

Tasa y características de las agudizaciones asmáticas (ASMAB I)

Ferran Morell^a, Teresa Genover^b, Xavier Muñoz^a, Judith García-Aymerich^c, Jaume Ferrer^a y María-Jesús Cruz^a

^aServei de Pneumologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. CIBERES CB 06/036. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

^bDepartament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Centre d'Assistència Primària Sant Rafael. Barcelona. España.

^cUnitat d'Investigació Respiratòria i Ambiental. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). CIBER 06/030. Barcelona. España.

OBJETIVO: El presente estudio examina la incidencia y las características clínicas de los episodios de agudización asmática (AA) atendidos en los servicios de urgencias (SU) de la ciudad de Barcelona (estudio ASMAB-I).

PACIENTES Y MÉTODOS: Se estudiaron los episodios de AA atendidos en los SU hospitalarios y en el SU domiciliario (061) durante 129 días, correspondientes a una población mayor de 14 años de 1.203.598 habitantes.

RESULTADOS: Se identificaron 831 episodios de AA, de los que 523 fueron atendidos en 3 hospitales universitarios, 113 en 2 hospitales de segundo nivel y otros 195 (de los que 20 se remitieron a hospitales) en los SU domiciliarios. La frecuentación media fue de 6,4 episodios/día, con una incidencia de AA de 0,53/105 habitantes/día (intervalo de confianza del 95%, 0,46-0,56) y de 8,2/105 pacientes asmáticos (intervalo de confianza del 95%, 6,89-8,41). De los 276 episodios atendidos de lunes a jueves en los servicios de los hospitales universitarios, 66 pacientes (24%) reconocieron un inicio agudo y 14 (5%) un inicio súbito. Únicamente 85 pacientes (31%) tomaban de modo regular corticoides inhalados y sólo 33 (12%) añadieron corticoides orales en las 12 h previas a su llegada a urgencias. Un 16% de los episodios se calificaron de graves y un 3% de casi fatales. Un total de 82 pacientes (30%) fueron finalmente hospitalizados; ingresaron el 12% de las AA leves, el 39% de las AA moderadas, el 62% de las AA graves y el 100% de las casi fatales. El índice de comorbilidad de Charlson fue mayor en los pacientes hospitalizados ($p < 0,001$). En los 28 readmitidos (10%), al darles el alta previa se les habían prescrito menos antibióticos ($p < 0,001$) y bromuro de ipratropio ($p < 0,0001$).

CONCLUSIONES: La tasa de AA establecida puede ser un indicador útil del grado de control del asma y servir para confirmar futuros aumentos de AA permanentes o puntuales. El inicio rápido (agudo o súbito) es frecuente. Muchos pacientes no reciben un tratamiento adecuado antes de la hospitalización. La agudización grave es frecuente en nuestro medio. El ingreso está relacionado con la gravedad y la comorbilidad. Los readmitidos han recibido al alta menos antibióticos y bromuro de ipratropio.

Palabras clave: Agudizaciones asmáticas. Agudización grave del asma. Readmisiones por asma. Ingresos por asma y comorbilidad. Servicios de urgencias. Hospitalización por asma. Epidemiología del asma.

Estudio financiado en parte por la Fundació Catalana de Pneumologia (FUCAP), por el CIBERES CB 06/036 y CIBERESP CB 06/030, Instituto de Salud Carlos III, Madrid y por una beca de la IDIAP Jordi Gol.

Correspondencia: Dr. F. Morell.
Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: fmorell@vhebron.net

Recibido: 18-6-2007; aceptado para su publicación: 12-12-2007.

Rate and Characteristics of Asthma Exacerbations: The ASMAB I Study

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine the incidence and clinical characteristics of asthma exacerbations seen by emergency services in Barcelona, Spain (the ASMAB-I study).

PATIENTS AND METHODS: The emergency services considered in the study served a population of 1 203 598 inhabitants aged over 14 years. Episodes treated in hospital emergency departments and by emergency services called to patients' homes over a period of 129 days were included in the study.

RESULTS: In total, 831 episodes of exacerbation were identified; 523 were seen in 3 university hospitals, 113 in secondary hospitals, and 195 by emergency services at the patient's home. Twenty of the patients seen at home were subsequently taken to hospital. The mean frequency was 6.4 episodes per day, corresponding to a daily incidence of 0.53 exacerbations per 100 000 inhabitants (95% confidence interval, 0.46-0.56 exacerbations/100 000 inhabitants) and 8.2 per 100 000 asthmatic patients (95% confidence interval, 6.89-8.41 exacerbations/100 000 asthmatic patients). Of the 276 episodes treated between Monday and Thursday in university hospitals, 66 patients (24%) reported acute onset and 14 (5%) sudden onset. Only 85 patients (31%) regularly used inhaled corticosteroids and only 33 (12%) added oral corticosteroids in the 12 hours prior to consulting emergency services. In 16% of cases the episode was classified as severe and in 3% near fatal. Eighty-two patients (30%) were ultimately admitted to hospital: 12% of mild exacerbations, 39% of moderate exacerbations, 62% of severe episodes, and 100% of near-fatal episodes. The Charlson comorbidity index was higher in patients admitted to hospital ($P < .001$). In the 28 patients readmitted to hospital (10%), antibiotics ($P < .001$) and ipratropium bromide ($P < .0001$) had been prescribed less often at the time of discharge after the first hospital admission.

CONCLUSIONS: The rate of asthma exacerbation established in this study may be a useful indicator of the degree of control of the disease and may serve as a reference to confirm future short-term or lasting increases in asthma exacerbation. Rapid onset (acute or sudden) is common and many patients are not receiving appropriate treatment prior to hospital admission. Severe exacerbation is common in our practice setting. Hospital admission is related to severity and comorbidity. Patients who are readmitted to hospital had less often received antibiotic treatment and ipratropium bromide when discharged previously.

Key words: Asthma exacerbation. Severe asthma exacerbation. Readmission. Comorbidity. Emergency services. Hospital admission. Epidemiology.

