

Prevalencia de asma casi fatal en la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

FERNANDO CARLOS GUILLÉN-ORTEGA*
JUANA MARTÍNEZ-PADILLA†
JORGE SALAS-HERNÁNDEZ‡

* Médico Residente de Neumología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

† Enfermera de la Clínica de Asma, INER.

‡ Médico Neumólogo de la Clínica de Asma, INER.

Trabajo recibido: 17-XII-2008; aceptado: 08-VII-2009

Conflicto de intereses: Ninguno

RESUMEN

Introducción: El asma es una enfermedad inflamatoria crónica que involucra diferentes tipos y elementos celulares. Todos los pacientes con asma están en riesgo de sufrir exacerbaciones, que pueden ser desde leves hasta poner en riesgo su vida. El asma casi fatal (ACF) y el asma fatal representan las formas más graves de la enfermedad. El ACF se caracteriza por requerir usualmente manejo en la unidad de cuidados intensivos. El objetivo

14

Palabras clave: Asma casi fatal, asma, factores de riesgo, ventilación mecánica.

Key words: Near-fatal asthma, asthma, risk factors, mechanical ventilation.

Métodos: Se revisaron expedientes de pacientes admitidos a la UCIR con diagnóstico de ACF de julio de 2005 a julio de 2008. La información recolectada incluyó características epidemiológicas, intubación previa, radiografía de tórax, pH arterial inicial y PaCO₂, días de estancia en la UCIR y complicaciones.

Resultados: En el período de estudio, la prevalencia de ACF fue de 2.3%. El grupo comprendió 25 pacientes (7 hombres y 18 mujeres), con edad media de 32 años. El 40% tenía antecedente de hospitalización en el año previo al estudio y 16% había estado en la UCIR. El comportamiento del asma se clasificó de acuerdo con criterios de GINA: 9 (36%) intermitentes, 8 (32%) leve a moderado persistentes,

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a chronic inflammatory disease involving many different cell types and cellular elements. All patients with asthma are at risk of having exacerbations, which may range from mild to life-threatening. Near-fatal asthma (NFA) and fatal asthma represent the most severe clinical presentations of asthma. Patients with NFA usually require admission to an intensive care unit. The aim of this study was to determine the prevalence and clinical course of patients with NFA at a respiratory intensive care unit (RICU).

Methods: Clinical records of patients admitted to the RICU from July 2005 to July 2008 with diagnosis of NFA were reviewed. Data collected included epidemiological characteristics, prior intubation, chest radiograph, initial arterial pH and PaCO₂, length of RICU stay, and complications.

Results: The prevalence of NFA in the study period was 2.3%. The group was integrated by 25 patients (7 males and 18 females), with a mean age of 32 years. A 40% of all patients had a history of hospital admission within the past year and 16% had already been at the RICU. Asthma severity was assessed using the GINA criteria: 9 (36%) patients were intermittent, 8 (32%) were mild-moderate persistent and 8 (32%) were severe persistent. The time of onset of the near-fatal event was sudden (< 6 hours) in 28%. Respiratory infections (76%) and non-steroid anti-inflammatory drugs (20%) were the principal causes of asthma attacks. Eighty per-

te y 8 (32%) fueron severos persistentes. El inicio de la crisis fue súbito (< 6 h) en 28% de los casos. Los principales desencadenantes de la crisis fueron: infecciones respiratorias (76%) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (20%). El 80% requirió apoyo mecánico ventilatorio. No hubo defunciones en la serie.

Conclusión y comentario: La prevalencia de ACF fue discretamente baja comparada con lo reportado en la literatura. El reconocimiento de los factores de riesgo y fisiopatología del ACF son importantes para optimizar la evaluación y terapéutica de estos pacientes, y disminuir con ello la tasa de eventos.

cent patients required mechanical ventilation. There were no deaths.

Conclusion and comment: The prevalence of NFA was lower than other studies. Recognition of risk factors and understanding of the pathophysiology of NFA are important to optimize the evaluation and therapy during their exacerbations and to decrease the rate of events.

