bloqueadores o aspirina, 4.5% ocupacional, 4.5% apnea del sueño, 13.7% clima y 4.5% enfermedad por reflujo. Cuadro 3.

Respecto a las características de la exacerbación, 4 (9%) tuvo una exacerbación leve, 8 (18%) moderada, 32 (73%) grave. En esta muestra no hubo pacientes que cumplieran criterios clínicos de asma casi fatal. En la evaluación dinámica con espirometría, con base al VEF₁ a los 60 minutos 2 pacientes (4.5%) tuvieron una gravedad de exacerbación leve, 10(22.7%) moderada y 32(72.7%) grave. Al clasificar la exacerbación de acuerdo al inicio; 34 pacientes (77%) tuvieron un inicio gradual y 10(23%) un inicio súbito.

Cuadro 4.

El VEF₁% promedio basal fue de 34±13.7, la CVF% fue de 49±16.4 y la relación VEF₁/CVF fue de 56±13.3. En la espirometría a los 60 minutos presentaron un promedio de VEF₁% de 46.2±19.9, CVF% de 64.4±18.9, y cociente VEF₁/CVF de 58±14.2.

En la gasometría arterial basal el pH promedio fue de 7.4±0.04, PaO₂ de 51.3±7.7 mmHg, PaCO₂ de 31.5±5.1 mmHg, HCO₃⁻ de 19.7±2.84 mmol/L, EB -4.33±2.83 mmol/L, SaO₂% de 82±9% y lactato de 1.84±1 mmol/L.

En la escala de disnea de Borg el promedio fue de 7±2.4, con mediana de 7 (5 – 9). Con relación a los signos vitales, la frecuencia respiratoria fue de 28±3.5 rpm, la frecuencia cardiaca fue de 101±18 lpm y la oximetría de pulso basal fue de 85±6%. Del grupo total de pacientes (n = 44), 30 (68%) se hospitalizaron, con un promedio de días de hospitalización de 6±3.

En la medición basal de PCRus, el grupo total (n = 44) tuvo un promedio de 2.1358 ± 3.5444 mg/dL con mediana de 0.8410 (0.2880 - 2.5450). Cuadro 5.

Debido a que la PCRus presentó una distribución asimétrica se realizó transformación logarítmica de la misma y se logró normalizar su distribución. Figura 1 y 2. Una vez normalizada la PCRus(log), el grupo de pacientes (n = 44) presentó un promedio de -0.1705 ± 1.4596 con mediana de -0.1734 ($-1.2455 - 0.9340$). Cuadro 5.

Respecto al tratamiento administrado en urgencias durante la exacerbación; 43 pacientes (97.7%) recibieron beta₂ agonista de corta acción, con una dosis promedio por día de 10 ± 3.9 mg, 42 pacientes (95.5%) recibieron bromuro de Ipratropio con una dosis promedio por día de 1.3 ± 0.54 mg y 36 pacientes (82%) recibieron esteroides sistémicos (16.6% recibieron prednisona en dosis promedio por día de 46 ± 10 mg, 83.4% recibieron metilprednisolona en una dosis promedio por día de 69 ± 15.6 mg, ningún paciente recibió hidrocortisona u otro tipo de esteroide sistémico). Hubo 13 pacientes (29.5%) que recibieron sulfato de magnesio (todos recibieron una dosis estándar de 2 gramos por día, administrado en bolo en una sola ocasión). En cuanto al uso de antibióticos, 11 pacientes (25%) los recibieron, de los cuales amoxicilina – clavulanato fue el más frecuente (63.6%) seguido por macrólidos (36.3%). Cuadro 6.

De los 44 pacientes que se analizaron, solo 11 (25%) acudieron a seguimiento al mes; de los cuales 6 (54.5%) había requerido hospitalización debido a la exacerbación de asma. Fueron 2 hombres (18%) y 9 mujeres (82%). La edad promedio fue de 45 ± 13 años. La espirometría al mes mostró un VEF₁% de 79 ± 19 , CVF% de 87 ± 18.6 y cociente VEF₁/CVF de 73.8 ± 6.5 . En la escala de disnea de Borg presentaron un promedio de 1 ± 1.35 , con mediana de 0.5 (0 – 1); la frecuencia cardiaca fue de 78 ± 9 lpm, la frecuencia respiratoria de 19 ± 2 rpm y saturación por oximetría de pulso % de 93 ± 1.7 . En estos pacientes la PCRus (log) mostró un promedio de -1.0780 ± 1.1437 , con mediana de -0.6348 ($-1.9105 - -0.3243$). Cuadro 7.

Al comparar las características generales de los pacientes hospitalizados (n=30, 68%) y no hospitalizados (n=14, 32%), las variables que fueron diferentes de forma estadísticamente significativa fueron el comportamiento de la

enfermedad y el antecedente de hospitalizaciones en el último año; los pacientes hospitalizados fueron, en mayor medida, pacientes con formas graves de asma y tenían más hospitalizaciones previas que los pacientes no hospitalizados. Cuadro 8. En relación a comorbilidades asociadas a asma no hubo diferencia significativa entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados. Cuadro 9. De los factores que influyen en el control del asma y considerados desencadenantes, solo los encontrados en el grupo de la O (ocupacional, obesidad, apnea del sueño, clima) mostraron ser más frecuentes en el grupo de pacientes hospitalizados que en los no hospitalizados ($p=0.01$). Cuadro 10.

Al hacer el análisis de las características de la exacerbación de pacientes hospitalizados y no hospitalizados, se encontró que hubo diferencia en la gravedad de la exacerbación por valoración inicial, siendo más frecuente la leve y moderada en pacientes no hospitalizados ($p=0.03$ y $p<0.001$, respectivamente) y la grave más frecuente en hospitalizados ($p<0.001$). En la evaluación dinámica, persistió esta diferencia pero se hizo más marcada, siendo de igual forma la exacerbación moderada más frecuente en no hospitalizados ($p=0.005$) y la grave más frecuente en hospitalizados ($p<0.001$). El inicio de la exacerbación también fue diferente, siendo en los pacientes hospitalizados un inicio gradual el más frecuente ($p=0.03$) y de inicio súbito en los no hospitalizados. Cuadro 11.

Los valores de la espirometría basal de pacientes hospitalizados y no hospitalizados también mostraron diferencias significativas. El $VEF_1\%$ fue más alto en pacientes no hospitalizados ($p<0.001$), al igual que la $CVF\%$ ($p=0.002$); por el contrario, la relación VEF_1/CVF no mostró diferencia significativa. Los valores de la espirometría a los 60 minutos mostró también diferencias significativas entre los dos grupos, siendo los valores de VEF_1 , CVF y relación VEF_1/CVF más altos en los no hospitalizados ($p<0.001$, $p<0.001$ y $p=0.004$, respectivamente). Los valores analizados de la gasometría arterial basal, no mostraron diferencia significativa entre grupos. La escala de disnea de Borg, tampoco mostró ser diferente entre los grupos. De los signos vitales analizados, solo la frecuencia respiratoria mostró ser más alta en pacientes hospitalizados de forma significativa ($p<0.001$). La saturación arterial por oximetría de pulso

basal y a los 60 minutos fueron de forma significativa más bajas en los pacientes hospitalizados ($p=0.01$ y $p<0.001$). Al analizarse las concentraciones séricas de PCRus y PCRus(log) éstas fueron más altas en pacientes hospitalizados que no hospitalizados ($p=0.028$ y $p=0.03$, respectivamente). Cuadro 12.

Se analizó a los pacientes según la gravedad de la exacerbación de asma con respecto a género, edad, IMC, PCRus y PCRus (log); sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los grupos en ninguna de las variables analizadas; lo mismo pasó al analizar la exacerbación leve – moderada como un grupo y la exacerbación grave, con respecto a las mismas variables. Cuadros 13 y 14.

Posteriormente se distribuyeron en cuartiles las concentraciones séricas de PCRus(log) y se obtuvieron los siguientes cuartiles: -3.6381 a -1.2454 primer cuartil, -1.2455 a -0.1733 segundo cuartil, -0.1734 a 0.9339 tercer cuartil y 0.9340 a 3.0155 el cuarto cuartil. Después se analizó la relación entre cuartiles de PCRus(log) con características clínicas de los pacientes, y solo se encontró que existía diferencia entre grupos en CVF% ($p=0.03$), que el análisis *pos hoc* mostró que la diferencia era entre los pacientes en el cuarto cuartil con el resto de los cuartiles. No se encontró otra diferencia significativa entre otras variables con respecto a los cuartiles. Cuadro 15.

Posteriormente se agruparon los cuartiles del 1 al 3 (cuartiles bajos) y se comparó con el 4o cuartil (cuartil alto). En este análisis se encontró que los pacientes que se encontraban en el cuartil alto, tenían una proporción mayor de pacientes hospitalizados ($p<0.001$) que los pacientes que se encontraban en los cuartiles bajos. Además, los pacientes del cuartil alto tuvieron más días de estancia hospitalaria ($p=0.01$), que los pacientes en los cuartiles bajos. También la CVF% se encontraba más elevada en el grupo de pacientes del cuartil alto ($p=0.02$) que en los pacientes en los cuartiles bajos. No se encontraron diferencias significativas entre el resto de las variables. Cuadro 16.

Se analizó la asociación de la PCRus(log) con diferentes variables. Se encontró una correlación positiva entre la concentración sérica de PCRus (log) y

los días de hospitalización; $r = 0.39$, $p=0.03$, $r^2 = 0.15$; correlación negativa entre concentración sérica de PCRus (log) y $paCO_2$, $r = - 0.35$, $p=0,03$; y una correlación positiva entre la concentración sérica de PCRus (log) y la frecuencia cardiaca, $r = 0.38$, $p= 0.01$. Cuadro 17, Figuras 4 – 6.