Introducción

El asma bronquial es una enfermedad frecuente¹, cuya prevalencia en los países industrializados llega al 10-13% de la población². En los últimos 10 años, en los países del oeste de Europa la prevalencia se ha doblado y, además, un 27% de la población asmática ha necesitado atención por alguna agudización en el año anterior². Esta última circunstancia puede deberse a que el control clínico de la población asmática es deficiente en Europa³, al igual que en EE.UU.⁴. Las agudizaciones asmáticas (AA) pueden ser un epifenómeno de este mal control^{5,6} o bien obedecer a la actuación de uno o varios desencadenantes⁷, como pueden ser los virus o los alérgenos⁸.

Conocer la tasa de AA en una población asmática determinada puede servir de indicador de un tratamiento de base deficiente y posible mal control clínico de los pacientes, y también como confirmación de la eventual actuación de un agente ambiental desencadenante. Para conocer todas las AA que se producen en una población concreta se precisa una enorme colaboración tanto de los pacientes como de sus médicos, lo que en la práctica hace inviable su estudio continuado. Más sencillo es el estudio de las AA que se atienden en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) y en el servicio de urgencias domiciliario (SUD) de una zona determinada.

La experiencia de las epidemias de asma por soja relacionadas con la descarga de grano de soja en el puerto de Barcelona^{9,10}, en las que la tasa de frecuentación a los SUH sirvió de base para descubrir un aumento de AA en la ciudad en algunos días concretos, nos ha inducido a profundizar en el cálculo de la incidencia de las agudizaciones, añadiendo además, en el presente estudio, las AA atendidas por el SUD. Por otro lado, con el fin de determinar las características clínicas de estas AA para poder actuar en el futuro sobre las deficiencias comprobadas, como segundo objetivo del trabajo se estudiaron, entre otros, varios factores clínicos: las características de los pacientes al inicio de las AA, el tratamiento de base que seguían y el que realizaban en los servicios de urgencia (SU), así como determinar si habían intensificado la medicación tras comenzar la agudización, tal como recomiendan las normativas internacionales¹¹. Se sabe que una prescripción inadecuada o un mal cumplimiento del tratamiento pueden conducir a una agudización grave del asma e incluso a la muerte en algunos pacientes¹². Finalmente se calificó la gravedad de los episodios y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Así pues, nos propusimos en este trabajo estudiar la tasa de AA atendidas en los SU como eventual marcador del control clínico de los pacientes y determinar las características de los pacientes que se presentan con un episodio de AA.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Éste es un estudio prospectivo diseñado para identificar todos los episodios de AA ocurridos en pacientes mayores de 14 años de edad y atendidos en los SUH y el SUD de un área determinada de nuestra ciudad. El primer objetivo del estudio fue calcular la incidencia de los episodios de AA ocurridos

diariamente en los pacientes asmáticos de una determinada zona poblacional, así como la incidencia referida al total de la población del área estudiada. El segundo objetivo consistió en describir las características clínicas de los episodios de AA atendidos en los SU de los hospitales terciarios, mediante la revisión de las historias clínicas de cada episodio atendido en urgencias y una entrevista final con el paciente.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Instituto de Investigación de nuestro hospital, con número de registro: PR(AG)27/2005.

Identificación de las agudizaciones asmáticas

Se identificaron todos los episodios de AA ocurridos en pacientes mayores de 14 años atendidos en los SUH públicos y en el SUD de un área geográfica que ocupa tres cuartas partes de la ciudad de Barcelona, desde el 1 de noviembre de 2001 hasta el 9 de marzo de 2002, es decir, en un período total de 129 días. Si durante dicho período un determinado paciente volvía a presentar una AA, se contabilizaba como un nuevo episodio. Se revisaron todas las historias clínicas de urgencias y se identificaron todas las urgencias asmáticas atendidas en los hospitales del área estudiada (3 hospitales terciarios y 2 de segundo nivel), que se habían codificado con alguno de los siguientes diagnósticos: asma bronquial, broncospasmo, hiperreactividad bronquial, bronquitis asmática, bronquitis espástica, sibilancias, estado asmático, crisis asmática, ataque agudo o grave de asma y/o agudización grave del asma. La confirmación del diagnóstico de AA para cada paciente fue realizada con la historia clínica de urgencias por 2 de los autores (T.G. y F.M.) siguiendo los criterios clínicos propuestos por la Global Initiative for Asthma (GINA)¹³: historia de episodios de dificultad respiratoria, sibilancias y/u opresión torácica, y variabilidad de los síntomas; la historia clínica familiar de asma y/o de enfermedad atópica contribuyeron a establecer el diagnóstico¹³.

De los 276 episodios atendidos en los hospitales terciarios de lunes a jueves (tiempo programado para poder recoger los resultados durante el fin de semana) con diagnóstico confirmado tras la revisión de la historia clínica del SU, el diagnóstico pudo reafirmarse en 128 (tras una entrevista personal en 103 y por contacto telefónico en 25). En los 113 episodios atendidos en los hospitales secundarios, las AA fueron identificadas por uno de los autores del estudio basándose en la revisión de la historia clínica de urgencias.

Al mismo tiempo, se identificaron todos los episodios de AA atendidas por el SUD en el área poblacional estudiada. El diagnóstico de AA se estableció según el criterio del especialista del SUD que había acudido al domicilio del paciente. Los episodios visitados en primer lugar por el SUD y más tarde remitidos a uno de los hospitales de referencia se contabilizaron una sola vez. Se revisaron también los certificados de defunción expedidos por el servicio funerario del hospital, así como las autopsias judiciales practicadas durante este período. En cualquier caso, los pacientes a quienes se practicó la autopsia debían haber sido atendidos en algún momento en los SU y, por consiguiente, se contabilizaron una sola vez.

Población de riesgo

Según el censo de la ciudad de Barcelona¹⁴, hay un total de 449.210 habitantes en el área poblacional del Hospital Universitario Vall d'Hebron; 285.188 en la del Hospital del Mar, y 625.604 en la del Hospital Clínic y los 2 hospitales de segundo nivel (Hospital del Sagrat Cor y Hospital de Barcelona), lo que corresponde en conjunto a una población total de 1.360.002 habitantes. La población menor de 14 años representa el 11,5% (156.404 niños); por lo tanto, la población mayor de 14 años de referencia en este estudio se cifra en

1.203.598 individuos. El porcentaje de pacientes asmáticos en una población de 20 a 44 años de Barcelona se estimó en el 6,5%¹⁵, lo que, extrapolado al total de la población mayor de 14 años, representa un total de 78.233 pacientes.