INTRODUCCIÓN

El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas más frecuentes en el mundo y su prevalencia ha aumentado paulatinamente en las últimas décadas.¹ Es relativamente común que los individuos asmáticos sufran episodios agudos en los que la enfermedad se descontrola. La gravedad de estos episodios puede oscilar desde crisis de carácter leve que pasan desapercibidas hasta otras de extrema gravedad que ponen en peligro la vida del paciente, denominadas como asma casi fatal (ACF); aunque no existen criterios diagnósticos universalmente aceptados, se define al ACF por la presencia de diversos eventos tales como paro cardiorrespiratorio, intubación traqueal, ventilación mecánica, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, hipercapnia y acidemia.²⁻⁴

A continuación se presenta el siguiente trabajo con la finalidad de dar a conocer la experiencia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) en la atención de los pacientes con ACF.

Objetivo: Determinar la prevalencia de ACF y describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos respiratorios (UCIR) relacionados al desarrollo de ACF.

MATERIAL Y MÉTODOS

El siguiente es un estudio descriptivo y retrospectivo. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con ACF atendidos en la UCIR entre julio de 2005 a julio de 2008.

Se definió para este estudio al ACF como aquellos pacientes con diagnóstico de asma que fueron ingresados a la UCIR, que presentaron acidosis respiratoria o requirieron apoyo ventilatorio (ventilación no invasiva o ventilación mecánica invasiva).

La base de datos comprendió información de los expedientes clínicos: género, sexo, escolaridad, ocupación, nivel socioeconómico, tabaquismo, tiempo de diagnóstico de asma, atención a través de la consulta externa, VEF₁% intercrisis, antecedentes patológicos, apego al tratamiento, atopia, comportamiento del asma de acuerdo con los criterios de GINA (del inglés, *Global Initiative for Asthma*) hospitalizaciones previas por asma (urgencias y terapia intensiva), gasometría y VEF₁% previo al inicio de la ventilación mecánica, causa de la crisis, tiempo de evolución de la crisis, de inicio súbito cuando la evolución fue menor de < 6 h y de inicio gradual la que se desarrolló en un lapso mayor de 24 h, signos y síntomas presentados durante la crisis, nivel de glóbulos blancos, hallazgos radiográficos en la PA digital de tórax, uso previo e incremento de β -agonistas, APACHE II, complicaciones y duración de la ventilación mecánica, estancia en la terapia intensiva y mortalidad.

Análisis estadístico: Se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 15 y se aplicaron técnicas descriptivas y proporciones simples.

RESULTADOS

En el período de estudio se documentaron 31 ingresos a la UCIR, que correspondieron a 29 pa-

cientes, 2 de ellos ingresaron en dos ocasiones. Sólo 25 pacientes se tomaron en cuenta, ya que en 2 casos no se encontró el expediente en el archivo clínico y en otros 2 no se contaba con la información completa en el mismo.

De los 25 pacientes que se estudiaron, 18 (72%) fueron mujeres y 7 (28%) hombres; la edad media fue de 32 años; el 71% contaba con escolaridad básica; el 48% se dedicaba a las labores del hogar, 44% eran pacientes de escasos recursos; sólo 2 pacientes tenían antecedente de tabaquismo. El antecedente patológico más frecuente fue rinitis alérgica (24%); otros menos frecuentes: sinusitis, síndrome de Samter, enfermedad por reflujo gastroesofágico. A pesar de que todos tenían diagnóstico de asma, únicamente 16% recibieron atención en la consulta externa, 12% tenían espirometría en el período intercrisis y sólo 24% reportaron buen apego al tratamiento; recibían esteroide inhalado y β -agonista en forma combinada (salmeterol/fluticasona 50/250 mcg a 50/500 mcg) una o dos veces al día. En el resto de pacientes estaba indicado como tratamiento salbutamol inhalado, algunos por razón necesaria y otros, a pesar de estar indicada

alguna combinación o monoterapia no la usaban. El 40% de los pacientes habían cursado con crisis en el último año, 4 requirieron atención en la UCIR. El 32% reportó incremento en el uso de β -agonistas de acción corta antes del ingreso al INER. Por la gravedad clínica, sólo se realizó espirometría antes del ingreso a la UCIR en 4 pacientes (Tabla I).