Se analizó también la concentración sérica de PCRus (log) de los pacientes hospitalizados durante la exacerbación y se encontró que la concentración de PCRus (log) basal comparada con la medida al final de su hospitalización fue significativamente mayor ($p<0.001$). Figura 3. La delta de PCRus basal con la final fue de $38.5\pm 34\%$, con mediana de 31 (17.5 – 43), y después se hizo una correlación entre la delta de PCRus y los días de estancia hospitalaria encontrándose una correlación negativa significativa; $Rho = - 0.44$, $p= 0.001$. Figura 7.

Se analizó la concentración sérica de PCRus(log) entre pacientes con inicio de exacerbación súbita y pacientes con inicio de exacerbación gradual y no se encontró diferencia en las concentraciones ($p = 0.78$); el mismo análisis se realizó entre los pacientes que utilizaban esteroides inhalados al momento de ingresar al estudio con los que no utilizaban esteroides inhalados y, de igual forma, no se encontró diferencia significativa ($p = 0.77$).

DISCUSIÓN.

En el presente estudio se exploró la utilidad de la PCRus en pacientes con diferentes grados de exacerbación de asma que recibieron atención médica en el servicio de urgencias en un hospital de tercer nivel.

Los resultados más importantes derivados de nuestro estudio son: (1) no se documentó asociación entre las concentraciones de PCRus y la gravedad de la exacerbación de asma según lo propuesto por GINA; (2), la concentración de PCRus fue mayor en los pacientes que fueron hospitalizados *versus* los que recibieron tratamiento ambulatorio; (3), se identificó un gradiente entre la concentración de PCRus y proporción de pacientes hospitalizados (cuarto cuartil de PCRus, más proporción de hospitalizados) y las concentraciones de PCRus

se asociaron a días de estancia hospitalaria; y (4), el descenso rápido de la PCRus se asoció a menos días de hospitalización.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que explora la utilidad de la PCRus durante una exacerbación de asma. No obstante, existen al menos dos estudios; el primero de Fujita et al ²⁵, donde no se logró documentar, en pacientes con exacerbación de asma, asociación entre PCRus y parámetros espirométricos que forman parte de los elementos utilizados para definir la gravedad de una exacerbación según GINA. Por el contrario, en los pacientes estables, sí se demostró asociación entre parámetros espirométricos y concentración sérica de PCRus. El segundo estudio fue publicado por Qian et al ²⁶ quienes estudiaron pacientes con diferentes comportamientos de enfermedad en asma estable y no encontraron diferencias en las concentraciones séricas de PCRus entre los grupos de pacientes con diferentes comportamientos de la enfermedad.

Se ha descrito en estudios previos, que existe una diferencia significativa en la concentración de PCRus de pacientes con asma estable al compararse con pacientes con exacerbación de asma²⁵; sin embargo, no se había analizado hasta el momento si dentro del grupo de pacientes que presentan exacerbación de asma, la PCRus pudiera tener algún papel de importancia clínica. Nosotros encontramos que los pacientes que se hospitalizaron tuvieron una concentración sérica de PCRus mayor que la de los pacientes que recibieron tratamiento ambulatorio; de lo cual se puede inferir que, a mayor grado de inflamación sistémica (PCRus) mayor probabilidad de hospitalizarse. Se requieren de más estudios para definir si existe un punto de corte de PCRus que pueda predecir hospitalización y evolución hospitalaria en pacientes con exacerbación con asma. Es posible que la PCRus pudiera incluirse, junto con otros parámetros utilizados para definir respuesta a tratamiento, dentro de algún modelo de predicción. Esta hipótesis requiere ser evaluada en otros estudios.

Esta misma tendencia la observamos al analizar al grupo de pacientes que se encontraban en el cuartil más alto de PCRus. En ellos, se documentó que, independientemente de la gravedad de la exacerbación, tuvieron mayor

proporción de pacientes hospitalizados y más días de hospitalización. Además, al analizar los parámetros espirométricos que definen obstrucción y grado de obstrucción entre los pacientes de los diferentes cuartiles, no se encontró diferencia entre estos parámetros. Así, la PCRus podría identificar a un grupo de pacientes que independientemente de los parámetros espirométricos, requerirán de hospitalización e, incluso, tendrán más días de hospitalización.

Hasta el momento, solo un estudio ha analizado la asociación entre el cambio de concentración de PCRus basal (al ingreso al hospital) *versus* final (al egreso del hospital) en pacientes hospitalizados por exacerbación de asma y fue realizado en niños por Soferman et al ¹⁵. En ese estudio se demostró asociación en la velocidad de descenso de PCRus y el IMC; en donde a menor IMC, el descenso de la PCRus fue más rápido. Nosotros analizamos este cambio de PCRus (basal - final) y encontramos asociación solo con los días de hospitalización, de tal forma que un descenso rápido en la concentración de PCRus se asoció con menos días de hospitalización, traducido como una mejor respuesta a tratamiento.

Nuestro estudio tiene limitaciones. No es posible aceptar categóricamente la hipótesis nula (no asociación entre PCR y gravedad de la crisis de asma) debido al limitado número de pacientes y por ende, pobre poder estadístico. La falta de seguimiento fuera del hospital nos impide conocer el comportamiento y la utilidad de la PCRus en la evolución a mediano plazo de una exacerbación de asma.

CONCLUSIÓN.

Nuestros resultados sugieren que la PCRus podría ser de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con exacerbación de asma. La posible aplicación práctica de la PCRus en exacerbación de asma radica en que un rápido descenso de este marcador de inflamación se asoció a buena evolución clínica manifestada por menos días de estancia en el hospital. La PCRus podría sumarse, como una variable más, al resto de los parámetros que usualmente se utilizan para valorar la gravedad y la respuesta al tratamiento de una exacerbación de asma. Se requieren más estudios para definir mejor la participación de este marcador de inflamación sistémica en asma.

CUADROS Y FIGURAS DE RESULTADOS.

Cuadro 1. Características clínicas de los sujetos en estudio, n=44

| Variable | Valor |
|--|----------------------------|
| Edad (años) | 42±16 / 40 (28 - 54) |
| Género (Hombres) | 14 (32%) |
| IMC (kg / m ²) | 29±6.3 / 28 (26 - 32) |
| Antecedentes familiares de asma | 12 (27%) |
| Mascotas | 15 (34%) |
| <u>Características de la enfermedad.</u> | |
| Años de diagnóstico | 13±11.5 / 10 (5 - 19) |
| Comportamiento de la enfermedad | |
| - Intermitente | 16 (36%) |
| - Leve persistente | 6 (14%) |
| - Moderado persistente | 11 (25%) |
| - Grave persistente | 11 (25%) |
| Uso de esteroides inhalados | |
| -Dosis por día / µg | 15 (34%) |
| Propionato de Fluticasona n = 6 | 666±376 / 750 (250 - 1000) |
| Budesonida n = 7 | 674±442 / 400 (400 - 800) |
| Dipropionato de Beclometasona n = 2 | 400±.1 / 400 (400) |
| Uso de Beta ₂ agonistas (corta+larga acción) | 35 (80%) |
| Uso de Beta ₂ agonistas corta acción últimas 24 horas | 38 (86%) |
| -Número de disparos últimas 24 horas | 13.7±18.9 / 9 (5 - 12) |
| <u>Factores de riesgo para asma casi fatal.</u> | |
| Número de frascos por mes de Beta ₂ Agonistas | 1.8±1.2 / 1 (1 - 2) |
| Hospitalizaciones en el último año | 6 (13.6%)* |
| Visitas a urgencias en el último año | 6 (13.6%)* |
| Antecedente de ventilación mecánica | 1 (2.27%) |
| Estancia en Cuidados Intensivos | 0 |

El cuadro muestra valores promedio±DE , número (%), o mediana (rango intercuartilar)
DE=Desviación estándar

* Todos los pacientes tuvieron una hospitalización por año y una visita a urgencias por año.

Cuadro 2. Comorbilidad asociada a asma.

| | n | 44 |
|--|----------|-----------|
| Rinitis alérgica | 16 | (36%) |
| Pólipos nasales | 4 | (9%) |
| Enfermedad por reflujo gastroesofágico | 9 | (20%) |
| Dermatitis atópica | 2 | (4.5%) |
| Intolerancia a aspirina | 5 | (11.4%) |
| Rinitis alérgica + pólipos nasales | 3 | (6.8%) |
| Síndrome de Samter | 2 | (4.5%) |

El cuadro muestra número (%)

Cuadro 3. Factores que influyen en el control del asma y considerados desencadenantes.

| Variable | n(%) |
|-----------------------------------|-----------------|
| A = Alérgia | 10 (23%) |
| Adherencia a tratamiento | 7 (16%) |
| I = Infección | 19 (43%) |
| R= Rinitis / rinosinusitis | 10 (23%) |
| E= Ejercicio | 0 |
| Error diagnóstico | 3 (7%) |
| S= Tabaquismo pasivo | 2 (4.5%) |
| Factores psicógenos | 3 (7%) |
| M= Medicamentos | 2 (4.5%) |
| O= Ocupacional | 2 (4.5%) |
| Obesidad | 0 |
| S.A.O.S | 2 (4.5%) |
| Clima | 6 (13.7%) |
| G= E.R.G.E. | 2 (4.5%) |

S.A.O.S.= Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

E.R.G.E. = Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Cuadro 4. Características de la exacerbación (1).

| n | 44 |
|---|-------------------|
| Gravedad de la exacerbación (valoración inicial) | |
| Leve | 4 (9%) |
| Moderada | 8 (18%) |
| Grave | 32 (73%) |
| Casi fatal | 0 |
| Evaluación dinámica (Espirometría 60 minutos) | |
| Leve | 2 (4.5%) |
| Moderada | 10 (22.7) |
| Grave | 32 (72.7%) |
| Inicio de la exacerbación | |
| Gradual | 34 (77%) |
| Súbita | 10 (23%) |

El cuadro muestra número (%).

