

Exposiciones ambientales, ocupacionales y del paciente, y su asociación con el desarrollo de asma de riesgo vital. Un estudio de casos y controles

Luis Torre-Bouscoulet, Octavio Aburto-Valencia, Cecilia García-Sancho Figueroa, ✉
Rosario Fernández-Plata, David Martínez-Briseño, Francisco Franco-Marina, Rogelio Pérez-Padilla

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Trabajo recibido: 16-X-2012; aceptado: 13-XII-2012

RESUMEN. Antecedentes: El asma de riesgo vital es la expresión clínica más grave del asma; no obstante, los factores de riesgo asociados a su aparición han sido caracterizados de manera incompleta. **Objetivo:** Explorar la asociación de asma de riesgo vital con factores de riesgo respiratorios obtenidos de manera estandarizada en un hospital nacional de referencia para enfermedades respiratorias. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo, pareado por edad y sexo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas durante el período de 2004-2009. Los casos fueron pacientes con asma de riesgo vital, definidos como pacientes con crisis asmática que llegaron a la terapia intensiva o a intubación y que fallecieron o que hicieron hipercapnia. La crisis de asma de riesgo vital se definió como: a) hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 6.65 \text{ KPa}$, (50 mm/Hg) y/o acidosis con $\text{pH} < 7.30$; b) paro cardiorrespiratorio; c) necesidad de intubación o manejo ventilatorio; d) estancia en una unidad de cuidados intensivos; e) muerte. El diagnóstico de crisis asmática fue aceptado sólo si así estaba descrito en el expediente. Se seleccionaron aleatoriamente a dos grupos de controles: Grupo 1: pacientes de otorrinolaringología, pero sin enfermedad pulmonar. Grupo 2: controles de pacientes con asma sin criterios de riesgo vital. Los casos y controles se parearon por edad y sexo. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ciencia y Bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (número de aprobación C17-08). **Resultados:** Para evaluar las exposiciones se compararon 50 pacientes con asma de riesgo vital, 48 controles asma sin criterios de riesgo vital y 96 controles de otorrinolaringología. En el análisis multivariado, al compararse los pacientes con asma de riesgo vital con los controles de otorrinolaringología, los primeros mostraron mayor consumo de tabaco ($\text{RM} = 3.4$ [IC 95% 1.1-11.2], $p = 0.04$), de alcohol: ($\text{RM} = 6.0$, [IC 95% 1.5-24.4], $p = 0.01$), de tener alfombra en la recámara ($\text{RM} = 15.2$ [IC 95% 2.6-89], $p = 0.003$) y de tener aves en la vivienda ($\text{RM} = 3.1$ [IC 95% 1.1-9.1], $p = 0.03$). Cuando fueron comparados los pacientes con y sin asma de riesgo vital y los pacientes con asma sin riesgo vital y con controles de otorrinolaringología, no se encontraron diferencias significativas en los factores de riesgo analizados. Con respecto al tratamiento al ingresar, sólo 53% de los casos de asma con riesgo vital se encontraba en tratamiento con esteroide inhalado. Seis pacientes de 60 (10%) pudieron ser tratados exitosamente con ventilación mecánica no invasiva. **Conclusiones:** Los pacientes con asma de riesgo vital mostraron una mayor frecuencia de factores de riesgo, tales como: la exposición a tabaco, alcohol, animales domésticos y alfombras; en comparación con los controles de otorrinolaringología. Cuando se compararon los pacientes con asma con y sin riesgo vital en este estudio, no se encontró asociación entre la exposición a factores ambientales ni un mayor riesgo de desarrollar asma de riesgo vital. Sólo el 53% de los pacientes con asma de riesgo vital tenían tratamiento con esteroides inhalados, lo que refleja la poca utilización de los mismos en pacientes con asma grave. En nuestra serie 10% de los pacientes fueron tratados exitosamente con ventilación mecánica no invasiva.

Palabras clave: Asma de riesgo vital, mortalidad, hospitalización.

ABSTRACT. Background: The life-threatening asthma is the most serious clinical expression of asthma, even though the risk factors associated with its occurrence have been incompletely characterized. **Objective:** To determine the association of life-threatening asthma with environmental, occupational and patients exposures obtained from a standardized questionnaire in a national referral hospital for respiratory diseases. **Material and methods:** We performed a case-control study (hospital-based) at the National Institute of Respiratory Diseases Ismael Cosío Villegas for the period 2004-2009. Cases were patients with life-threatening asthma defined as: patients with acute asthma who came from the intensive care or intubation died, or did hypercapnia. antiretroviral crisis was defined as: a) hypercapnia ($\text{PaCO}_2 > 6.65 \text{ KPa}$ (50 mm/Hg) and/or acidosis with $\text{pH} < 7.30$; b) cardiac arrest; c) the need for intubation and ventilator management, d) stay in a unit intensive care unit, e) death. The diagnosis of acute asthma was accepted if it was described in the file of each patient. We randomly selected two control groups: Group 1 patients otolaryngology, but without lung disease and control. Group 2 patients with non life-threatening asthma. Cases and controls were matched for age and sex. The protocol was approved by the Committee on Science and Bioethics National Institute of Respiratory Diseases (approval number C17-08). **Results:** We compared 50 patients with life-threatening asthma with 48 controls with non life-threatening asthma and 96 otolaryngology controls. In multivariate analysis, patients with life-threatening asthma, in comparison with otolaryngology controls showed higher consumption of tobacco ($\text{OR} = 3.4$ [95% CI 1.1-11.2], $p = 0.04$); alcohol ($\text{OR} = 6.0$, [95% CI 1.5-24.4], $p = 0.01$); have carpet in the bedroom ($\text{OR} = 15.2$ [95% CI 2.6-89], $p = 0.003$) and to have birds at home ($\text{OR} = 3.1$ [95% CI 1.1-9.1], $p = 0.03$) after control for the presence of cats and indoor air pollution. When comparing patients with and without fatal asthma and otolaryngology controls we found