En cuanto al comportamiento clínico del asma: 9 (36%) eran de tipo intermitente, 3 (12%) leve persistente, 5 (20%) moderada persistente y 8 (32%) severa persistente. Por lo que respecta al tiempo de evolución de la crisis: 7 (28%) pacientes desarrollaron el evento en horas, 9 (36%) en menos de 7 días y 6 (24%) en más de 7 días. La causa más frecuente de crisis fue infección respiratoria, 19 pacientes (76%), en 5 (20%) se asoció al uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (Tabla II). Cuando se relacionó el comportamiento clínico del asma con el desencadenante de la crisis se encontró lo siguiente: la infección respiratoria, principal causa de crisis, se repartió de manera similar en todos los grupos. Cuando el desencadenante de la crisis fue el uso de AINEs se pre-

Tabla I. Características epidemiológicas.

	Hombres n = 7	Mujeres n = 18	Total
Sexo	7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)
Edad (promedio \pm DE)	28 \pm 9.7 años	35 \pm 13.8 años	32 \pm 12.9 años
<i>Escolaridad</i>			
• Ninguna	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
• Nivel básico	5 (25%)	13 (46%)	18 (71%)
• Nivel técnico	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
• Nivel superior	1 (4%)	4 (17%)	5 (21%)
Principal ocupación	Comercio	Ama de casa	
	2 (8%)	12 (48%)	—
<i>Nivel socioeconómico</i>			
• Bajo	2 (8%)	9 (36%)	11 (44%)
• Medio	3 (12%)	6 (24%)	9 (36%)
• Alto	3 (12%)	2 (8%)	5 (20%)
Atención por consulta externa	1 (4%)	3 (12%)	4 (16%)
Espirometría previa	1 (4%)	2 (8%)	3 (12%)
Apego al tratamiento	3 (12%)	3 (12%)	6 (24%)
Crisis en el último año	2 (8%)	8 (32%)	10 (40%)
Ingreso previo a la UCIR	1 (4%)	3 (12%)	4 (16%)
Antecedente de VMI	1 (4%)	2 (8%)	3 (12%)

DE: Desviación estándar; UCIR: unidad de cuidados intensivos respiratorios; VMI: Ventilación mecánica invasiva.

sentaron 4 casos, 2 en el grupo de asma intermitente y 2 en el grupo de asma severa persistente (Tabla III).

Los síntomas y signos más frecuentes fueron taquicardia (95%), disnea (81%), sibilancias (76%), $SpO_2 < 90\%$ (75%) y taquipnea (68%). En la biometría hemática se encontró leucocitosis en el 86% de los pacientes. Únicamente en 2 casos se evidenció en la radiografía PA digital de tórax, imágenes sugestivas de neumonía y en el 86% se catalogó con datos de hiperinflación.

Fue necesaria la ventilación mecánica en 20 (80%) pacientes y sólo un paciente usó ventilación no invasiva, 15 (60%) presentaron acidosis respiratoria previo al inicio del apoyo mecánico ventilatorio (AMV). La puntuación de APACHE II al ingreso a la UCIR fue de 18 puntos. El promedio de ventilación mecánica fue de 3.05 días y el promedio de estancia en la unidad fue de 5.2 días. En esta serie no se documentaron defuncio-

nes. Sólo un paciente se trasladó de la UCIR a otra institución por petición de los familiares, y los otros 24 egresaron de la UCIR y, posteriormente, fueron dados de alta del Instituto.