Cuadro 5. Características de la exacerbación (2).

| n | 44 |
|--------------------------------------|--|
| Espirometría basal | |
| VEF ₁ % | 34 ±13.7 / 32.5 (25 - 37.5) |
| CVF% | 49 ±16.4 / 47 (37 - 59) |
| VEF ₁ / CVF | 56 ±13.3 / 55 (46.5 - 67) |
| Espirometría a los 60 minutos | |
| VEF ₁ % | 46.2 ±19.9 / 43 (30.5 - 62) |
| CVF% | 64.4 ±18.9 / 66 (46 - 80.5) |
| VEF ₁ / CVF | 58 ±14.2 / 57.5 (49 - 69.5) |
| Gasometría arterial | |
| pH | 7.4 ±0.04 / 7.41 (7.38 - 7.43) |
| paO ₂ mmHg | 51.3 ±7.7 / 51 (47.6 - 57) |
| paCO ₂ mmHg | 31.5 ±5.1 / 31.7 (28 - 34.8) |
| HCO ₃ ⁻ mmol/L | 19.7 ±2.84 / 19.9 (17.8- 21.7) |
| EB mmol/L | -4.33 ±2.83 / -4.2 (-6.3 - -2.5) |
| SO ₂ % | 82 ±9 / 85 (80 - 87) |
| Lactato mmol/L | 1.84 ±1 / 1.6 (1.1 - 2.3) |
| Escala de disnea de Borg | 7 ±2.4 / 7 (5 - 9) |
| Frecuencia respiratoria | 28 ±3.5 / 26 (25 - 28) |
| Frecuencia cardiaca | 101 ±18 / 98 (88 - 110) |
| Oximetría de pulso basal% | 85 ±6 / 86 (84 - 89) |
| Hospitalización | 30 (68%) |
| Días de Hospitalización | 6 ±3 / 5 (3 - 7) |
| PCRus | 2.1358±3.5444 / 0.8410 (0.2880 - 2.5450) |
| PCRus (log) | -0.1705 ±1.4596 / -0.1734 (-1.2455 - 0.9340) |

Cuadro muestra número (%), promedio ±DE o mediana (rango intercuartil)

PCRus= Proteína C Reactiva ultrasensible.

PCRus (log)= Proteína C reactiva con transformación logarítmica.

Cuadro 6. Tratamiento de la exacerbación de asma en urgencias.

| n | 44 |
|--|------------------------------------|
| Broncodilatador de corta acción | |
| Beta ₂ agonista | 43 (97.7%) |
| Dosis por día (mg) | 10 ±3.9 / 7.5 (7.5 - 15) |
| Bromuro de Ipratropio | 42 (95.5%) |
| Dosis por día (mg) | 1.3 ±0.54 / 1.5 (1 - 1.5) |
| Esteroides sistémicos | |
| Prednisona | 36 (82%) |
| Dosis por día (mg) | 6 (16.6%) 46 ±10 / 40 (40 - 60) |
| Metilprednisolona | 30 (83.4%) |
| Dosis por día (mg) | 69 ±15.6 / 60 (50 - 125) |
| Hidrocortisona | 0 |
| Dosis por día (mg) | 0 |
| Sulfato de Magnesio IV* | 13 (29.5%) |
| Antibiótico | |
| Amoxicilina-Clavulanato | 11 (25%) |
| Macrólidos | 7 (63.6%) |
| Cefalosporinas | 4 (36.3%) |
| Fluoroquinolonas | 0 |
| | 0 |

El cuadro muestra número(%), promedio ±DE o mediana (rangos intercuartil).

* Todos los pacientes recibieron una dosis estándar de 2 gr por día.

Cuadro 7. Seguimiento al mes.

| n | 44 |
|--------------------------|---|
| Seguimiento al mes | 11 (25%) |
| -Hospitalizados * | 6 / 11 (54.5%) |
| Género (Hombres) | 2(18%) |
| Edad | 45±13 / 42 (35 - 57) |
| Espirometría | |
| VEF ₁ % | 79 ±19 / 81 (69 - 98) |
| CVF% | 87 ±18.6 / 87 (82 - 105) |
| VEF ₁ / CVF | 73.8 ±6.5 / 71 (70 -77) |
| Escala de disnea de Borg | 1 ±1.35 / 0.5 (0 -1) |
| Frecuencia cardiaca | 78±9 / 78 (69 -86) |
| Frecuencia respiratoria | 19 ±2 / 20 (18-20) |
| Oximetría de pulso% | 93±1.7 / 93 (92 - 94) |
| PCRus | 0.5341 ±0.4753 / 0.5300 (0.1480 - 0.7230) |
| PCRus (log) | - 1.0780 ±1.1437/ -0.6348 (-1.9105 - -0.3243) |

El cuadro muestra número (%), promedio ±DE o mediana (rango intercuartil)

PCRus= Proteína C Reactiva ultrasensible.

PCRus (log)= Proteína C reactiva con transformación logarítmica.

* De los 11 pacientes que acudieron al mes para seguimiento 6(54.5%) habían estado hospitalizados.

Cuadro 8. Características de sujetos hospitalizados y no hospitalizados .

| | Hospitalizados n = 30 | No hospitalizados n = 14 | p* |
|---|------------------------------|------------------------------|--------|
| Edad (años) | 44 ±16/ 42.5 (33 -57) | 36 ±15 / 35 (26 - 42) | 0.12 |
| Género (Hombres) | 20 (67%) | 10 (71%) | 0.75 |
| IMC (kg / m2) | 30.5 ±6.7 / 28.6 (27.2 - 34) | 26.6 ±4.7 / 27.6 (25.4 - 29) | 0.1 |
| Antecedentes familiares de asma | 9 (30%) | 3 (21.5%) | 0.55 |
| Mascotas | 15 (50%) | 3 (21.5%) | 0.26 |
| <u>Características de la enfermedad.</u> | | | |
| Años de diagnóstico | 15 ±12 / 15 (5 - 19) | 9.7 ±9 / 6.5 (2 - 14) | 0.1 |
| Comportamiento de la enfermedad | | | |
| - Intermitente | 12 (40%) | 4 (28.6%) | <0.001 |
| - Leve persistente | 2 (7%) | 4 (28.6%) | 0.08 |
| - Moderado persistente | 7 (23%) | 4 (28.6%) | 0.06 |
| - Grave persistente | 9 (30%) | 2 (14.2%) | <0.001 |
| Uso de esteroides inhalados | 10 (33%) | 5 (36%) | 0.55 |
| Uso de Beta ₂ agonistas (corta+larga acción) | 22 (73%) | 13 (93%) | 0.13 |
| Uso de Beta ₂ agonistas corta acción últimas 24 horas | 26 (87%) | 12 (86%) | 0.93 |
| -Número de disparos últimas 24 horas | 16 ±22.5 / 6.5 (4 - 14) | 8.75 ±3 / 8 (7 - 10) | |
| <u>Factores de riesgo para asma casi fatal.</u> | | | |
| Número de frascos por mes de Beta ₂ Agonistas | 2 ±1.4 / 1.5 (1 - 3) | 1.2 ±0.6 / 1 (1 - 1.5) | 0.74 |
| Hospitalizaciones en el último año** | 6 (20%) | 1 (7%) | <0.001 |
| Visitas a urgencias en el último año** | 10 (33.3%) | 3 (21.4%) | 0.44 |
| Antecedente de ventilación mecánica | 1 (3.3%) | 0 | - |
| Estancia en Cuidados Intensivos | 0 | 0 | - |

El cuadro muestra valores promedio con ±DE , número (%), o mediana (rango intercuartil)

DE=Desviación estándar

*p < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

** Todos los pacientes tuvieron una hospitalización por año y una visita a urgencias por año.

Cuadro 9. Comorbilidad asociada a asma pacientes hospitalizados y no hospitalizados.

| | Hospitalizados | No hospitalizados | <i>p</i> * |
|--|----------------|-------------------|------------|
| | n = 30 | n = 14 | |
| Rinitis alérgica | 9 (30%) | 7 (50%) | 0.2 |
| Pólipos nasales | 1 (3.3%) | 3 (21.4%) | 0.054 |
| Enfermedad por reflujo gastroesofágico | 6 (20%) | 3 (21.4%) | 0.91 |
| Dermatitis atópica | 2 (6.7%) | 0 | 0.32 |
| Intolerancia a aspirina | 3 (10%) | 2 (14.3) | 0.68 |
| Rinitis alérgica + pólipos nasales | 1 (3.3%) | 2 (14.3) | - |
| Síndrome de Samter | 1 (3.3%) | 1 (7%) | - |

El cuadro muestra número (%)

**p* < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

Cuadro 10. Factores que influyen en el control del asma y considerados desencadenantes en pacientes hospitalizados y no hospitalizados.

| | Hospitalizados | No hospitalizados | <i>p</i> * |
|----------------------------|----------------|-------------------|-------------|
| | n = 30 | n = 14 | |
| A = Alérgia | 5 (16.6%) | 5 (35.7%) | 0.42 |
| Adherencia a tratamiento | 5 (16.6%) | 2 (14.3%) | |
| I = Infección | 14 (46.7) | 5 (35.7%) | 0.49 |
| R= Rinitis / rinosinusitis | 5 (16.6%) | 5 (35.7%) | 0.26 |
| E= Ejercicio | 0 | 0 | - |
| Error diagnóstico | 3 (10%) | 0 | 0.22 |
| S= Tabaquismo pasivo | 4 (13.3%) | 1 (7%) | 0.5 |
| Factores psicógenos | | | |
| M= Medicamentos | 2 (6.7%) | 0 | 0.32 |
| O= Ocupacional | 10 (33.3%) | 0 | <u>0.01</u> |
| Obesidad | | | |
| S.A.O.S | | | |
| Clima | | | |
| G= E.R.G.E. | 1 (3.3%) | 1 (7%) | 0.57 |

El cuadro muestra número (%).