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

no significant differences in the risk factors analyzed. Regarding the entry treatment, only 53% of asthma cases with RV were treated with inhaled steroid. Six of 60 patients with ARV (10%) could be successfully treated with noninvasive ventilation. **Conclusions:** The ARV patients showed a higher frequency of risk factors such as exposure to smoking, alcohol, pets and carpets compared to controls ORL. When comparing patients with and without asthma risk vital, this study found no association between exposure to environmental factors and an increased risk of developing fatal asthma. Only 53% of patients were ARV treatment with inhaled steroids, reflecting the low utilization the same in patients with severe asthma and in our series, 10% of patients were successfully treated with NIV.

Key words: Near fatal asthma, mortality, hospitalization, life-threatening asthma.

INTRODUCCIÓN

El asma de riesgo vital (ARV) –término que incluye al asma casi fatal (ACF) y al asma fatal (AF)– es la expresión clínica más grave de esta enfermedad.¹ A pesar de su letalidad, el ARV es una entidad poco conocida que difiere del asma grave en términos de función pulmonar y en el proceso inflamatorio que afecta a la vía aérea; por ello, se ha sugerido que el ARV podría representar una entidad clínica diferente, que en condiciones estables podría ser indistinguible de formas menos graves de asma. Se ha propuesto también que el ARV pudiera ser el resultado de una combinación de factores presentes en un paciente, los cuales, al menos teóricamente, podrían ser modificables. Dentro de los factores modificables se encuentran las exposiciones ambientales, ocupacionales y del paciente.

Algunos estudios han demostrado que exposiciones como la contaminación ambiental, el tabaquismo, la convivencia con perros o con gatos, el tener alfombra en la recámara, el manejo de algunas sustancias químicas, así como la exposición a polvos o a humedad se asocian al desarrollo de asma o a la aparición de síntomas; no obstante, se desconoce la contribución que dichas exposiciones tienen en el desarrollo de una crisis de ARV.

Se han identificado varios factores de riesgo asociados con el desarrollo de una crisis de riesgo vital, ejemplo: historia de ventilación mecánica, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de esteroides orales para el control del asma, uso de teofilina, entre otros; sin embargo, dichos factores más que una exposición prevenible parecen representar el estado de descontrol de la enfermedad.

Los pacientes con ARV tienen una elevada mortalidad a corto y largo plazo. Marquette y colaboradores informaron una mortalidad hospitalaria del 18%; mientras que la mortalidad durante el primer año posterior al egreso hospitalario fue del 10%, 14% a tres años y hasta del 23% a 6 años.² Es urgente, por tanto esclarecer si factores modificables, tales como las exposiciones ocupacionales, de la vivienda o del mismo paciente confieren un incremento en el riesgo de ARV.

Consideramos que la evaluación epidemiológica sistemática de los potenciales factores de riesgo y la identificación de factores ambientales, de la vivienda y del paciente asociados a ARV permitiría, potencialmente, identificar un perfil clínico de «propensión fatal», y a partir de ello individualizar el tratamiento y optimizar la monitorización clínica y funcional de estos pacientes. De esa forma se contribuirá para prevenir las muertes ocasionadas por esta enfermedad.

En este contexto, los objetivos del presente estudio fueron:

- 1) Determinar la prevalencia de ARV entre los pacientes hospitalizados por asma durante el período de estudio.
- 2) Analizar si los factores exposicionales (ambientales, ocupacionales y del paciente), que son obtenidos de manera estandarizada por personal capacitado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), se asocian al desarrollo de ARV.
- 3) Caracterizar a los pacientes con ARV atendidos en el INER durante el período de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de casos y controles retrospectivo, de base hospitalaria y pareado por edad y sexo, realizado en el INER durante el período de enero de 2004 y enero de 2009. El estudio fue aprobado por el comité institucional de Ciencia y Bioética (número C17-08).

Para fines de este estudio se aceptó como definición de ARV la considerada por Plaza y asociados,³ complementada por el criterio de estancia en la UCI propuesto por otros autores.⁴ Así, el ARV fue definida como: exacerbación grave de asma, que se asoció con la presencia de al menos uno de los siguientes eventos:

- a) Hipercapnia $\text{PaCO}_2 > 6.65 \text{ KPa}$ (50 mm/Hg) y/o acidosis con $\text{pH} < 7.30$.
- b) Paro cardiorrespiratorio.

- c) Necesidad de intubación o manejo ventilatorio.
- d) Estancia en una UCI.
- e) Muerte.