DISCUSIÓN

Son muchos los términos que se han empleado como sinónimos de ACF, lo cual hace que no se cuenten con datos exactos sobre su prevalencia. En Estados Unidos las agudizaciones representan más de 1.5 millones de visitas al servicio de emergencias y, aproximadamente, medio millón de hospitalizaciones y casi 5,000 muertes por año.⁵⁻⁷ En algunos estudios se reporta que del 4 al 7% de los pacientes que acuden por agudizaciones de asma a urgencias son trasladados a la unidad de cuidados intensivos.^{8,9} En el período de tiempo que comprendió nuestro estudio se hospitalizaron, en el Instituto, 1,059 pacientes por

Tabla II. Comportamiento del asma desencadenante y tiempo de evolución de la crisis.

	Hombres n = 7	Mujeres n = 18	Total n = 25
<i>Comportamiento del asma</i>			
• Intermitente	2 (8%)	7 (28%)	9 (36%)
• Leve persistente	2 (8%)	1 (4%)	3 (12%)
• Moderada persistente	2 (8%)	3 (12%)	5 (20%)
• Severa persistente	1 (4%)	7 (28%)	8 (32%)
<i>Desencadenante de la crisis</i>			
• Infecciones respiratorias	4 (57%)	15 (83%)	19 (76%)
• AINEs	2 (28%)	3 (17%)	5 (20%)
• Otros	1 (14%)	0 (0%)	1 (4%)
<i>Tiempo de evolución</i>			
• < 6 h	3 (43%)	4 (22%)	7 (28%)
• < 7 días	2 (28.5%)	7 (39%)	9 (36%)
• > 7 días	2 (28.5%)	4 (22%)	6 (24%)

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla III. Comportamiento del asma y la relación con el desencadenante de la crisis.

	Infecciones n = 19	AINEs n = 5	Otros n = 1
<i>Comportamiento de asma</i>			
• Intermitente	7 (28%)	2 (8%)	0 (0%)
• Leve persistente	3 (12%)	0 (0%)	0 (0%)
• Moderada persistente	4 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
• Severa persistente	5 (20%)	2 (8%)	1 (4%)

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

crisis asmática, de los cuales 25 ingresaron a la UCIR, prevalencia 2.3%, discretamente por debajo de lo reportado en la literatura. En lo referente a la epidemiología de los pacientes, el comportamiento es similar a lo reportado en diferentes series:^{10,11} predomina el sexo femenino, es población económicamente activa, nivel de escolaridad básica y nivel socioeconómico bajo. A pesar de que todos los pacientes se conocían asmáticos, con un rango de diagnóstico de la enfermedad entre uno a 34, existía poco control de la misma, no se contaba con estudios de función respiratoria más que en el 12% de los pacientes y sólo seis pacientes reportaron tener apego a su tratamiento.

Otro punto a considerar es el hecho de que la clasificación del asma no necesariamente corresponde con la gravedad de la crisis; es decir, que sin importar que sea un paciente con asma intermitente o severa persistente, todos los pacientes tienen la potencialidad de desarrollar ACF.

Dentro de los factores de riesgo identificados en varias series, el que más se asocia con un incremento de riesgo de muerte por asma es la hospitalización durante el año precedente al evento^{12,13} y especialmente si se ha requerido de ventilación mecánica.¹⁴ Estos dos antecedentes nos parecen fundamentales, ya que en nuestra serie casi la mitad de los pacientes había tenido alguna crisis en el año previo y cuatro pacientes tenían antecedente de haber estado en una unidad de cuidados intensivos; por lo que dentro del abordaje de los pacientes es muy importante interrogar intencionadamente este dato, además de otros factores de riesgo que han sido descritos ampliamente en la literatura (uso incrementado de β -agonistas, uso actual o reciente de esteroides sistémicos, pobre percepción de la disnea, uso de sedantes, atopia, enfermedades psiquiátricas, etc.).¹⁵