Características clínicas y farmacológicas de las agudizaciones asmáticas graves atendidas en los hospitales terciarios

En esta parte del estudio únicamente se incluyó a los pacientes atendidos en los 3 hospitales terciarios. Con el fin de disponer de más tiempo durante el fin de semana para llevar a cabo la recogida de datos, sólo se registraron los casos atendidos de lunes a jueves. Por consiguiente, se analizaron 68 días en esta parte del estudio. Los datos se anotaron en unas hojas protocolizadas donde constaban: historia clínica de los pacientes, que incluía el día y el lugar de empeoramiento de la enfermedad¹⁶; si el inicio de la agudización fue agudo, esto es, instaurado en menos de 3 h, o súbito, es decir, instaurado en menos de 30 min¹⁷ (diferenciamos estas 2 formas de crisis, correspondientes a las consideradas de instauración rápida, porque en el asma epidémica por inhalación de polvo de soja producida de 1981 a 1988 en Barcelona la instauración fue súbita en muchos casos); tratamiento de base que seguían los pacientes¹⁸, y medicación tomada en las 12 h previas a su llegada a urgencias¹⁹. La gravedad de las AA se determinó siguiendo los criterios adoptados por el informe de la GINA de 2002²⁰; en caso de no coincidir todos los parámetros, el grado de gravedad del episodio se clasificó de acuerdo con el parámetro que correspondía al mayor grado de gravedad. El episodio se consideró casi fatal o de riesgo vital cuando se daba al menos una de las siguientes circunstancias: *a*) parada respiratoria; *b*) necesidad de ventilación asistida, o *c*) presión arterial de anhídrido carbónico mayor de 50 mmHg¹⁷. Se anotó el número de pacientes que ingresaron, considerándose ingresados aquellos que permanecían más de 24 h en el hospital. El índice de comorbilidad de Charlson se calculó en cada uno de los grados de gravedad²¹.

Entrevista después del alta hospitalaria

Quince días después de que los pacientes ingresados en los 3 hospitales terciarios hubieran recibido el alta hospitalaria, se les telefoneó con la finalidad de valorar el cumplimiento del tratamiento recibido y se les citó para confirmar los datos clínicos previos a su llegada a los SUH y valorar el estado clínico tras el alta.

Readmisiones en los servicios de urgencias hospitalarios en los 15 días posteriores al alta

En la sucesiva revisión de las hojas de urgencias y en la entrevista tras el alta, se identificó el número de readmisiones a los SUH que se habían producido durante los 15 días siguientes al alta hospitalaria.

Inmunoglobulina E específica para soja y concentraciones atmosféricas de antígeno de soja

Para poder comparar con los estudios previos de frecuentación de los pacientes con AA a los SUH durante las épocas de epidemias de asma en nuestra ciudad, se decidió estudiar las concentraciones ambientales de soja y la inmunoglobulina E (IgE) específica en suero. La IgE específica en suero se determinó por la técnica RAST (radioalergosorbent test)⁹. Un captador de aire situado junto al puerto permitió registrar a diario las concentraciones atmosféricas de antígenos de soja que quedaban retenidos en el filtro de papel. La técnica de dosificaciones es la que hemos descrito previamente¹⁰.

Episodios de agudización asmática identificados durante 2002

Con el fin de determinar si la incidencia de pacientes que consultaron a los SU por AA durante los meses estudiados era representativa de la incidencia total anual de casos, se identificaron, siguiendo el mismo método de revisión de hojas de urgencias, todos los episodios de AA atendidas en los SUH y en el SUD, así como el número de pacientes fallecidos durante 2002.

Análisis estadístico

La tasa de urgencias asmáticas se calculó con la siguiente fórmula: tasa = número de episodios $\times 10^5$ /número de habitantes \times número de días. El número de episodios correspondía a los pacientes atendidos en los SUH (de los hospitales terciarios y secundarios), en el SUD, o los resultados finales de las autopsias (teniendo en cuenta que los pacientes fallecidos deberían haber sido atendidos previamente por los SU). La población de riesgo fue la población total mayor de 14 años perteneciente al área poblacional de los hospitales: 1.203.598 individuos. La población asmática representó el 6,5%: 78.233 pacientes.

Los intervalos de confianza de la tasa se calcularon asumiendo una distribución normal de la tasa, mediante la siguiente fórmula: intervalo de confianza = tasa $\pm Z_{\alpha/2}$ SE, donde SE = tasa/ $\sqrt{\text{casos}}$.

Los resultados de las características de los episodios y los pacientes se expresan como media \pm desviación estándar o mediana (percentiles 25-75) para las variables continuas de acuerdo con la distribución de valores, o como número (porcentaje) para las variables categóricas. La comparación entre grupos se realizó con la prueba de la *t* de Student o el test de ANOVA para las variables cuantitativas de distribución normal; el test de Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas de distribución no normal, o la prueba de la χ^2 para las variables cualitativas. El análisis estadístico se efectuó con el programa Stata, versión 7.0 (StataCorp, 2002, College Station, TX, EE.UU.).

Resultados

Tasa de agudizaciones asmáticas atendidas en los servicios de urgencias de la ciudad (fig. 1)

En los SU de los 3 hospitales terciarios se identificaron 1.013 historias clínicas con alguno de los diagnósticos establecidos. La revisión de los datos confirmó el diagnóstico de asma bronquial en un total de 523 episodios (51%): 276 en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, 141 en el Hospital del Mar y 106 en el Hospital Clínic. En los 2 hospitales de segundo nivel (dentro del área del Hospital Clínic) se registraron 113 episodios. Las agudizaciones identificadas en el SUD fueron en total 214, de las que 20 (10%) se remitieron al hospital.

La incidencia diaria de AA atendidas (fig. 1) fue de 0,53/100.000 habitantes (intervalo de confianza del 95%, 0,46-0,56) o de 8,2/100.000 pacientes asmáticos (intervalo de confianza del 95%, 6,89-8,41). La incidencia fue 3 veces mayor en los SUH (0,42/100.000 población) que en el SUD (0,12/100.000 población).