El diagnóstico de crisis asmática se aceptó, si así estaba asentado en el expediente como el motivo de ingreso, el cual se hace en el INER con base en los criterios de la Iniciativa Global para el Asma (GINA, por sus siglas en inglés).⁵

A partir de la base de datos de pacientes hospitalizados que maneja el Departamento de Bioestadística del INER, se identificaron a los pacientes ingresados en el período entre enero de 2004 y enero de 2009, con el diagnóstico de crisis asmática. Se definió como caso al paciente de ambos sexos, mayor de 16 años, hospitalizado en la UCI a consecuencia de crisis asmática (en algunas ocasiones, los pacientes con ARV no son admitidos en la UCI por no haber cama disponible; por ello, se incluyeron también los expedientes de pacientes hospitalizados en camas de pabellón con el diagnóstico médico de ARV).⁵

Se excluyeron a los pacientes que no cumplieran al menos con un criterio de ARV,³ pacientes que no tuvieran diagnóstico previo de asma o que tuvieran una enfermedad asociada como probable causa de la falla respiratoria, pacientes con índice tabáquico mayor a diez paquetes por año y a pacientes con índice de exposición al humo de leña mayor de 200 horas por año.

Se seleccionaron individuos para formar dos grupos de controles. El primer grupo control estuvo constituido por pacientes de otorrinolaringología (OLR), sin enfermedades pulmonares, de ambos sexos y mayores de 16 años (controles ORL). En este grupo se incluyeron pacientes del Servicio de Otorrinolaringología con diagnóstico de otitis media (criterio por conveniencia) y sin asma u otras enfermedades atópicas, ni sintomatología respiratoria crónica (tos, expectoración, disnea).

El segundo grupo control estuvo formado por pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años con crisis de asma, pero sin el componente de «riesgo vital» (ASRV). Se excluyeron de este grupo a pacientes sin diagnóstico previamente establecido de asma y a aquellos con índice tabáquico mayor a diez paquetes por año o índice de exposición al humo de leña mayor a 200 horas por año. En este grupo de pacientes sin ARV fueron excluidos aquellos que en su historia clínica estaba documentado algún evento previo de ARV.

Los casos y los dos grupos controles se parearon por edad (± 2 años) y sexo, a partir de una selección aleatoria de pacientes con asma sin RV y controles

de ORL, registrados durante el período de estudio. Se decidió incluir a un grupo control de individuos con asma sin RV, para explorar si las exposiciones se asociaban efectivamente con el evento casi fatal o únicamente con el riesgo de ser hospitalizado por una crisis asmática.

Después de examinar los expedientes clínicos para determinar si los pacientes cumplían con los criterios de caso o control, los grupos control quedaron:

- a) Grupo de ORL, 96 pacientes.
- b) Grupo de asma sin RV, 48 pacientes.
- c) Grupo de asma con RV, 50.

Para la obtención de los datos sociodemográficos y clínicos se hizo una revisión sistemática del expediente, mediante un formato estandarizado.

Las variables clínicas: estancia en UCI, número de hospitalizaciones previas, antecedente de ventilación mecánica, uso de esteroides orales, teofilina y de otros medicamentos, características de exacerbación asmática de acuerdo a los criterios de GINA,⁵ incluyendo forma de inicio [súbita, progresiva]) del Laboratorio Clínico del INER (determinación de gases en sangre para el diagnóstico de hipercapnia y/o acidosis), del Laboratorio de Microbiología Clínica (cultivos) y del Laboratorio de Investigación en Virología y Micología (aislamiento de patógenos respiratorios) se revisaron sistemáticamente mediante un formato estandarizado en los expedientes de los pacientes.

Evaluación de exposiciones ambientales, ocupacionales y del paciente

La evaluación de las exposiciones se llevó a cabo mediante un cuestionario estandarizado de factores de riesgos respiratorios. Este cuestionario se aplica de manera rutinaria a todos los pacientes cuando se les abre un expediente en INER, y es aplicado por el personal del Departamento de Trabajo Social de este Instituto. Fue creado y validado por uno de los autores (RPP);⁶ evalúa los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, hábito tabáquico (actual, previo y pasivo), alcoholismo (actual y previo), exposición en la vivienda a perros, gatos, aves u otros animales, fauna nociva como cucarachas, exposición a humedad, alfombras o insecticidas y exposición al humo de leña o carbón; exposición ocupacional a polvos, humos o sustancias químicas; así como la localización y características del hogar (área rural o urbana, materiales de construcción, número de ventanas en el dormitorio y número de horas en las que éstas permanecen abiertas, número de personas que duermen con el paciente, número de niños menores de 5 años en la vivienda, cercanía con una

gasolinera, con una avenida con tráfico, tiradero de basura, establo o fábrica).

Análisis estadístico

Las medidas del resumen dependieron de la distribución de las variables. La comparación de las exposiciones entre casos y controles se realizó mediante tablas de contingencia. La comparación de variables continuas entre los dos grupos se realizó con la prueba *t* de Student o con la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney-Wilcoxon, según fuera apropiado. Se calcularon las razones de momios crudas y los intervalos de confianza al 95% para determinar la asociación entre las exposiciones y la enfermedad, mediante regresión logística condicional, utilizando como variables de pareamiento la edad y el sexo.

Las variables que resultaron con un valor de $p < 0.20$ en el análisis bivariado fueron evaluadas en un modelo multivariado, para identificar los predictores independientes de crisis de ARV. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Para el análisis se utilizó un paquete estadístico comercialmente disponible (Stata, release 9.2, StataCorp, College Station, TX, USA).