El ACF puede tener dos patrones de progresión. El fenotipo más común (80 a 85%), se caracteriza por inicio gradual, con deterioro a lo largo de días y predominio de eosinófilos, como factor desencadenante principal de este fenotipo encontramos a las infecciones respiratorias altas. El fenotipo II del ACF se caracteriza por inicio rápido, abrupto, con evolución de la crisis de 3 a 6 h tras el comienzo de los síntomas; histológica-

mente hay predominio de células inflamatorias tipo neutrófilos.¹⁵⁻¹⁷ Podemos decir que en nuestra serie se presentaron ambos fenotipos, los pacientes que tuvieron ACF-fenotipo I se les asoció con infecciones respiratorias (19 pacientes-76%), con un comportamiento similar al descrito en la literatura. En los pacientes con ACF-fenotipo II la ingesta de AINEs fue la causa del evento (5 pacientes-20%), aunque por el tiempo de evolución de la crisis, menos de 6 h, hubo dos pacientes más, lo que nos da un total de 7 pacientes (28%) con ACF-fenotipo II. Algo que nos llamó la atención y que debe ser tomado en cuenta por el clínico es el desarrollo de ACF en pacientes con más de una semana de síntomas respiratorios, cuando lo común es que sea en días.¹⁷ Una probable explicación a esta situación, quizás haya sido el incremento del uso de β -agonistas de acción corta reportado por los pacientes (32%), lo que en algunos casos pudo ocasionar pobre percepción de la disnea.

La estimación de la función pulmonar puede ser evaluada a través de una espirometría, siempre y cuando el paciente esté en condiciones de realizar la maniobra. Un valor de $VEF_1 < 25\%$ del predicho, sugiere alto riesgo para el desarrollo de hipercapnia e hipoxemia.¹⁷ En la serie de pacientes de este trabajo solamente se pudo realizar espirometría basal en 4 (20%) pacientes, la mitad de ellos con un valor de $VEF_1 < 35\%$ del predicho. Por lo que dentro de la evaluación del paciente con ACF, este parámetro pudiera ser pospuesto hasta que el paciente se estabilice.

Sin importar el fenotipo del ACF, el trastorno más frecuente en el intercambio gaseoso es hipoxemia, acompañada de hipocapnia y alcalosis respiratoria.¹⁸ Cuando la obstrucción de la vía aérea es muy importante, la hipoxemia se acentúa y se produce acidosis e hipercapnia. La transición de hipocapnia a normocapnia es un importante signo clínico de deterioro y aunque en la literatura la hipercapnia por sí sola no es una indicación para inicio de ventilación mecánica,¹⁷ consideramos que pocos datos son tan objetivos como este parámetro, por lo que en la evaluación de un paciente con asma grave en la sala de urgencias se debe monitorizar el intercambio gaseoso. En nuestra serie se documentó acidosis respiratoria en el 60% de los pacientes, alcalosis res-

piratoria en el 8%, y 32% tuvo gasometría normal. El 80% recibió AMV. La duración promedio en días con AMV fue de 3.05 días, sólo se desarrollaron dos casos de neumonía asociada al ventilador y la estancia promedio fue de 5.2 días, discretamente más elevada que lo reportado por Han P *et ál*,¹⁹ con 3.3 días de estancia.

Recientemente se acaba de publicar el estudio EAGLE,²⁰ (del inglés, *Study of Severe Asthma in Latin America and Spain*), con características de ser un estudio multinacional (España y el grupo Latinoamérica conformado por: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú, Uruguay y Venezuela), retrospectivo, donde se evaluaron las características de los pacientes con asma aguda que fallecieron durante la hospitalización. Se evaluaron tres períodos de tiempo, 1994, 1999 y 2004. La mortalidad para el grupo de Latinoamérica fue de 3/325 (0.92%), 6/519 (1.10%) y 2/481 (0.41%) para cada período estudiado. En nuestra serie no se documentaron defunciones. Actualmente existe una tendencia decreciente en la mortalidad de los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos, así lo reflejó el estudio EAGLE,²⁰ la serie de Han P *et ál*¹⁹ y nuestro estudio.