En la figura 2 se muestra el número de AA por meses durante el año 2002. La tasa media es de 6,3 AA/día, muy similar a los 6,4 AA/día registrados durante los 129 días de nuestro estudio.

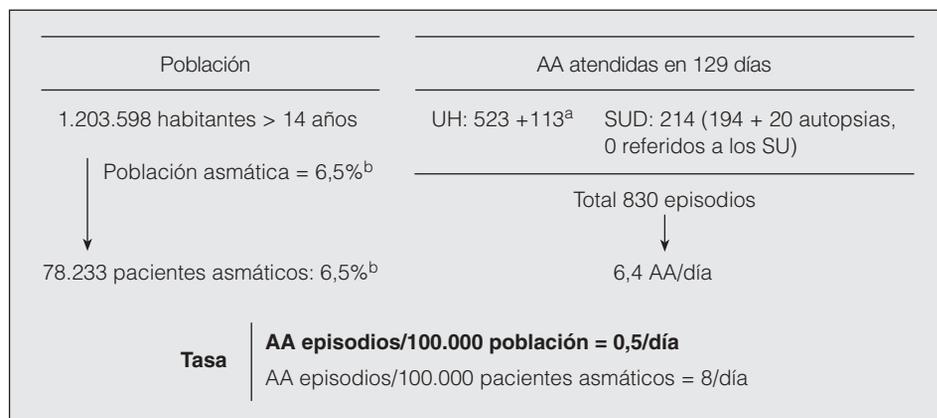


Fig. 1. Tasa diaria de agudizaciones asmáticas (AA) atendidas en los servicios de urgencias. SU: servicio de urgencias; SUD: SU domiciliario; SUH: SU hospitalario. ^aHospitales secundarios. ^bDatos obtenidos por el Grupo Español de Estudio Europeo del Asma¹⁵.

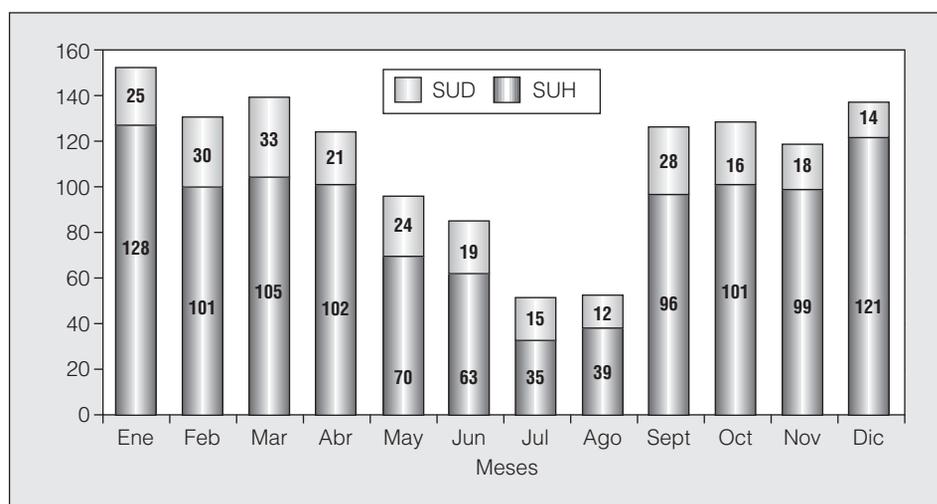


Fig. 2. Tasa de agudizaciones asmáticas (AA) atendidas durante el año 2002. El número total de AA durante los 365 días de 2002 fue de 2.305, es decir, 6,3 AA/día —4,7 AA/día en los servicios de urgencia hospitalarios (SUH) y 1,6 AA/día en el servicio de urgencias domiciliario (SUD)—. La media diaria de enero a abril fue de 7,9 AA/día; entre mayo y agosto, de 3,9 AA/día, y desde septiembre hasta diciembre, de 7,4 AA/día.

Características clínicas y tratamiento antes y después de la admisión en los servicios de urgencias hospitalarios

Se revisaron las historias clínicas de 276 episodios identificados en los hospitales terciarios de lunes a jueves. Además, después del alta hospitalaria se realizó una entrevista personal a 103 pacientes y se estableció contacto telefónico con 25. En la tabla I se muestran sus principales características, entre las que destaca el predominio de mujeres (71%), quienes también fueron mayoría en las AA consideradas moderadas, graves o casi fatales. Por el contrario, los pacientes que presentaron una AA de grado leve fueron mayoritariamente varones ($p < 0,001$) y jóvenes ($p < 0,001$). Refirieron un inicio agudo de la AA 66 pacientes (24%), de los que 55 (83%) lo presentaron en el domicilio, 8 (12%) en el lugar de trabajo y 3 (2%) en el exterior, es decir, en la calle (fig. 3). Catorce pacientes (5%) refirieron un inicio brusco del episodio, que tuvo lugar en el domicilio en 3 casos, en el puesto de trabajo en 6 y en la calle en 5. En los 206 restantes (75%) el inicio fue lento, y no pudieron precisar el comienzo. La AA se consideró grave en 43 pacientes (16%) y casi fatal en 9 (3%); estos pacientes acudieron más rápidamente a los SU que aquellos con episodios leves ($p = 0,01$). El 54% del total de pacientes acudió a los SUH más de 24 h después del inicio de los síntomas, con porcentajes similares en los

distintos grados de gravedad. El índice de comorbilidad de Charlson fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en los episodios graves (media $0,26 \pm 0,98$) y en los casi fatales (media $0,56 \pm 1$). La presión arterial a la lle-

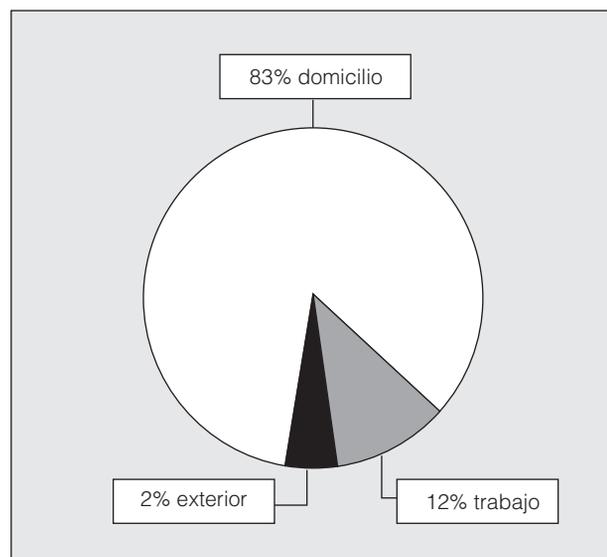


Fig. 3. Lugar del inicio agudo de los síntomas (n = 66).