S.A.O.S.= Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

E.R.G.E. = Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

**p* < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

Cuadro 11. Características de la exacerbación de pacientes hospitalizados y no hospitalizados (1).

| | Hospitalizados n = 30 | No hospitalizados n = 14 | <i>p</i> * |
|---|--------------------------|-----------------------------|------------------|
| Gravedad de la exacerbación (valoración inicial) | | | |
| Leve | 0 | 4 (28.5%) | <u>0.03</u> |
| Moderada | 1 (3.3%) | 7 (50%) | <u><0.001</u> |
| Grave | 29 (96.67%) | 3 (21.43%) | <u><0.001</u> |
| Casi fatal | 0 | 0 | - |
| Evaluación dinámica (Espirometría 60 minutos) | | | |
| Leve | 0 | 2 (14.3%) | - |
| Moderada | 3 (10%) | 7 (50%) | <u>0.005</u> |
| Grave | 27 (90%) | 5 (35.7%) | <u><0.001</u> |
| Inicio de la exacerbación | | | |
| Gradual | 26 (87%) | 8 (57%) | <u>0.03</u> |
| Súbita | 4 (13%) | 6 (43%) | |

El cuadro muestra número (%).

**p* < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

Cuadro 12. Características de la exacerbación de pacientes hospitalizados y no hospitalizados (2).

| | Hospitalizados n = 30 | No hospitalizados n = 14 | p* |
|--------------------------------------|--|---|--------|
| Espirometría basal | | | |
| VEF ₁ % | 28 ±10 / 27 (20 - 34) | 44 ±14 / 39.5 (34 - 51) | <0.001 |
| CVF% | 44 ±15 / 42.5 (35 - 51) | 59 ±15.5 / 59.5 (47 - 66) | 0.002 |
| VEF ₁ / CVF | 53 ±12.9 / 53 (46 - 60) | 62 ±13 / 64.5 (49 - 72) | 0.07 |
| Espirometría a los 60 minutos | | | |
| VEF ₁ % | 37 ±14 / 32 (28 - 44) | 67 ±14 / 62 (57 - 75) | <0.001 |
| CVF% | 57 ±17 / 53 (44 - 71) | 81 ±9 / 81 (72 - 90) | <0.001 |
| VEF ₁ / CVF | 54 ±12 / 51.5 (45 - 60) | 67 ±14 / 68.5 (58 - 74) | 0.004 |
| Gasometría arterial | | | |
| pH | 7.4±0.05 / 7.41 (7.38 - 7.43) | 7.41 ±0.03 / 7.41 (7.40 - 7.44) | 0.15 |
| paO ₂ mmHg | 50 ±7.7 / 50 (46.9-56.7) | 55 ±0.7 / 54 (48 - 58) | 0.61 |
| paCO ₂ mmHg | 31.4 ±5.8 / 32.4 (26.8 - 34.9) | 31.7 ±3 / 30.7 (29.4 - 34.6) | 0.54 |
| HCO ₃ ⁻ mmol/L | 19.5 ±3.2 / 19.3 (17.3 - 21.6) | 20.2 ±1.8 / 20.7 (18.5 -21.7) | 0.15 |
| EB mmol/L | -4.65 ±3 / -4.7 (-6.5 - -3.5) | -3.5 ±2 / -2.65 (-5.4 - -2.1) | 0.06 |
| SO ₂ % | 81.6 ±9 / 84.4 (80 - 86) | 83 ±10 / 85 (82.4 - 87) | 0.76 |
| Lactato mmol/L | 2 ±1 / 1.9 (1.1 - 2.5) | 1.3 ±0.5 / 1.15 (.9 - 1.8) | 0.08 |
| Escala de disnea de Borg | 7.3 ±2.4 / 7.5 (6 - 9) | 6 ±2.3 / 6 (4 - 8) | 0.14 |
| Frecuencia respiratoria | 29 ±4 / 28 (26 - 33) | 25 ±1 / 25 (24 - 26) | <0.001 |
| Frecuencia cardiaca | 102 ±20 / 99 (90 - 116) | 99 ±14 / 96 (88 - 110) | 0.58 |
| Oximetría de pulso basal% | 84.4 ±5 / 85 (82 - 88) | 87 ±8 / 88.5 (87 - 90) | 0.01 |
| Oximetría depulso 60 min % | 86 ±4 / 86 (84 - 90) | 92.4 ±2.5 / 92 (91 - 94) | <0.001 |
| PCRus | 2.6274 ± 4.0454 / 1.2400 (0.5680 - 2.9800) | 1.0826 ±1.8151 / 0.5600 (0.1530 - 0.9520) | 0.028 |
| PCRus (log) | 0.1465 ±1.3887 / 0.2145 (-0.5656 - 1.0919) | - 0.8499 ±1.4198 / -0.5920 (-1.8773 - 0.0491) | 0.03 |

Cuadro muestra número (%), promedio ±DE, o mediana (rango intercuartil)

PCRus= Proteína C Reactiva ultrasensible.

PCRus (log)= Proteína C reactiva con transformación logarítmica.

*p < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

Cuadro 13. Gravedad de exacerbación de asma por valoración inicial y PCRus.

| | Exacerbación leve | Exacerbación moderada | Exacerbación grave | p |
|-------------|--|--|---|------|
| n(%) | 4(9%) | 8(18%) | 32(73%) | |
| Género H(%) | 0 / 4(100%) | 3 (37%) / 5(63%) | 11(34%) / 21(66%) | 0.43 |
| Edad | 32±6.8 / 30(25.7 - 37) | 41±21.5, 39 (22 - 56) | 43±16, 42.5 (31.5 - 55.5) | 0.45 |
| IMC | 27.5±5.3 / 29 (24.4 - 30.5) | 30±10.5 /27.5 (25.6 - 31.9) | 29±5.3 /28 (26.4 - 32.7) | 0.95 |
| PCRus | 0.5155±.4819 / 0.4220 (0.1120 - 0.9190) | 1.8647±2.2691 / 0.8865(0.4000 - 2.6900) | 2.4062±3.9759 / 0.9405 (0.3160 - 2.7450) | 0.35 |
| PCRus (log) | -1.2089±1.3603 / -1.0233 (-2.3215 - -0.0963) | -0.1397±1.4810 / -0.1232(-1.1563 - 0.9887) | -0.0484±1.4581/ -0.0649(-1.1534 - 1.0061) | 0.33 |

El cuadro muestra número (%), promedio ±Desviación estándar o mediana (rango intercuartil).

PCRus (log)= Proteína C reactiva con transformación logarítmica.

*p < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

Cuadro 14 Gravedad de exacerbación de asma por valoración inicial leve -moderada / grave y PCRus

| | Exacerbación leve - moderada | Exacerbación grave | p |
|--------------------|--|---|------|
| n(%) | 12 (27%) | 32(73%) | |
| Género H(%) / M(%) | 3(25%) / 9 (75%) | 11(34%) / 21(66%) | 0.55 |
| Edad | 38±18 / 35 (26.5 - 42) | 43±16, 42.5 (31.5 - 55.5) | 0.28 |
| IMC | 29±9 / 29 (25.6 - 31) | 29±5.3 /28 (26.4 - 32.7) | 0.9 |
| PCRus | 1.4150±1.9445/ 0.7995 (0.1595 - 1.8200) | 2.4062±3.9759 / 0.9405 (0.3160 - 2.7450) | 0.37 |
| PCRus (log) | -0.4961±1.4756 / -0.2241(-1.8365 - 0.5030) | -0.0484±1.4581/ -0.0649(-1.1534 - 1.0061) | 0.37 |

El cuadro muestra número (%), promedio ±Desviación estándar o mediana (rango intercuartil).

PCRus (log)= Proteína C reactiva con transformación logarítmica.

*p < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

Cuadro 15. Características clínicas de los pacientes con exacerbación de asma en relación a concentración de PCRus (log) basal dividida en cuartiles.

| | 1er. Cuartil (-3.6381 - -1.2454) | 2o. Cuartil (-1.2455 - -0.1733) | 3er. Cuartil (-0.1734 - 0.9339) | 4o. Cuartil (0.9340 - 3.0155) | p |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------|
| n = 44 | n = 11 | n = 11 | n = 11 | n = 11 | |
| Edad (años) | 46±15 / 50(32-57) | 45±20 / 42(24-60) | 34±8 / 33(28-39) | 41±19 / 40(23-59) | 0.27 ^ |
| IMC (kg /m ²) | 26.7±5.5 / 28.3(19.8-30) | 29±5.5 / 28.6(26.8-31.9) | 31±5 / 33(24-36) | 30.25±8.7 / 27.3(25.8-32.4) | 0.52 ** |
| Pacientes Hospitalizados | 5 / 11(45%) | 7/11(63.6%) | 9 / 11(81.8%) | 9 / 11(81.8%) | |
| Días de hospitalización. | 5±1.6 / 5(4-6) | 4.6±1.6 / 5(3-6) | 5.3±2.6 / 5(3-6) | 8.3±4 / 8(6-11) | 0.11 ** |
| Espirometría basal. | | | | | |
| VEF ₁ % | 39 ±19.54 / 33(26-51) | 29.72 ±7.34 / 31(21-36) | 28.88 ±9.63 / 27(20-37) | 37 ±13.29 / 34(28-36) | 0.39 ** |
| CVF% | 53.45±19.6 / 51(37-66) | 40.63 ±10.68 / 37(31-50) | 44.22 ±14.43 / 42(37-47) | 59±14.94 / 57(52-59) | 0.03 ** |
| VEF ₁ / CVF | 57±13 / 55(49-69) | 58.9±12.6 / 57(46-72) | 55±11 / 52(47-57) | 54±17 / 54(46-60) | 0.88 ^ |
| Gasometría arterial | | | | | |
| pH | 7.39±0.04 / 7.41(7.39-7.42) | 7.40±0.034 / 7.41(7.38-7.43) | 7.39±0.063 / 7.40(7.38-7.43) | 7.42±0.039 / 7.43(7.40-7.46) | 0.55 ** |
| paO ₂ mmHg | 53.4±10.6 / 55(50-58) | 49.5±8 / 48(42-55.5) | 50.7±7.6 / 51(45-57) | 51.6±4 / 51.5(49-53) | 0.73 ^ |
| paCO ₂ mmHg | 34±3.5 / 35(33-36) | 32±5.5 / 30(28-34) | 30±5 / 31(25-34.5) | 29±5.3 / 29(27-33) | 0.18 ^ |
| HCO ₃ ⁻ mmol/L | 20.7±1.8 / 22(19-22) | 20.5±3.6 / 19(18-24) | 18.4±2.6 / 18.7(16-21) | 19±2.7 / 20(18-21) | 0.21 ^ |
| EB mmol/L | -3.23±2 / -2.2(-4.7 - -1.7) | -3.79±3.37 / -4.55(-6.3 - -3.7) | -5.9±2.6 / -5.4(-8.5 - -3.8) | -4.66±2.8 / -3.5(-6.4 - -2.6) | 0.22 ^ |
| SO ₂ % | 79±14.4 / 85(81-87) | 82±7 / 82(80-89) | 81±8 / 85(75-85.6) | 85.4±3.5 / 85.5(84-87) | 0.67 ** |
| Lactato mmol/L | 1.2±0.46 / 1.1(1-1.2) | 1.8±0.53 / 1.9(1.6-2.3) | 2.4±1.2 / 1.9(1.55-3.55) | 1.9±1.4 / 1.3(.95 - 3.1) | 0.11 ** |
| Frecuencia respiratoria | 27±3 / 26(25-28) | 27±4 / 26(25-29) | 30±4 / 28(26-34) | 28±3 / 28(26-28) | 0.36 ** |
| Frecuencia cardiaca | 95±12 / 96(87-99) | 98±16 / 100(87-107) | 103±21 / 101(89-116) | 110±23 / 105(90-120) | 0.43 ** |