RESULTADOS

Durante el período de enero de 2004 y enero de 2009 fueron hospitalizados en el INER 1,983 pacientes con

diagnóstico de exacerbación asmática. Se ingresaron 60 pacientes con asma con riesgo vital, lo que da una prevalencia de ARV de 3% durante el período o una prevalencia de 0.6% anual. La letalidad fue de 2/60 (3.3%) en estos pacientes.

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 50 pacientes con ARV, 96 controles de ORL sanos pulmonares y 48 controles con ASRV. Para la información clínica se obtuvieron 88 pacientes con ASRV, los cuales se utilizaron para analizar esta información en comparación con los de ARV.

La comparación de las características sociodemográficas y de exposiciones entre los casos y los controles de ORL se muestra en la tabla 1. Como era de esperarse por el pareamiento, el género y la edad no difirieron entre los casos y los controles. Los pacientes con ARV mostraron una mayor prevalencia de tabaquismo en el pasado, en comparación con los controles de ORL sanos pulmonares. No se observaron otras diferencias entre los casos con ASRV y los controles de ORL.

Al comparar los casos con el grupo control de ORL sanos pulmonares se identificó una asociación significativa entre ser paciente con ARV y haber tenido las siguientes ocho exposiciones en el pasado:

- 1) Tabaquismo definido como > 100 cigarrillos/vida (RM = 3.1 [IC 95% 1.3-7.5] $p = 0.01$).
- 2) Ingesta regular de alcohol (RM = 3.6 [IC 95% 1.2-10.6] $p = 0.02$).

Tabla 1. Características de los pacientes con asma de riesgo vital *versus* el grupo de controles de otorrinolaringología y el de asma sin riesgo vital.

Característica	Pacientes con ARV* (n = 50)	Controles de ORL [†] (n = 96)	Controles con ASRV [§] (n = 48)
Sexo femenino	33/50(66)	64/96 (66.7) $p = 0.9$	33/48(68.8) $p = 0.8$
Edad	40.8 (± 14.5)	39.2(± 12.6) $p = 0.4$	39.4(± 12.9) $p = 0.6$
Fumó alguna vez	15/50 (30)	13/96 (13.5) $p = 0.01$	15/48 (31.3) $p = 0.9$
Fuma actualmente	2/49 (4.1)	13/96 (13.5) $p = 0.07$	3/48 (6.3) $p = 0.6$
Tabaquismo pasivo en el pasado	17/50 (34)	31/96 (32.3) $p = 0.8$	18/48 (37.5) $p = 0.7$
Tabaquismo pasivo actualmente	13/50 (26)	17/96 (17.1) $p = 0.2$	10/48 (20.8) $p = 0.5$

*ARV: Pacientes con asma de riesgo vital; [†]ORL: Controles de pacientes con enfermedades de otorrinolaringología. [§]ASRV: Controles de pacientes con asma sin riesgo vital y con cuestionario de exposiciones. Los valores corresponden al número y porcentaje de pacientes o a medias (± desviación estándar). El valor de p es el resultado de la comparación entre el grupo de casos de ARV contra cada uno de los grupos de controles. Los valores fueron calculados tomando en cuenta el pareamiento de los individuos.

- 3) Exposición a alfombras en el dormitorio (RM = 5.0 [IC 95% 1.6-15.9] p = 0.007).
- 4) Aves en la vivienda (RM = 3.2 [IC 95% 1.3-7.6] p = 0.009).
- 5) Perros dentro de la casa (RM = 4.4 [IC 95% 2.0-9.6], p < 0.0001).
- 6) Existencia de una avenida grande (más de 2 carriles) a menos de 2 cuadras de su casa (RM = 2.2 [IC 95% 1.1-4.8] p = 0.03).
Las restantes 2 asociaciones resultaron negativas y fueron.
- 7) El haber utilizado carbón para cocinar (RM = 0.3 [IC 95% 0.09-0.9], p = 0.03).
- 8) La exposición a gatos dentro de la casa (RM = 0.3 [IC 95% 0.1-0.7], p = 0.002) (tabla 2).

En el análisis multivariado, cinco de las ocho exposiciones permanecieron significativas, siendo éstas:

- 1) Tabaquismo (RM = 3.4 [IC 95% 1.1-11.2], p = 0.04).
- 2) Ingesta regular de alcohol (RM = 6.0 [IC 95% 1.5-24.4], p = 0.01).
- 3) Alfombra en la recámara (RM = 15.2 [IC 95% 2.6-89], p = 0.003).

- 4) El tener aves en la vivienda (RM = 3.1 [IC 95% 1.1-9.1], p = 0.03).
- 5) Gato en la vivienda (RM = 0.4 [IC 95% 0.04-0.4], p = 0.001).

En este modelo también se controló por haber usado leña como combustible dentro de la vivienda (p = 0.1) (tabla 3). El resto de las exposiciones no mostraron una asociación significativa que confiriera riesgo o efecto protector para el desarrollo de una crisis asmática.

En la comparación entre las exposiciones de los pacientes con ASRV y los pacientes de ORL se identificaron las mismas exposiciones que en los casos de ARV (tabla 2).