TABLA I
Características clínicas de los 276 episodios de agudización asmática bronquial identificados en los servicios de urgencias de los hospitales terciarios, por sexo, edad y gravedad

	Total casos (n = 276) ^a	Sexo		p	Edad (años)		p	Grado de gravedad			p	
		Varones (n = 78)	Mujeres (n = 195)		< 45 (n = 119)	≥ 45 (n = 104)		Leve (n = 101)	Moderado (n = 112)	Grave (n = 43)		Casi fatal (n = 9)
Edad media (años)	46 ± 20	42 ± 15	48 ± 21	0,026	—	—	0,101	39 ± 18	49 ± 19	54 ± 18	54 ± 23	<0,001
Sexo: varones	78 (29%)	—	—		38 (32%)	23 (23%)		39 (39%)	22 (20%)	13 (30%)	1 (11%)	0,017
Hábito tabáquico												
No	92 (40%)	19 (30%)	72 (44%)	0,009	27 (27%)	50 (57%)	<0,001	25 (30%)	41 (44%)	21 (62%)	2 (25%)	0,009
Exfumador	30 (13%)	15 (23%)	15 (9%)		15 (15%)	12 (14%)		8 (10%)	15 (16%)	5 (15%)	1 (13%)	
Fumador	107 (47%) ^b	30 (47%)	75 (46%)		58 (58%)	26 (30%)		51 (61%)	38 (40%)	8 (24%)	6 (64%)	
IMC medio (kg/m ²)	27,7 ± 7,5	25,9 ± 5,0	28,4 ± 8,2	0,130	25,3 ± 8,8	29,9 ± 5,1	0,002	24,1 ± 4,9	27,9 ± 5,3	33,8 ± 12,1	28,7 ± 2,8	<0,001
Índice de comorbilidad de Charlson	0,08 ± 0,47	0,09 ± 0,69	0,07 ± 0,34	0,446	0,06 ± 0,56	0,10 ± 0,36	0,032	0,02 ± 0,20	0,03 ± 0,16	0,26 ± 0,98	0,56 ± 1,01	<0,001
Gravedad del episodio												
Leve	101 (38%)	39 (52%)	62 (33%)	0,017	57 (49%)	22 (22%)	<0,001	—	—	—	—	
Moderado	112 (42%)	22 (29%)	87 (47%)		45 (39%)	52 (51%)		—	—	—	—	
Grave	43 (16%)	13 (17%)	30 (16%)		12 (10%)	25 (25%)		—	—	—	—	
Casi fatal/riesgo vital	9 (3%)	1 (1%)	8 (4%)		2 (2%)	3 (3%)		—	—	—	—	
Intervalo entre inicio y llegada al SUH (h)												
< 1	13 (5%)	5 (6%)	8 (4%)	0,728	9 (8%)	3 (3%)	0,217	4 (4%)	3 (3%)	5 (12%)	1 (11%)	0,010
1-4	11 (4%)	4 (5%)	7 (4%)		7 (6%)	4 (4%)		1 (1%)	7 (6%)	2 (5%)	1 (11%)	
4-8	14 (5%)	4 (5%)	10 (5%)		8 (7%)	5 (5%)		9 (9%)	2 (2%)	1 (2%)	2 (22%)	
8-24	29 (10%)	11 (14%)	18 (9%)		14 (12%)	7 (7%)		14 (14%)	12 (11%)	1 (2%)	1 (11%)	
> 24	148 (54%)	39 (50%)	107 (55%)		51 (43%)	60 (58%)		46 (46%)	65 (58%)	26 (60%)	4 (44%)	
Desconocido	61 (22%)	15 (19%)	45 (23%)		30 (25%)	25 (24%)		27 (27%)	23 (21%)	8 (19%)	0 (0%)	
Lugar de inicio												
Domicilio	55 (20%)	13 (17%)	42 (22%)	0,610	31 (26%)	24 (23%)	0,705	19 (19%)	26 (23%)	7 (16%)	1 (11%)	0,453
Tirabajo	6 (2%)	3 (4%)	3 (2%)		4 (4%)	2 (2%)		2 (2%)	2 (2%)	2 (5%)	0 (0%)	
Calle	1 (0%)	0 (0%)	1 (1%)		0 (0%)	1 (1%)		0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Otros	5 (2%)	1 (1%)	4 (2%)		2 (2%)	3 (3%)		0 (0%)	5 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Desconocido	209 (76%)	61 (78%)	145 (74%)		82 (69%)	74 (71%)		80 (79%)	78 (70%)	34 (79%)	8 (89%)	

Valores expresados como media ± desviación estándar o número de pacientes (porcentaje).
 IMC: índice de masa corporal; SUH: servicios de urgencias hospitalarios.
^aDatos no hallados o no calculables por falta de información en la hoja de urgencias: edad en 43 casos, sexo en 3, hábito tabáquico en 47, IMC en 178, hora de llegada al SUH en 6 y grado de gravedad en 11. ^b70 (31%) fumadores habituales y 37 (16%) fumadores ocasionales.