El cuadro muestra número (%), promedio ±Desviación estándar o mediana (rango intercuartil).

PCRus (log)= Proteína C reactiva con transformación logarítmica.

^ ANOVA

** Kruskal - Wallis.

*p < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

Cuadro 16. Características clínicas de los pacientes con exacerbación de asma en relación a PCRus (log) basal dividida en cuartil 1 - 3 (bajo) y cuartil 4 (alto).

| | 1 - 3 Cuartil CUARTILES BAJOS (-3.6381 - 0.9339) | 4o. Cuartil CUARTIL ALTO (0.9340 - 3.0155) | <i>p</i> |
|--------------------------------------|--|--|----------|
| n = 44 | n = 33 | n = 11 | |
| Edad (años) | 42±16 / 40(30-51) | 41±19 / 40(23-59) | NS |
| IMC (kg /m ²) | 29±5.5 / 28.6(25.8 - 32) | 30.25±8.7 / 27.3(25.8-32.4) | NS |
| Pacientes Hospitalizados | 21 / 33(63.6%) | 9 / 11(81.8%) | <0.001 |
| Días de hospitalización. | 5±2 / 5(3-6) | 8.3±4 / 8(6-11) | 0.01 |
| Espirometría basal. | | | |
| VEF ₁ % | 33±14 / 32(21-38) | 37 ±13.29 / 34(28-36) | NS |
| CVF% | 46±16 / 43(35-53) | 59±14.94 / 57(52-59) | 0.02 |
| VEF ₁ / CVF | 57±12 / 55(47-67) | 54±17 / 54(46-60) | NS |
| Gasometría arterial | | | |
| pH | 7.39±0.045 / 7.41(7.38 - 7.43) | 7.42±0.039 / 7.43(7.40-7.46) | NS |
| paO ₂ mmHg | 51±8.6 / 50(47 - 58) | 51.6±4 / 51.5(49-53) | NS |
| paCO ₂ mmHg | 32±5 / 33(28.4 - 36) | 29±5.3 / 29(27-33) | NS |
| HCO ₃ ⁻ mmol/L | 20±3 / 20(18-22) | 19±2.7 / 20(18-21) | NS |
| EB mmol/L | -4.24±2.87 / -4.4(-6.3 - - 2.2) | -4.66±2.8 / -3.5(-6.4 - -2.6) | NS |
| SO ₂ % | 81±10 / 84.5(80 - 87) | 85.4±3.5 / 85.5(84-87) | NS |
| Lactato mmol/L | 1.80±.88 / 1.7(1.1 - 2)(.7 - 4.3) | 1.9±1.4 / 1.3(.95 - 3.1) | NS |
| Frecuencia respiratoria | 28±3.6 / 26(25 - 29) | 28±3 / 28(26-28) | NS |
| Frecuencia cardiaca | 98±16 / 97(88 - 104) | 110±23 / 105(90-120) | NS |

El cuadro muestra número (%), promedio ±Desviación estándar o mediana (rango intercuartil).

PCRus (log)= Proteína C reactiva con transformación logarítmica.

**p* < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

NS = No significativo.

Cuadro 17. Correlación entre PCRus(log) basal, mediciones basales y días de hospitalización en pacientes con exacerbación de asma.

| Variable estudiada | Coefficiente de correlación | p |
|---|------------------------------------|--------------|
| n = 44 | | |
| Edad | -0.15 | 0.31 |
| IMC (kg/m²) | 0.21 | 0.15 |
| Días de hospitalización | 0.39 | 0.03* |
| Espirometría | | |
| VEF₁ % | -0.18 | 0.24 |
| CVF % | 0.01 | 0.91 |
| VEF₁ /CVF | -0.15 | 0.35 |
| Escala de disnea de Borg. | -0.03 | 0.81 |
| Frascos por mes de Beta2 Agonistas corta acción. | 0.03 | 0.82 |
| Gasometría arterial | | |
| pH | 0.18 | 0.28 |
| paO₂ mmHg | -0.17 | 0.3 |
| paCO₂ mmHg | -0.35 | 0.03* |
| HCO₃⁻ mmol/L | -0.29 | 0.08 |
| EB mmol/L | -0.22 | 0.19 |
| SO₂% | 0.16 | 0.35 |
| Lactato mmol/L | 0.25 | 0.14 |
| Frecuencia respiratoria | 0.24 | 0.11 |
| Frecuencia cardiaca | 0.38 | 0.01* |

Correlación de Pearson.

PCRus (log)= Proteína C reactiva con transformación logarítmica.