Los factores de riesgo ambientales asociados a ASRV fueron los mismos que se mostraron asociados a asma con riesgo vital; sin embargo, la magnitud de la asociación fue menor en los pacientes con ASRV, es decir, que tuvieron una menor frecuencia de exposiciones que los pacientes con asma grave.

Con respecto a la descripción de las características clínicas de los casos, la edad promedio al momento del diagnóstico de asma fue de 28 años en los pacientes con ARV, en comparación con 25.8 años en los casos de

Tabla 2. Exposiciones pasadas (de más de un mes) en los pacientes con ARV, en comparación con el grupo control de ORL, y la comparación entre los pacientes sin ARV y controles de ORL. Se muestran sólo las asociaciones que resultaron significativas.

Exposición	Casos de ARV* (n = 50)	Controles de ORL† (n = 96)	Casos de ASRV§ (n = 48)
Fumó alguna vez	15/50 (30) p = 0.01	13/96 (13.5)	15/48 (31.3) p = 0.01
Tomó alcohol	13/50 (26) p = 0.02	12/96 (12.5)	9/48 (18.8) p = 0.3
Tuvo alfombra en la vivienda	10/50 (20) p = 0.007	4/96 (4.2)	13/48 (27.1) p < 0.0001
Tuvo aves en la vivienda	18/50 (36) p = 0.009	15/96 (15.6)	21/48 (43.8) p < 0.0001
Tuvo perro en la vivienda	31/50 (62) p < 0.0001	25/96 (26)	26/48 (54.2) p < 0.0001
Tuvo gato en la vivienda	11/50 (22) p = 0.002	48/96 (50)	12/48 (25) p = 0.004
Usó carbón en la vivienda	4/50 (8.0) p = 0.03	23/96 (24)	5/48 (10.4) p = 0.05
Usó leña en la vivienda	10/50 (20) p = 0.2	28/96 (29.2)	10/48 (20.1) p = 0.3
Vive cerca de una avenida	31/50 (62) p = 0.03	40/96 (41.7)	29/48 (60.4) p = 0.03

*ARV: pacientes con asma de riesgo vital; †ORL: Controles de pacientes con enfermedades de otorrinolaringología; §ASRV: Controles de pacientes con asma sin riesgo vital y con cuestionario de exposiciones. Los valores corresponden al número y porcentaje de pacientes o a medias (\pm desviación estándar). El valor de p es el resultado de la comparación entre el grupo de casos de ARV contra cada uno de los grupos de controles. Los valores fueron calculados tomando en cuenta el pareamiento de los individuos.

Tabla 3. Resultados del análisis multivariado entre las exposiciones pasadas (de más de un mes) en los pacientes con ARV, en comparación con el grupo control de ORL.

Exposición	Casos de ARV*	Controles de ORL	RM (IC95%) [§]	p
	(n = 50)	(n = 96) [‡]		
Fumó alguna vez	15/50 (30)	13/96 (13.5)	3.4 (1.1-11.2)	0.04
Tomó alcohol	13/50 (26)	12/96 (12.5)	6.0 (1.5-24.4)	0.01
Tuvo alfombra en la vivienda	10/50 (20)	4/96 (4.2)	15.2 (2.6-89)	0.003
Tuvo aves en la vivienda	18/50 (36)	15/96 (15.6)	3.1 (1.1-9.1)	0.03
Tuvo gato en la vivienda	11/50 (22)	48/96 (50)	0.1 (0.04-0.4)	0.001
Usó leña en la vivienda	10/50 (20)	28/96 (29.2)	0.6 (0.2-1.3)	0.2

*ARV: Pacientes con asma de riesgo vital; [‡]ORL: Controles de pacientes con enfermedades de otorrinolaringología; [§]RM: Razón de momios. Las razones de momios fueron calculadas mediante regresión logística condicional, con las variables de pareamiento de edad y sexo. La comparación entre el grupo de pacientes con ARV y el grupo de controles con asma sin riesgo vital no mostró diferencias significativas en las variables de exposición.

ASRV ($p < 0.4$). Los casos tuvieron una mayor frecuencia de atopia (58 *versus* 27%, $p < 0.0001$); de hospitalizaciones previas (69.5 *versus* 50%, $p = 0.01$); de haber estado previamente en la UCI (22 *versus* 0%, $p < 0.0001$); de asma asociada a intolerancia a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (22 *versus* 5%, $p < 0.0001$) y de aspergilosis (7 *versus* 0%, $p = 0.02$) (tabla 4).

La mayor parte de los casos de ARV tuvieron estatus de asma de la crisis según los criterios de GINA de grave persistente (42 *versus* 21%, $p = 0.01$) en comparación a los pacientes sin RV.

Con respecto al esquema terapéutico es importante hacer notar que sólo el 53% (31/59) de los casos de asma con RV se encontraba en tratamiento con esteroide inhalado, a pesar de que la mayor parte de los pacientes 73% (38/54) tenían un comportamiento clínico de asma de moderado a grave persistente (datos no mostrados).

En cuanto al tipo y evolución de las crisis de RV, de acuerdo a las características de inicio, la crisis asmática de aparición gradual (tipo 1) fue la más frecuente con 75% de los pacientes; mientras que en el (15/60) 25% restante la crisis asmática apareció de manera súbita.