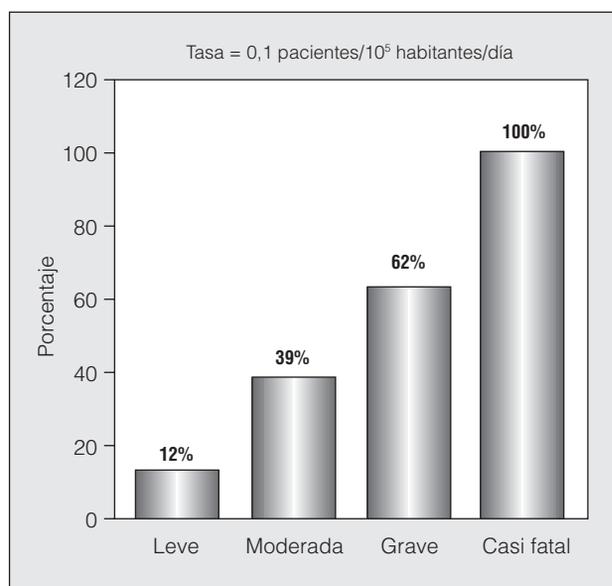


Fig. 4. Pacientes hospitalizados (n = 82; 30%) según la gravedad del asma.

gada a urgencias, después de excluir a los pacientes con hipertensión conocida y aquéllos con presión sistólica mayor de 140 mmHg o diastólica mayor de 90 mmHg, fue de 123/75 mmHg (rango: 49-90/88-140). Setenta pacientes (31%) declararon ser fumadores habituales.

La tasa de hospitalización, teniendo en cuenta los 636 episodios que se atendieron en el SUD durante los 129 días, fue de 0,1/día/10⁵ habitantes. Los porcentajes de hospitalización se correlacionaron con la gravedad (fig. 4). Dos pacientes ingresaron en el servicio de cuidados intensivos. El índice de comorbilidad de Charlson fue de 0,23 (puntuación 23) entre los pacientes hospitalizados y de 0,08 (puntuación 15) entre los pacientes no hospitalizados (p < 0,001). Entre los factores de comorbilidad identificados en los pacientes hospitalizados figuran los siguientes: diabetes (n = 6), enfermedad cerebrovascular (n = 2), enfermedad vascular periférica (n = 2), insuficiencia cardíaca congestiva (n = 2) e infarto de miocardio, cáncer y sida (un paciente cada uno).

El tratamiento farmacológico previo y tras el alta hospitalaria de los SUH se muestra en la tabla II. Destaca la baja tasa de pacientes tratados regularmente con corticoides inhalados (31%) y que únicamente un 12% añadió corticoides orales en las 12 h previas al ingreso.

La entrevista realizada a los pacientes después del alta hospitalaria sirvió para reafirmar tanto el diagnóstico como el tratamiento instituido al alta e identificar las recaídas (tabla II).

Readmisiones en los servicios de urgencias hospitalarios en los 15 días posteriores al alta

De los 276 (10%) episodios, hubo 28 recaídas, que ocurrieron en 23 pacientes (una paciente con un IMC de 64 kg/m² recayó 3 veces y otro paciente 2), por lo que el número total de pacientes atendidos fue de 253. Las características de los pacientes que presentaron recaída fueron las siguientes: edad de 63 años (rango: 22-89), 19 (72%) mujeres, IMC de 29 kg/m² (rango: 15-64) e índice de Charlson de 0,07 (puntuación 2; sólo 2 pacientes tuvieron historia de infarto de miocardio). En cuanto a la gravedad de los episodios, 4 fueron leves, 14 moderados, 6 graves y 4 casi fatales. El tratamiento que recibieron al alta tanto los pacientes que recayeron como los que no recayeron se muestra en la tabla II; la única diferencia significativa fue una menor prescripción de bromuro de ipratropio y antibióticos en los primeros (p < 0,0001 y p < 0,001, respectivamente). La presión arterial media en 85 de los 103 pacientes entrevistados tras el alta, una vez excluidos aquéllos con una presión máxima de 140 mmHg y/o mínima de 90 mmHg, fue de 112/71 mmHg (rango: 90-130/64-95).

Concentraciones de inmunoglobulina E específica en suero y valores atmosféricos de antígeno de soja

Únicamente 9 pacientes (8%) presentaron concentraciones de IgE superiores al punto de corte. La concentración atmosférica media de antígeno de soja fue de 37 U/m³, sin que se registraran picos por encima de 160 U/m³ ningún día.

TABLA II
Tratamiento farmacológico antes de la admisión (n = 276) y después del alta hospitalaria (n = 181)

Tratamiento farmacológico	Antes de la admisión		Después del alta	
	Habitual	Administrado 12 h antes	Sin recaídas (n = 153)	Recaídas (n = 28)
Agonistas β ₂ inhalados	232 (84%)	164 (59%)	130 (84%)	28 (100%)
Corticoides inhalados	85 (31%)	0	123 (80%)	28 (100%)
Bromuro de ipratropio	30 (11%)	5 (2%)	80 (52%)	1 (4%) ^a
Antileucotrienos	19 (7%)	4 (1%)	11 (7%)	3 (11%)
Antihistamínicos	13 (5%)	0	3 (2%)	0
Teofilina	17 (6%)	0	14 (9%)	2 (7%)
Corticoides orales	10 (4%)	33 (12%)	88 (57%)	14 (50%)
Corticoides por vía intravenosa	0	0	0	0
Antibióticos	0	0	52 (34%)	2 (7%) ^b
Agonistas β ₂ por vía subcutánea o intravenosa	0	0	0	0
Sin tratamiento	23 (8%)	0	0	0

^ap < 0,0001. ^bp < 0,001.

Episodios de agudización asmática identificados durante 2002

Como ya hemos referido (fig. 2), la cifra promedio de AA por día fue de 6,3, valor muy similar a la de 6,4/día registrado durante los 129 días del presente estudio.

Discusión

El número de AA que requirieron asistencia fue de 0,5 episodios/10⁵ habitantes/día. Éste es el primer estudio dirigido a establecer la tasa de pacientes asmáticos atendidos en los SUH y el SUD de una ciudad. La media de 6,4 AA/día durante los 129 días del estudio es representativa, al ser muy similar a la cifra promedio de 6,3 AA/día identificada durante todo el año. El conocimiento de esta tasa podrá utilizarse en estudios posteriores como una medida del grado de control de la población asmática y de la calidad asistencial de nuestra ciudad, ya que un mejor control clínico permite disminuir el número de AA²² y, en consecuencia, la necesidad de acudir al hospital²³. En 1998-1999 la media diaria de AA atendidas exclusivamente en los SUH fue de 4,2/día (para 1.245.060 habitantes)¹⁰. Dado que en Europa el número de pacientes asmáticos se ha duplicado en los últimos 10 años¹ y que hoy día en Barcelona las concentraciones atmosféricas de antígeno de soja son las mismas que en 1989, cuando no había epidemias (es decir, muy bajas), puede darse por sentado que en la actualidad la población asmática de nuestra ciudad está mejor controlada que en 1989. Además, el conocimiento de la tasa de AA puede ayudar a sospechar la acción de algún agente desencadenante, como, por ejemplo, antígeno de soja, esporas de hongos o cualquier otro agente que eventualmente pueda precipitar episodios de asma.