La puntuación de APACHE II fue de 18 puntos, esto confiere 25% de mortalidad a los pacientes, por lo que consideramos que al menos en los pacientes con ACF no debe ser usado de rutina, aunque hay estudios que apoyan su uso.²¹

CONCLUSIÓN Y COMENTARIO

La prevalencia de ACF en el INER es discretamente menor con respecto a lo reportado en la literatura. De acuerdo con nuestros datos, los factores causales más frecuentes son infecciones y consumo de AINs. Una situación a resaltar de esta serie es que sin importar que sea un paciente con asma intermitente o severa persistente, todos los pacientes tienen la potencialidad de desarrollar ACF. El hecho de que el INER sea un centro de referencia y que, además, se cuente con una UCIR, podría explicar que a pesar de la gravedad del evento muy pocos casos cursaron con complicaciones mayores asociadas y que no se presentaron defunciones. Considerando los factores de descontrol y el poco apego exhibido por los

pacientes, tanto al tratamiento como al seguimiento de su enfermedad a través de la consulta externa, se deduce que la mayor parte de estos eventos pueden ser evitados.

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma, National Heart, Lung, and Blood Institute. *Global strategy for asthma management and prevention*. NIH publication, No. 02-3659. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
2. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. *A case-control study of deaths from asthma*. *Thorax* 1986;41:833-839.
3. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. *Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1804-1809.
4. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchís J; and High Risk Asthma Research Group. *Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma*. *Eur Respir J* 2002;19:846-852.
5. Centers for Disease Control and Prevention. [homepage on the Internet]. *Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention*. [cited 2007 Mar 10]. Asthma. Available from: www.cdc.gov/asthma/asthmadata.htm
6. Division of Data Services. *Asthma prevalence: health care use and mortality, 2001-2001*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2002.
7. Kochanek KD, Murphy SL, Anderson RN, Scott C. *Deaths: Final data for 2002*. National vital statistics reports; 53 N° 5. Hyattsville: National Center for Health Statistics; 2004.
8. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. *Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study*. *Lancet* 2001;358:629-635.
9. Braman SS, Kaemmerlen JT. *Intensive care of status asthmaticus. A 10-year experience*. *JAMA* 1990;264:366-368.
10. Trawick DR, Holm C, Wirth J. *Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course, and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma: a 10-year retrospective study at Yale-New Haven hospital*. *Chest* 2001;119:115-119.
11. Miller MK, Johnson C, Miller DP, Deniz Y, Bleecker ER, Wenzel SE; and TENOR Study Group. *Severity assessment in asthma: an evolving concept*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:990-995.
12. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. *Acute asthma in adults: a review*. *Chest* 2004;125:1081-1102.
13. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. *Near-fatal asthma: a population-based study of risks factors*. *Chest* 2002;121:1407-1413.
14. Rodrigo C. *Severe acute asthma: its management in emergency visits and intensive care*. *Med Intensiva* 2006;30:460-470.

15. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Nannini LJ. *Asma fatal o casi fatal: ¿entidad clínica o manejo inadecuado?* Arch Bronconeumol 2004;40:24-33.
16. Rodrigo GJ, Rodrigo C. *Rapid-onset asthma attack: a prospective cohort study about characteristics and response to the emergency department treatment.* Chest 2000;118:1547-1552.
17. Restrepo RD, Peters J. *Near-fatal asthma: recognition and management.* Curr Opin Pulm Med 2008;14:13-23.
18. Rodríguez-Roisin R. *Acute severe asthma: pathophysiology and pathobiology of gas exchange abnormalities.* Eur Respir J 1997;10:1359-1371.
19. Han P, Cole RP. *Evolving differences in the presentation of severe asthma requiring intensive care unit admission.* Respiration 2004;71:458-462.
20. Rodrigo GJ, Plaza V, Forns SB, Tordera MP, Salas J. *Factors associated with mortality in patients hospitalized in Spain and Latin America for acute severe asthma in 1994, 1999, and 2004.* J Bras Pneumol 2008; 34:546-551.
21. Zimmerman JE, Galler LH, Judson JA, Streat SJ, Truhovitch RV. *Severity stratification in life-threatening asthma.* J Intensive Care Med 1990;5:120-127.

Correspondencia:

Dr. Fernando Carlos Guillén Ortega,
Dirección de Enseñanza. Instituto
Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502,
colonia Sección XVI.
México, D.F., 14080
Correo electrónico:
fernandoguillen78@hotmail.com