En los pacientes con ARV el factor desencadenante de la crisis asmática más frecuente fue la infección de vías respiratorias (78%). Otros factores que se identificaron como desencadenantes fueron el cambio brusco de temperatura ambiental (12%), diversos alérgenos (8.3%), mal apego al tratamiento (8.3%) y la ingesta de AINES (22%), habiendo pacientes que reportaron más de un factor.

La mediana de días de evolución de la crisis entre los pacientes con ARV fue de 13.3 días (rango 1-60 días) con una media de días de estancia en la UCI de 9.6 (± 7.8) días. En los pacientes con ARV el 27% presentaron complicaciones tales como neumonía (13.3%), neumotórax (6.7%), miopatía por esteroides (3.3%) y muerte (3.3%). La mayoría de los pacientes (47/60) 78.3% fueron ventilados mecánicamente de forma invasiva.

En conclusión, el 10% de los pacientes con ARV no requirieron ningún apoyo ventilatorio, o bien se les manejó con apoyo ventilatorio no invasivo. La media de días de intubación en los pacientes fue de 5.9 días (± 7.4 días) (tabla 5).

En la tabla 6 se compara los resultados gasométricos más relevantes durante la crisis entre los pacientes con y sin ARV. A este respecto, como era de esperarse por los criterios definitorios del ARV, la prevalencia de hipercapnia y acidosis respiratoria fue significativamente mayor entre los casos de ARV. Aunque los casos tenían una PaO_2 promedio mayor que los controles, esto se debió al mayor flujo de oxígeno que se encontraban recibiendo (4 [± 1 LPM] *versus* 1 [± 0.4 LPM], $p < 0.0001$), respectivamente.

Como ya se dijo al inicio (60/1983), tres por ciento de los pacientes admitidos por crisis asmática presentaron ARV, de los cuales 2 fallecieron durante su hospitalización.

La letalidad observada de ARV fue de 3.3% (2/60) y la mortalidad general debida a crisis asmática fue de 0.1%.

Tabla 4. Comparación clínica entre los pacientes con riesgo vital y los pacientes con asma sin riesgo vital.

Características clínicas (n, [%])	Pacientes con asma de RV (n = 59)	Pacientes con asma sin RV* (n = 88)	p
Edad de diagnóstico asma (media)	28.0	25.8	0.4
Familiares con atopia	17/59 (29)	14/88 (16)	0.05
Atopia	34/59 (58)	24/88 (27)	< 0.0001
Hospitalizaciones previas	41/59 (69.5)	44/88 (49)	0.01
Estancia previa en la UCI [‡]	15/59 (22)	0/88 (0)	< 0.0001
Estados comórbidos			
Intolerancia a AINES [§]	13/59 (22)	4/88 (5)	< 0.0001
Aspergilosis	4/59 (7)	0/88 (0)	0.02
Embarazo	2/59 (3.4)	5/88 (6)	0.5
Estatus del asma antes de la crisis según GINA			
Intermitente	13/54 (24)	21/57 (37)	0.1
Persistente leve	3/54 (6)	3/57 (5)	0.9
Persistente moderada	15/54 (28)	21/57 (37)	0.3
Persistente grave	23/54 (42)	12/57 (21)	0.01

*Los valores corresponden al número y porcentaje o a medias, medianas o rangos en las variables continuas. Las variables dicotómicas están expresadas como número y porcentaje.*La información clínica de los pacientes con asma de riesgo vital se obtuvo en 60 pacientes. En los enfermos de asma sin riesgo vital se obtuvo para 88 pacientes, mientras que la información sobre los factores de riesgo de enfermedades respiratorias se obtuvieron sólo de 48 pacientes con asma sin riesgo vital.

[‡]UCI: Unidad de cuidados intensivos; [§]AINES: analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 5. Caracterización de las crisis de riesgo vital en los pacientes con asma de riesgo vital (n = 60).

Característica	
Tipo de crisis	
Aparición gradual	45 (75)
Aparición súbita	15 (25)
Factor desencadenante	
Infección de vías respiratorias	47 (78)
Cambio brusco de temperatura	7 (12)
Exposición a diferentes alérgenos	5 (8.3)
Pobre adherencia al tratamiento	5 (8.3)
Intolerancia a AINES* (n = 59)	13 (22)
Evolución	
Días de evolución de la crisis mediana (valor mínimo y máximo)	13.3 (1-60)
Requirieron VMNI [‡]	14 (23)
VMNI exitosa n (%) [*]	6 (10)
Requirieron VMI [§]	47 (78)
Días en VMI media (± DE)	5.9 ± 7.4
Días de estancia en UCI [¶] media (± DE)	9.6 ± 7.8
Complicaciones	
Neumonía	8 (13.3)
Neumotórax	4 (6.7)
Miopatía por esteroides	2 (3.3)
Muerte	2 (3.3)

*AINES: Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; [‡]VMNI: Ventilación mecánica no invasiva; [§]VMI: Ventilación mecánica invasiva; ^{||}DE: Desviación estándar; [¶]UCI: Unidad de cuidados intensivos. Denominador 60 pacientes con asma de riesgo vital.

Tabla 6. Comparación de los valores gasométricos entre los pacientes con asma con y sin riesgo vital.