***p < 0.05 se consideró estadísticamente significativa.**

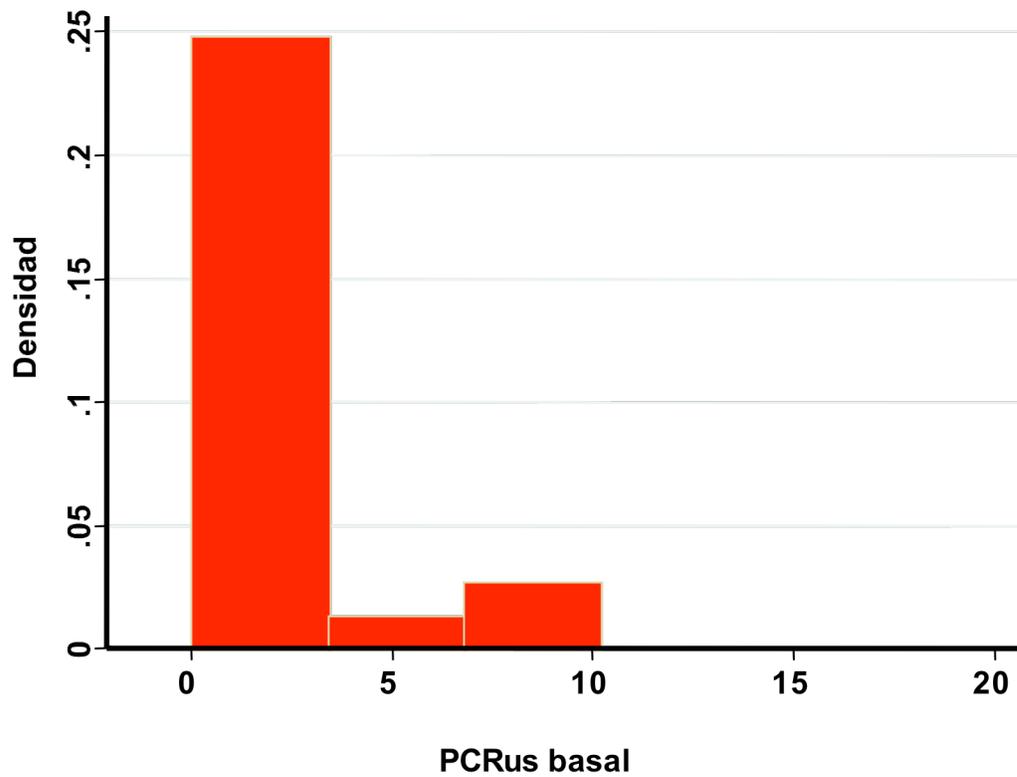


Figura 1. Distribución no simétrica de PCRus

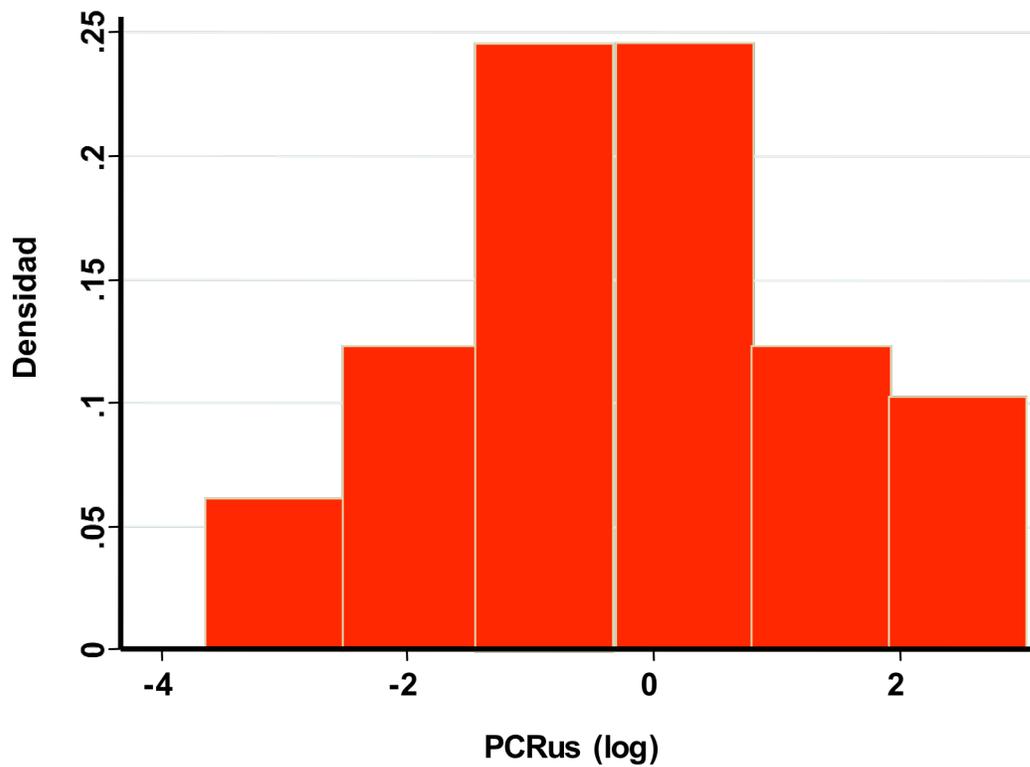


Figura 2. Normalización de la distribución de PCRus después de transformación logarítmica.

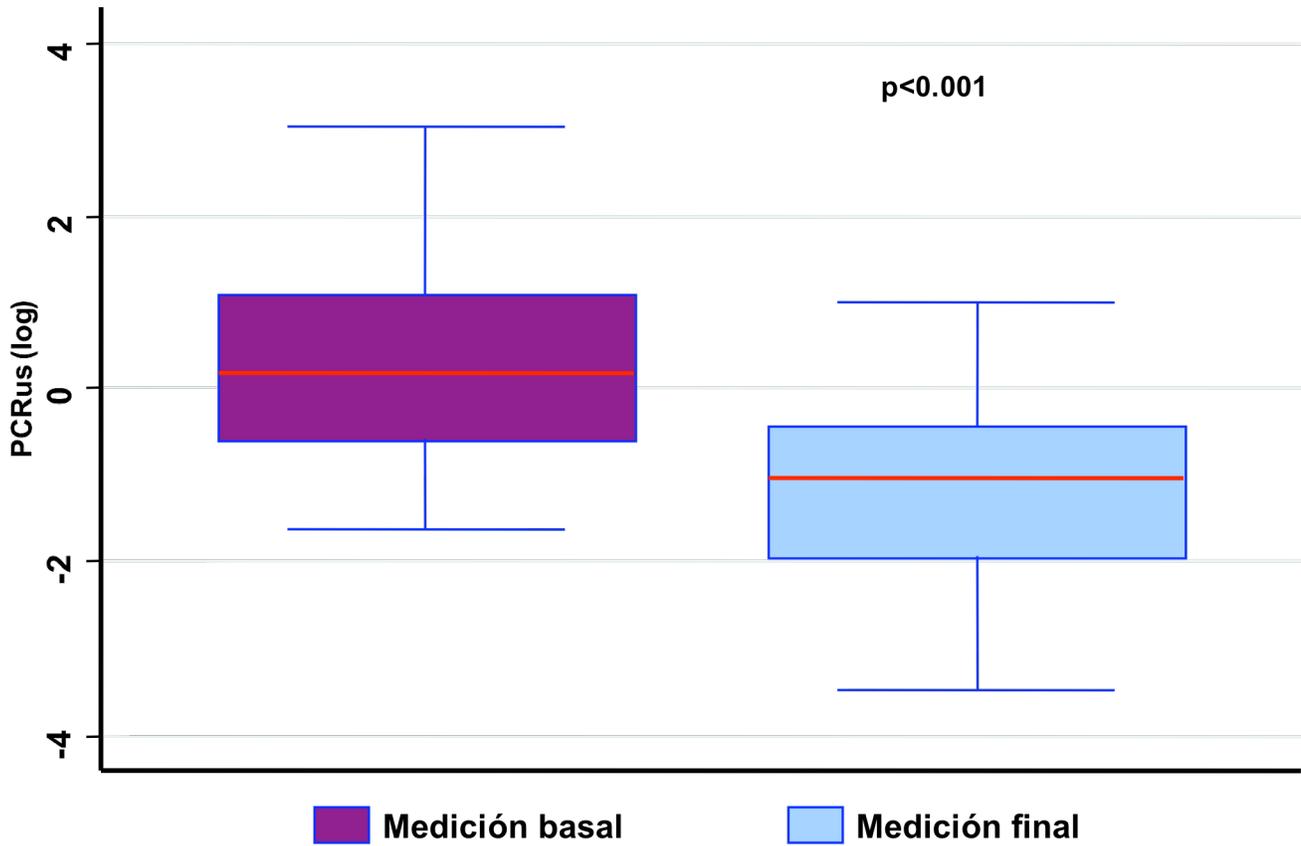


Figura 3. Concentraciones de PCRus (log) basal comparada con medición final en pacientes hospitalizados (N = 30)

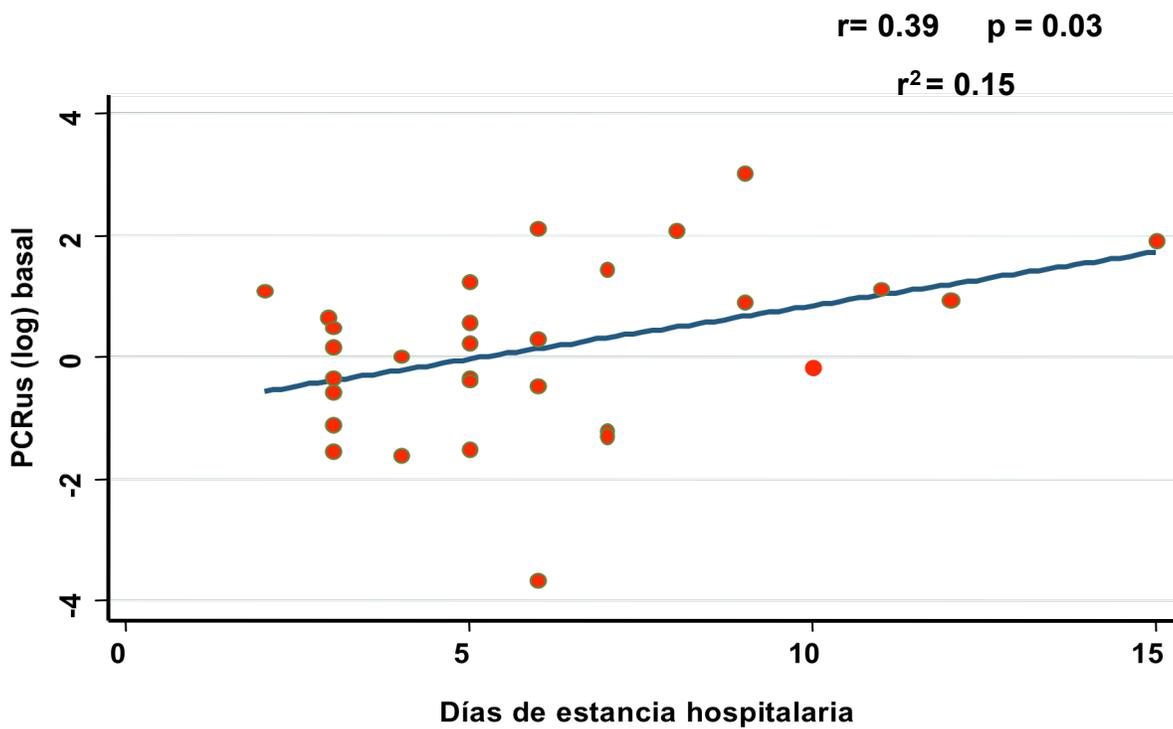


Figura 4. Correlación de PCRus (log) basal con días de estancia hospitalaria.