Alrededor de un 20% del total de AA fueron atendidas por el SUD. Esta cuantificación permitió una estimación más real de las AA. Además, dado que un alto porcentaje de las muertes por asma ocurren fuera de los SUH²⁴, para establecer la tasa de mortalidad es preciso disponer no sólo de esta información de la atención domiciliaria, sino también revisar las autopsias llevadas a cabo en la ciudad.

Únicamente un 31% de los pacientes tomaba corticoides inhalados (CI), porcentaje inferior al 50% documentado por nuestro grupo en pacientes controlados en asistencia primaria de nuestra área²⁵. Es bien conocido que los CI poseen una gran efectividad para controlar el asma, disminuir la tasa tanto de AA²⁶ como de hospitalizaciones²³ por asma y, más concretamente, evitar episodios asmáticos de riesgo vital²⁷ y muertes por asma²⁸. Además, el médico investigador anotaba la toma de CI sólo si constaba en la historia clínica y/o el paciente lo manifestaba, lo que probablemente impide poder afirmar que los pacientes se administraban el fármaco de forma regular. Si a esto añadimos la deficiente técnica de administración, que en nuestro país se ha comprobado en el 19 y el 30% de los casos, respectivamente²⁹, puede calificarse de alarmante el grado de infratratamiento de los pacientes que se presentan con un cuadro de AA. Esta baja utilización de los CI está bien docu-

mentada en la literatura médica y constituye una de las causas más importantes de AA^{22,26}. Por otro lado, también se han descrito un tratamiento preventivo inapropiado y un mal cumplimiento de éste en un 31 y un 21% de los niños atendidos en el hospital, respectivamente³⁰. Esta situación supone además un enorme gasto económico, en especial si los pacientes finalmente son hospitalizados³¹.

Asimismo, sólo un 30% de los pacientes con un episodio de asma casi fatal tomaban CI, porcentaje inferior al 57% encontrado en un estudio multicéntrico realizado en nuestro país partiendo de la misma definición de episodio casi fatal¹⁷. En Francia se describió que un 47% tomaba CI, aunque el criterio de asma casi fatal era menos restrictivo¹⁸.

Si bien el uso temprano de corticoides orales reduce las admisiones en el hospital³², únicamente un 12% de los pacientes los había tomado en las 12 h previas a su admisión en los SU, a pesar de que en un 54% la AA se había iniciado 24 h antes de que acudieran a urgencias (tabla I). Por lo que se refiere a los pacientes con asma casi fatal, tan sólo un 29% había añadido esta medicación. En el estudio realizado en nuestro país por Plaza et al¹⁷ el porcentaje fue aún menor.

En nuestro estudio hubo un mayor porcentaje de mujeres (71%), hecho ya constatado en otros estudios^{33,34}. También se comprobó un predominio muy significativo de mujeres (8:1) en los episodios de asma casi fatal, lo que difiere de los resultados del estudio de pacientes con asma casi fatal efectuado en nuestro país¹⁷ y de los hallazgos de otros trabajos^{18,35}, donde que el porcentaje de mujeres resultó ligeramente superior al de varones.

Igualmente es digno de resaltar el alto porcentaje de pacientes que eran fumadores habituales, un 31%, cifra comparable con los resultados de Salmeron et al¹⁸ en Francia. En el mismo año, el porcentaje de fumadores entre los pacientes asmáticos atendidos en los centros de asistencia primaria de nuestra área fue del 17%²⁵. Hay que puntualizar que la proporción de fumadores entre los pacientes con episodios graves (24%) fue menor que entre los pacientes con episodios moderados (40%) o leves (61%). Por lo tanto, aun teniendo en cuenta que los pacientes con episodios leves eran más jóvenes y que entre ellos había más fumadores, parece que el hábito tabáquico no desempeña un papel importante a la hora de desencadenar AA graves. Por el contrario, entre los pacientes con episodios casi fatales el porcentaje de fumadores era mayor (64%) que entre aquéllos con episodios graves de la misma edad.

Por lo que se refiere a la gravedad de los episodios, el 37% fueron leves, el 41% moderados, el 16% graves y un 3% casi fatales. Estos porcentajes, basados en criterios de clasificación similares pero no idénticos a los del ya referido estudio de Salmeron et al¹⁸ (p. ej., el estudio francés no tuvo en cuenta los valores de la gasometría), difieren de los hallados por estos autores (un 26% de episodios leves o moderados, un 49% graves y un 26% casi fatales). Las diferencias pueden deberse, entre otros factores, a las diferencias existentes entre los sistemas de atención primaria de ambos países. Es posible que en el sistema francés las AA leves y moderadas

se resuelvan más frecuentemente en los centros de asistencia primaria. También es muy probable que nuestro uso de la clasificación de la GINA fuera más restrictivo en la categorización de los episodios de agudización grave. En una revisión de los pocos estudios realizados, McFadden³⁶, después de afirmar que la incidencia y la prevalencia de los episodios graves son desconocidas, refiere un 21% de AA graves y un 5,1% casi fatales, porcentajes similares a los obtenidos en nuestro estudio.

En relación con el IMC, los pacientes con agudización leve que acudieron a los SUH eran significativamente más jóvenes y, por consiguiente, su IMC era en general normal. Con el aumento de la gravedad del episodio, los pacientes eran de mayor edad y su IMC significativamente más alto. El porcentaje de IMC más elevado se encontró en pacientes con AA grave ($p < 0,0001$), como se ha descrito en otras publicaciones^{37,38}. La tasa de hospitalización (un 30% de los pacientes atendidos en los SU) fue de 0,1/día/10⁵ habitantes, cifra inferior a la de 0,8/día/10⁵ estimada en los hospitales de Chicago³⁹ y distinta también de la tasa de los hospitales franceses, donde se hospitalizó al 54%¹⁸. Hay que tener en cuenta que en nuestro estudio se consideró que un paciente estaba ingresado cuando permanecía en el hospital más de 24 h, lo que explica en parte por qué ingresó un 12% de los pacientes con AA leve. Como cabía esperar, el 100% de los pacientes que acudieron a los SU con un ataque de asma de riesgo vital y más de la mitad de los que acudieron con episodios graves fueron hospitalizados, datos que avalan el criterio aplicado en la clasificación de la gravedad de la AA.