Gasometría	Casos de ARV*	Casos de ASV†	Valor de p
	Media (± DE) [§]	Media (± DE)	
pH	7.32 (± .09)	7.42 (± 0.04)	< 0.0001
PaCO ₂	39.1 (±11.5)	29.8 (± 6.2)	< 0.0001
PaO ₂	63.2 (± 7.6)	57.9 (± 18.7)	0.3
Flujo de O ₂ al ingreso	4 (± 1LPM) [¶]	1 ± (± 0.4 LPM)	< 0.0001
Saturación	83.6 (± 11.4)	87.9 (± 6.4)	0.03
HCO ₃	19.4 (± 3.5)	19.9 (± 3.2)	0.5
Ex base	-4.8 (± 3.7)	-3.4 (± 3.5)	0.2

*ARV: Casos de asma con riesgo vital; †Casos de asma sin riesgo vital; §DM: Desviación estándar; ¶LPM: Litros por minuto.

DISCUSIÓN

Las principales aportaciones derivadas de nuestro estudio son:

- En los pacientes con ARV son significativamente más frecuentes las exposiciones a tabaco, alcohol, aves, perros y alfombras dentro del dormitorio en comparación con los controles de ORL, siendo ésta última la más importante. Estos mismos factores de riesgo se asocian a asma leve, pero en menor magnitud.
- En los pacientes con ARV el 22% refirieron utilización previa de AINES.
- En pacientes con asma con RV sólo el 53% refirió el uso de esteroides inhalados.
- En nuestra serie el 10% de los pacientes con ARV recibió tratamiento ventilatorio exitoso de manera no invasiva.
- La complicación más frecuente en pacientes con ARV fue la neumonía asociada a ventilador (13.3%).

El factor de riesgo más importante de ARV que encontramos en nuestro estudio fue el estar expuesto a alfombras en el dormitorio (RM = 15.2 [IC 95% 2.6-89], p = 0.003), la cual difiere de la magnitud del riesgo encontrada por Jaakkola y asociados, quienes describieron una razón de momios de RM=4.6, (IC95% 1.1-19.4).⁷

Estas diferencias pueden ser explicadas por el diseño de cada uno de los estudios, el nuestro fue un estudio retrospectivo de casos y controles de base hospitalaria, el de Jaakkola fue un estudio de casos y controles de base poblacional, prospectivo y de casos incidentes. Nuestro estudio sobrestima la asociación, debido a la que la población incluida en nuestro estudio es de base hospitalaria.

No obstante, las diferencias como el incremento en el riesgo de ARV asociado a la exposición de alfombras en

estos pacientes pueden ser explicadas principalmente por los ácaros, que son fuente de partículas que dañan a las personas expuestas; como ya se ha descrito en poblaciones infantiles y en estudios muy rigurosos en su diseño.^{8,9} Otros factores desencadenantes de ARV identificados en nuestro estudio, y que han sido reportados por otros investigadores son el uso de alcohol¹⁰ y de tabaco.¹¹

En pacientes con asma expuestos al humo de tabaco, se han observado alteraciones inmunológicas que son desencadenantes de exacerbaciones.¹¹ En nuestro estudio no se observaron interacciones significativas entre la exposición a tabaco y alcohol y el riesgo de ARV, las cuales han sido observadas en otras enfermedades respiratorias como cáncer pulmonar¹² y tuberculosis.^{13,14}

En nuestra serie los pacientes que presentan asma con riesgo vital mostraron una exposición a aves tres veces mayor que los controles de ORL; sin embargo, los resultados de los estudios que relacionan la exposición a aves y ARV no son concluyentes, y se requieren de estudios prospectivos que puedan explicar esta asociación.¹⁵

Los factores desencadenantes de la crisis asmática más frecuentemente reportados en los pacientes con ARV fue la infección de vías respiratorias, cambios bruscos de temperatura ambiental, alérgenos, pobre adherencia al tratamiento y la ingesta de AINES.

En nuestro estudio se observó una elevada prevalencia de uso de AINES como desencadenante de ARV del 22%, incluso cuando esta cifra es mayor a la observada en otras series. Un estudio encontró una prevalencia similar (21%) cuando se determinó mediante asma inducida por aspirina en comparación con asma autorreferida.¹⁶ Otros investigadores han encontrado que la aspirina se asocia a ARV, incluso cuando se obtiene mediante un cuestionario hecho al paciente;¹⁷ de igual forma se encontró que el asma

inducida por aspirina se asocia a mortalidad por asma de riesgo fatal.¹⁸

Desde el punto de vista clínico es importante señalar que de los pacientes con ARV que acudieron al INER sólo 53% reportó haber recibido previamente esteroides inhalados. El porcentaje es aún menor en un estudio de base poblacional realizado en España, en el cual sólo el 30% de los pacientes con ARV utilizaban esteroides inhalados.¹⁹ Nuestros datos son consistentes con los descritos por estos y otros autores, y ponen de manifiesto el impacto de un tratamiento inadecuado en el descontrol de la enfermedad.

En nuestro estudio 6/60 pacientes (10%) de los pacientes con ARV no requirieron ningún apoyo ventilatorio, o bien se les maneja con apoyo ventilatorio no invasivo. Nuestro estudio muestra evidencia de que el empleo de ventilación no invasiva durante la exacerbación es adecuado aun en pacientes con crisis asmática grave; lo que a su vez brinda evidencia científica para las guías de práctica clínica que sostienen lo adecuado de este tratamiento.²⁰

La complicación más frecuente que encontramos fue la neumonía asociada al ventilador, hasta en el 13.3% de los pacientes, y estuvo presente en las dos mujeres que fallecieron. Esta complicación también se ha descrito por otros grupos de investigación, como la principal en este tipo de pacientes.