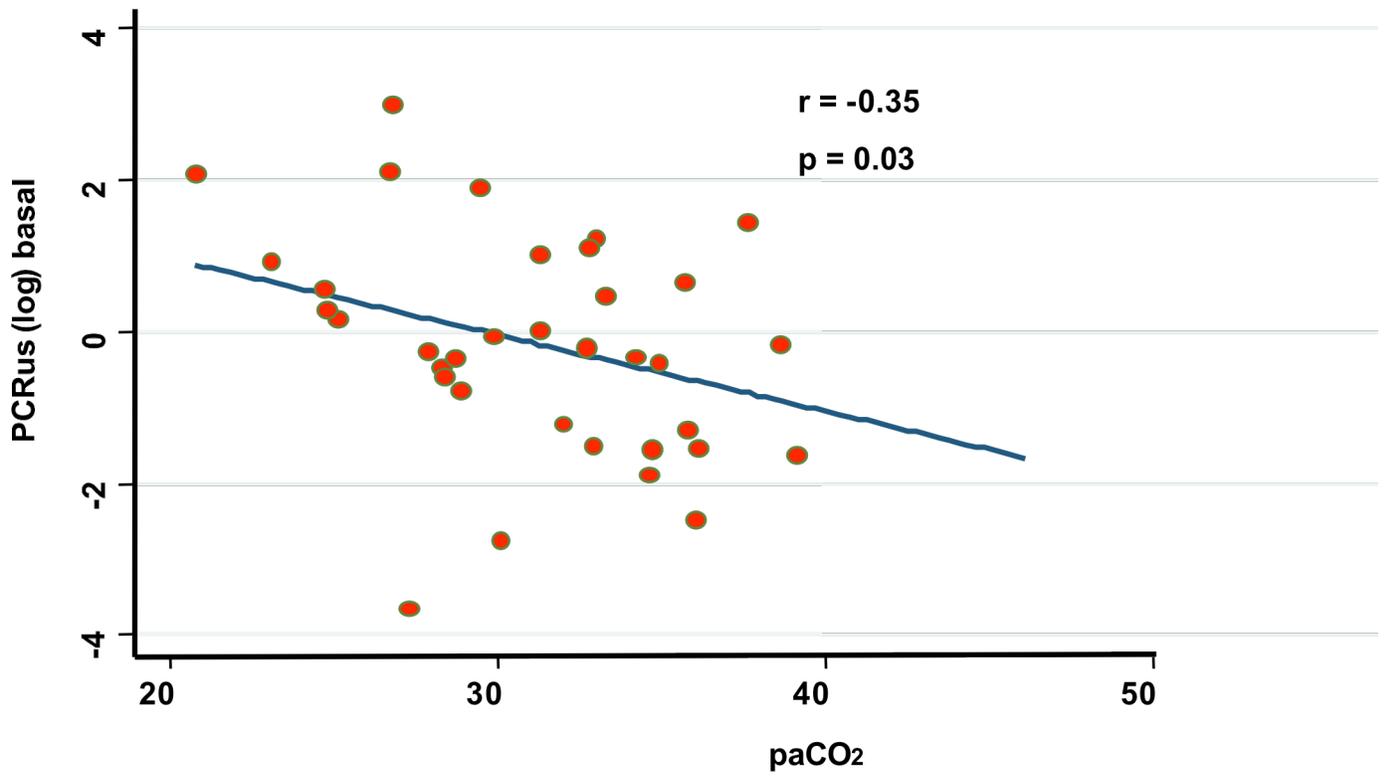


Figura 5. Correlación entre PCRus (log) basal con paCO₂

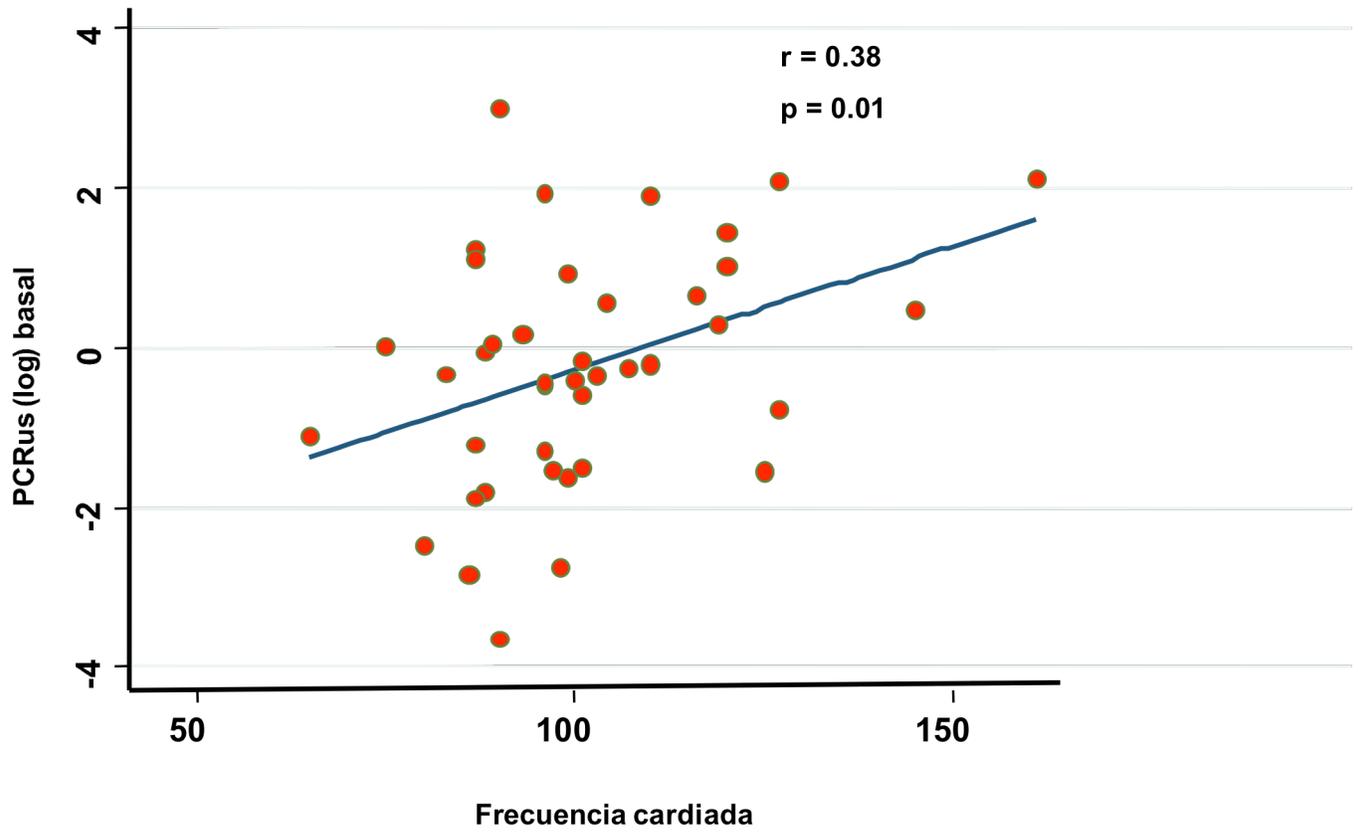


Figura 6. Correlación entre PCRus (log) basal con frecuencia cardiaca.

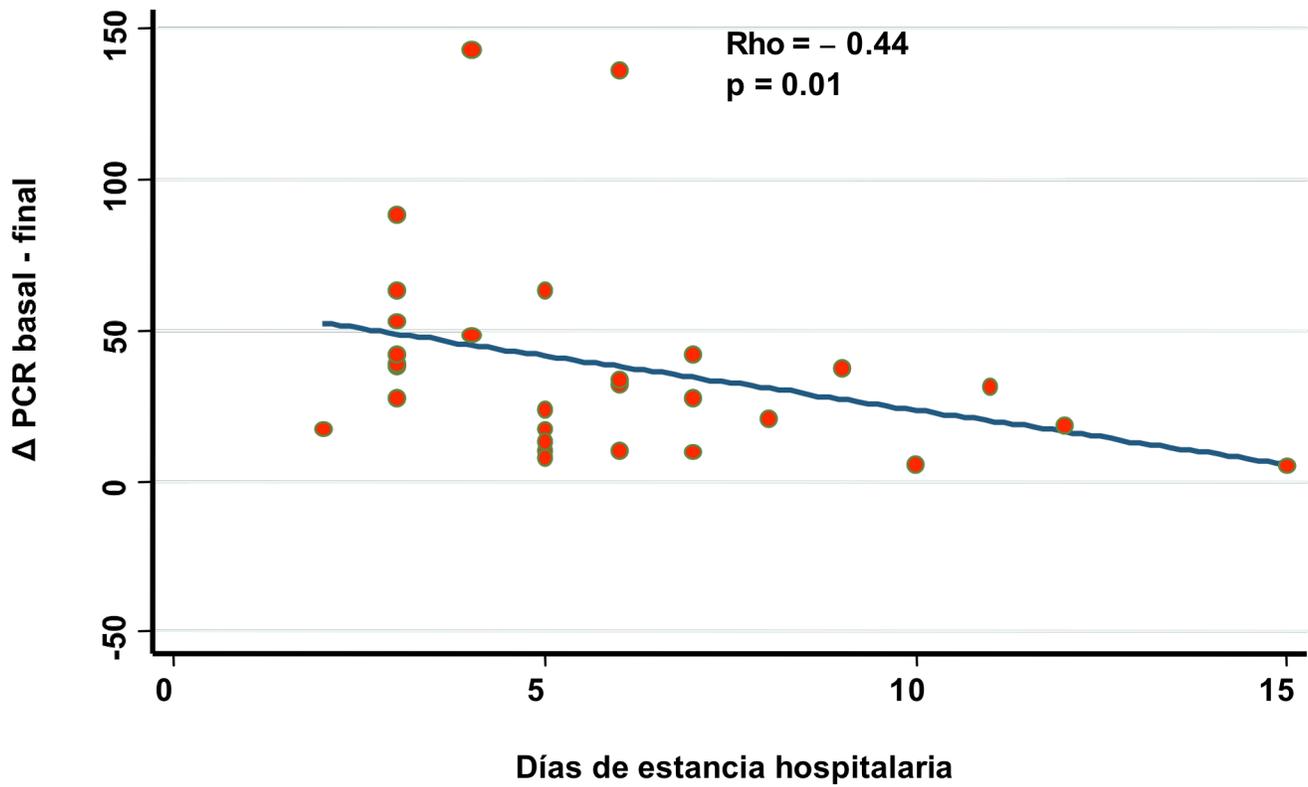


Figura 7. Correlación entre la Δ PCR basal – final con días de estancia hospitalaria.