Nuestro estudio tiene limitaciones inherentes al diseño de los estudios de casos y controles retrospectivos. Las exposiciones y la enfermedad son evaluadas al mismo tiempo, y desconocemos si las exposiciones fueron previas o posteriores a la enfermedad.

Adicionalmente, el cuestionario utilizado para investigar las exposiciones, aunque validado, no nos permitió conocer la intensidad de la exposición. Al menos teóricamente, podría contribuir a favor o en contra en la estimación del riesgo para dicha exposición.

Una limitación de nuestro estudio también es la naturaleza de la población estudiada, que fue de base hospitalaria y no de base poblacional ni comunitaria, lo que permite explicar la mayor magnitud de las razones de momios observadas en nuestro estudio. Es posible que al INER acuda población más expuesta que la población general.

En conclusión, los pacientes con ARV tienen factores de riesgo y factores desencadenantes de la exacerbación que pueden ser prevenidos. Es necesario incrementar el manejo de los pacientes con ARV acorde a los lineamientos de GINA, ya que se ha observado que seguir estos lineamientos se asocia a una disminución de la morbilidad y mortalidad por asma.²⁰

REFERENCIAS

1. Plaza V, Rodrigo GJ. *Asma aguda*. Barcelona: Ergon 2007:107-113.
2. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, et al. *Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6 years follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical for a near-fatal attack of asthma*. Am Rev Respir Dis 1992;146:76-81.
3. Plaza V, Serrano J, Picado C, et al. *Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma*. Eur Respir J 2002;19:846-852.
4. 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.
5. The Global Initiative for Asthma (GINA). Updated December 2011. Access date: July 09, 2012. Available from: <http://ginasthma.org>.
6. Pérez-Padilla R, Pérez-Guzmán C, Báez-Saldaña R, Torres-Cruz A. *Cooking with biomass stoves and tuberculosis: a case control study*. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:441-447.
7. Jaakkola JJ, Ieromnimon A, Jaakkola MS. *Interior surface materials and asthma in adults: a population-based incident case-control study*. Am J Epidemiol 2006;164:742-749.
8. Carrard A, Pichler C. *House dust mite allergy*. Ther Umsch 2012;69:249-252.
9. Chen YC, Tsai CH, Lee YL. *Early-life indoor environmental exposures increase the risk of childhood asthma*. Int J Hyg Environ Health 2011;215: 19-25.
10. Ayres JG. *Alcohol-induced bronchial asthma*. J Allergy Clin Immunol 1997;6:860.
11. Jang AS, Park JS, Lee JH, et al. *The impact of smoking on clinical and therapeutic effects in asthmatics*. J Korean Med Sci 2009;24:209-214.
12. Tse LA, Yu IT, Wang XR, Qiu H, Au JS. *Synergistic effect between alcohol consumption and familial susceptibility on lung cancer risk among Chinese men*. PLoS One 2012;7:40647.
13. Rao VG, Gopi PG, Bhat J, Yadav R, Selvakumar N, Wares DF. *Selected risk factors associated with pulmonary tuberculosis among Saharia tribe of Madhya Pradesh, central India*. Eur J Public Health 2012;22:271-273.
14. Ladefoged K, Rendal T, Skifte T, Andresson M, Søborg B, Koch A. *Risk factors for tuberculosis in Greenland: case-control study*. Int J Tuberc Lung Dis 2011;15:44-49.
15. Gorman J, Cook A, Ferguson C, van Buynder P, Fenwick S, Weinstein P. *Pet birds and risks of respiratory disease in Australia: a review*. Aus N Z J Public Health 2009;33:167-172.
16. Jenkins C, Costello J, Hodge L. *Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice*. BMJ 2004;328:434.
17. Yoshimine F, Hasegawa T, Suzuki E, et al. *Contribution of aspirin-intolerant asthma to near fatal asthma based*

- on a questionnaire survey in Niigata Prefecture, Japan.* Respirology 2005;10:477-484.
18. Matsuse H, Shimoda T, Matsuo N, et al. *Aspirin-induced asthma as a risk factor for asthma mortality.* J Asthma 1997;34:413-417.
 19. Morell F, Genover T, Muñoz X, García-Aymerich J, Ferrer J, Cruz MJ. *Rate and characteristics of asthma exacerbations: the ASMAB I study.* Arch Bronconeumol 2008;44:303-311.
 20. Rodríguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchis J. *Management according to the Global Initiative for Asthma guidelines of patients with near-fatal asthma reduces morbidity and mortality.* Arch Bronconeumol 2008;44:192-196.

✉ **Correspondencia:**

Dra. en C. Ma. Cecilia García-Sancho Figueroa,
Departamento de Investigación en Epidemiología
y Ciencias Sociales en Salud. Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI.
México, D.F., 14080
Teléfono: 54-87-17-00, extensión: 5238,
fax: 56-65-46-23
Correo electrónico: cegarsan@netscape.net

*Este estudio no fue financiado por la industria
químico-farmacéutica. Los autores declaran no tener
conflictos de interés.*

www.medigraphic.org.mx