ANEXOS.

| Cuadro 1. Clasificación de gravedad de asma (comportamiento) por características clínicas. |
|--|
| Intermitente. Síntomas menos de 1 vez a la semana Exacerbaciones breves Síntomas nocturnos no más de 2 veces al mes - VEF ₁ o FEP ≥ 80% predicho - VEF ₁ o FEP variabilidad < 20% |
| Leve Persistente Síntomas más de 2 veces a la semana pero menos de 1 vez al día Exacerbaciones pueden afectar actividad y sueño Síntomas nocturnos más de 2 veces al mes. - VEF ₁ o FEP ≥ 80% predicho - VEF ₁ o FEP variabilidad < 20 - 30% |
| Moderado Persistente Síntomas diarios Exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño Síntomas nocturnos más de 1 vez a la semana Uso diario de inhalados beta ₂ agonistas de corta acción - VEF ₁ o FEP 60 -80% predicho - VEF ₁ o FEP variabilidad > 30% |
| Grave Persistente Síntomas diarios Exacerbaciones frecuentes Limitación de actividades físicas - VEF ₁ o FEP ≤ 60 % predicho - VEF ₁ o FEP variabilidad > 30% |

Cuadro 2. Gravedad de Exacerbación de Asma.

| Signo | Leve | Moderada | Grave | Paro respiratorio inminente |
|---|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--|
| Disnea | Caminar / Puede estar acostado | Al hablar/Prefiere estar sentado | En reposo / Inclinado al frente | |
| Habla | Frases | Parte de frases | Palabras | No puede hablar |
| Estado de alerta | Puede estar agitado | Habitualmente agitado | Siempre agitado | Somnoliento o confuso |
| Frecuencia respiratoria | Aumentada | Aumentada | > 30 / minuto | |
| Uso de musculos accesorios de la respiración | Usualmente no | Usualmente | Usualmente | Movimiento toraco - abdominal paradójico |
| Sibilancias | Moderadas, final espiración | Fuertes | Muy fuertes | Ausentes |
| Pulso / Frecuencia cardiaca | < 100 | 100 - 200 | > 120 | |
| VEF₁ % después de broncodilatador inicial | > 80 | 60 - 80 | < 60 | |
| PaO₂ (aire ambiente) mmHg | > 60 | > 60 | < 60 | |
| PaCO₂ mmHg | < 45 | < 45 | > 45 | |
| SaO₂%(aire ambiente) | > 95 | 91 - 95 | < 90 | |

Cuadro 3. Escala de disnea de Borg.

| | |
|------------|-----------------------|
| 0 | Nulo, nada |
| 0.5 | Apenas se nota |
| 1 | Muy ligero |
| 2 | Ligero |
| 3 | Moderado |
| 4 | Algo pesado |
| 5 | Pesado |
| 6 | |
| 7 | Muy pesado |
| 8 | |
| 9 | Muy muy pesado |
| 10 | Máximo |

Bibliografía.

1. Waltraud Eder, M.D., Markus J. Ege, M.D., M.P.H., and Erika von Mutius, M.D. The Asthma Epidemic. *N Engl J Med*; 2006 355:2226-35.
2. E.D Bateman, S.S.Hurd, P.J. Barnes, J.Bousquet, J.M. Drazen, M. FitzGerald, P. Gibson, K.Ohta, P.O'Byrne, S.E.Pedersen, E.Pizzichini, S.D.Sullivan, S.E.Wenzel and H.J.Zar. Global Strategy for asthma management and prevention : GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008.31;143 - 178.
3. Matthew Masoli, Denise Fabian, Shaun Holt, Richard Beasley, for the Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report . *Allergy* 2004. 59: 469–478.
4. Platino study - Mexico Survey. ALAT Report. Ana María Baptista Menezes, César Gomes Victora, R. Perez-Padilla. Brazil 2004.
5. María Isabel Tatto-Cano, M.C., M. en C., Luz Helena Sanín-Aguirre, M.C., M.S.P. Víctor González, M.C. Silvia Ruiz-Velasco, Act., M.Sc., Ph.D., Isabelle Romieu, M.C., M.Sc., Dr.Sc. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, México. *Rev. Salud Pública Mex.* 1997. Vol.39, no.6.
6. Kevin B. Weiss MD, Sean D. Sullivan, PhD, and Christopher S. Lyttle, MS. Trends in the cost of illness for asthma in the United States, 1985 – 1994. *J Allergy Clin Immunol.* 2000. 106:493 – 9.
7. Gustavo J. Rodrigo, Carlos Rodrigo and Jesse B. Hall. Acute Asthma in Adults. *Chest* 2004;125;1081-1102.
8. William W. Busse , M.D. and Robert F. Lemanske , J R , M.D. Asthma. *N Engl J Med* 2001; Vol. 344, No. 5.
9. Pekka Jousilahti, Veikko Salomaa, MD, PhD; Katri Hakala, MD, PhD; Vesa Rasi, MD, PhD; Elina Vahtera, PhLic; and Timo Palosuo, MD, PhD. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immuno.* 2002;89:381–385.
10. Brian Clyne, MD, Jonathan S. Olshaker, MD. The C-Reactive Protein. *The Journal of Emergency Medicine* 1999.Vol. 17, No. 6, pp. 1019–1025, 1999.
11. Mark B. Pepys, Gideon M. Hirschfield . C-reactive protein: a critical update *J. Clin. Invest.* 2003; 111:1805–1812.

12. Alicja R, Rudnicka, Ann Rumley, Gordon D.O. Lowe and David P. Strachan. Diurnal, Seasonal, and Blood-Processing Patterns in Levels of Circulating Fibrinogen, Fibrin D-Dimer, C Reactive Protein, Tissue Plasminogen Activator, and von Willebrand Factor in 45 – Year-Old Population. *Circulation*. 2007; 115; 996-1003.
13. Michael A. Zimmerman MD, Craig H. Selzman, MD; Clay Cothren, MD; Amy C. Sorensen, BS; Christopher D. Raeburn, MD; Alden H. Harken, MD. Diagnostic Implications of C-Reactive Protein. *Arch Surg*. 2003; 138:220-224.
14. Miek A. Van Leeuwen, Martin H. Van Rijswijk. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillidre's Clinical Rheumatology*1994.Vol.8, No. 3.
15. Ruth Soferman, Miguel Glatstein, Yakov Sivan and Yosef Weisman. HsCRP levels: Measurement of airway inflammation in asthmatic children. *Pediatrics International* 2008; 50, 12–16.
16. Doron Aronson, Inon Roterman, Mordechai Yigla, Arthur Kerner, Ophir Avizohar, Ron Sella, Peter Bartha, Yishai Levy, and Walter Markiewicz. C-Reactive Protein in Apparently Healthy Subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; Vol 174. pp 626–632.
17. Kailash Prasad. C-Reactive Protein (CRP)-Lowering Agents Cardiovascular. *Drug Reviews* 2006; Vol. 24, No. 1, pp. 33–50.
18. Paresh Dandona. Effects of Antidiabetic and Antihyperlipidemic Agents on C-Reactive Protein. *Mayo Clinic Proceedings* 2008; Mar; 83, 3;pg. 333.
19. Don D. Sin, S.F. Paul Man. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Mlini Review. Can. J. Physiol. Pharmacol* 2007 ;85: 141–147
20. Mendall MA, Strachan, B. K. Butland, L. Ballam, J. Morris, P. M. Sweetnam and P. C. Elwood. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *European Heart Journal* 2000 ;21, 1584 – 1590.
21. Earl S. Ford. Asthma, Body Mass Index, and C-Reactive Protein Among US Adults. *Journal of Asthma* 2003; Volume 40, Issue 7 , pages 733 – 739.
22. S Kony, M Zureik, F Driss, C Neukirch, B Leynaert, F Neukirch. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004; 59:892–896.

23. I S Ólafsdóttir, Janson T Gislason, B Thjodleifsson, Í Olafsson, D Gislason, R Jogi. C reactive protein levels are increased in non allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax* 2005; 60;451-454.
24. M. Takemura, H. Matsumoto, A. Niimi, T. Ueda, H. Matsuoka, M. Yamaguchi, M. Jinnai, S. Muro, T. Hirai, Y. Ito, T. Nakamura, T. Mio*, K. Chin and M. Mishima. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 908–912
25. Miyoshi Fujita, BS Shigeharu Ueki, MD, PhD; Wataru Ito, MD, PhD; Takahito Chiba, MD, PhD; Masahide Takeda, MD; Norihiro Saito, MD, PhD; Hiroyuki Kayaba, MD, PhD; and Junichi Chihara, MD, PhD. C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:48–53.
26. Fen-Hong Qian, Qian Zhang, Lin-Fu Zhou, Hua Liu, Mao Huang, Xi-Long Zhang, Kai-Sheng Yin. High-sensitivity C-reactive protein: A predicative marker in severe asthma. *Respirology* 2008; 13, 664-669.
27. Soji Kasayama, Mari Tanemura , Masafumi Koga , Kimie Fujita , Hiroyasu Yamamoto e, Akihiko Miyatake. Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. *Clinica Chimica Acta* 2009; 399; 79–82.
- 28 Ziemowit Zietkowski, Maria MM; Tomasiak-Lozowska, Roman Skiepkó Barbara Mroczko, Maciej Szmitkowski, Anna Bodzenta-Lukaszyk. High-sensitivity C-reactive protein in the exhaled breath condensate and serum in stable and unstable asthma. *Respiratory Medicine* 2009; 103, 379 – 385.
- 29 Bjorg Thorsteinsdóttir, MD, Gerald W. Volcheck, MD, Bo Enemark Madsen, MD, Ashokakumar M. Patel, MD, James T. C. MD, PhD, and Kaiser G. Lim, MD. The ABCs of Asthma Control. *Mayo Clinic Proceedings* 2008 ;83, 7, pg. 814.
- 30 Ruben D. Restrepo, Jay Peters. Near fatal asthma: recognition and management. *Curr Opin Pul Med* 2008;14: 13 - 23.
- 31 Gustavo J. Rodrigo. Predicting response to therapy in acute asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:35–38.
- 32 Nora Hilda Segura Méndez, Rodrigo Cortés Hernández, Diana Menez Díaz, Fabiola Dinorah Espinosa Leal, Ernesto Sosa Erosa, Bernardo Augusto Torres Salazar. Correlación entre la escala de Borg y la espirometría en pacientes asmáticos. *Revista Alergia México* 2005; 52(3):127-3.