El índice de comorbilidad de Charlson²¹ fue significativamente mayor en los pacientes con episodios de AA graves o casi fatales, circunstancia que a buen seguro favoreció su hospitalización. Por lo tanto, en los estudios de hospitalización de las AA también deben tenerse en cuenta las enfermedades acompañantes que presentan los pacientes asmáticos, hecho que hasta la fecha no se había referenciado.

En cuanto a las readmisiones en los SUH en los 15 días posteriores al alta hospitalaria, el 10% registrado es menor que el mencionado en otros estudios (12-16%)⁴⁰. El tratamiento con CI y corticoides orales que recibieron estos pacientes cuando se les dio el alta fue similar al de los demás pacientes, como también comprobaron Emerman et al⁴¹, si bien se les prescribieron menos bromuro de ipratropio y antibióticos (tabla II), dato que, por lo que se refiere al ipratropio, no hemos hallado descrito en la literatura médica. En relación con los antibióticos, el estudio TELICAST⁴² ha descrito recientemente los efectos beneficiosos de la telitromicina en las AA.

Por otro lado, el presente estudio confirma la efectividad de las medidas preventivas adoptadas en la descarga de grano de soja, ya que las concentraciones séricas de anticuerpos específicos se hallaban elevadas sólo en el 8% de los pacientes, porcentaje algo superior al 4,6% hallado en las AA que acudían en los años ochenta a urgencias en un día no epidémico⁹. Asimismo, la concentración atmosférica media de antígeno de soja fue de 37 U/m³, es decir, muy baja, y sin picos que superasen los 160 U/m³ ningún día.

En conclusión, se ha estimado por primera vez la tasa de AA. Se ha comprobado que en alrededor de una cuarta parte el inicio era agudo y en un 5% súbito, que un 16% de los episodios eran graves y un 3% de riesgo vital. Se ha demostrado asimismo una alarmante tasa de infratratamiento. Igualmente se ha observado que los pacientes con asma grave son más obesos y que la tasa de hospitalización está directamente relacionada con la gravedad de la agudización. En la hospitalización de los pacientes influye la presencia de comorbilidades. Por otro lado, las concentraciones atmosféricas de soja son bajas, lo que confirma la efectividad de las medidas preventivas adoptadas en las descargas. Deberán realizarse otros estudios para dilucidar la utilidad de las medidas repetidas de la tasa de AA como reflejo del grado de control del asma en una población determinada.

Agradecimientos

Los autores quieren dar las gracias a Dolores Untoria, enfermera de la Unidad de Investigación en Neumología, por su indispensable ayuda en las pruebas realizadas a los pacientes entrevistados. Al Dr. Milla, jefe de Urgencias del Hospital Clínic; a la Dra. Torre, del Hospital del Mar, y al Dr. José María Casanellas, del Hospital Universitario Vall d'Hebron; al Dr. Josep Lluís Aliaga, del Hospital de Barcelona, y a la Dra. Olga Parra, del Hospital del Sagrat Cor, por facilitar la revisión de los datos de los servicios de urgencias. A los Dres. Josep Arimany y Jordi Medallo, por facilitar los datos de las autopsias judiciales. Al Dr. Fernando García, por facilitar los datos del Servicio de Urgencias Domiciliarias (061). A Maite Valdeolivas y Rosa Llòria, por su ayuda en la preparación del manuscrito, y a Celine Cavallo por la ayuda con la preparación de una versión anterior del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks and use asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1996;9:687-95.
2. Asthma Burden. European lung white book. Huddersfield: European Respiratory Society Journals; 2003. p. 16-25.
3. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16:802-7.
4. Adams RS, Fuhlbrigge A, Guilbert T. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the Asthma in America National Population Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:58-64.
5. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:544-8.
6. Rees J. Asthma control in adults. *BMJ*. 2006;332:767-71.
7. Lemanske RF, Busse WW. Asthma: factors underlying inception, exacerbation, and disease progression. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:S456-61.
8. Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses and asthma exacerbations. *Proc Am Thor Soc*. 2004;1:99-104.
9. Sunyer J, Antó JM, Rodrigo MJ, Morell F. Case-control study of serum immunoglobulin-E antibodies reactive with soybean in epidemic asthma. *Lancet*. 1989;1:179-81.
10. Antó JM, Sunyer J, Reed CE, Sabria J, Martínez F, Morell F, et al. Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *N Engl J Med*. 1993;329:1760-3.
11. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop report. NHI publication 1995, N.º 02-3659. Update of Executive Committee Report in 2002. p.136. Disponible en: www.ginasthma.com
12. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al, and Victorian Asthma Mortality Study Group. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:12-8.

13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop report. p. 68. Disponible en: www.ginasthma.com
14. Departament d'Estadística. Ajuntament de Barcelona. Disponible en: www.bcn.es/estadistica/
15. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del asma. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:487-92.
16. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest*. 2004;125:1081-102.
17. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J, High Risk Asthma Research Group. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2002;19:846-52.
18. 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;358:629-35.
19. Barr RG, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Sudden-onset asthma exacerbations: clinical features response to therapy, and 2-week follow-up. *Eur Respir J*. 2000;15:266-73.
20. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop report. p. 134. Disponible en: www.ginasthma.com
21. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245-51.
22. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. *Thorax*. 2006;61:722-8.
23. Blair L, Suissa S, Boivin JE. First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax*. 1998;53:1025-9.
24. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med*. 1994;330:1329-34.
25. Morell F, Genover T, Reyes L, Benaque E, Roger A, Ferrer J. La población de asmáticos ambulatorios y su control tras adaptar el tratamiento a las recomendaciones internacionales (ASMACAP I). *Arch Bronconeumol*. 2007;43:29-35.
26. O'Bryne PM. Pharmacologic interventions to reduce the risk of asthma exacerbations. *Proc Am Thorax Soc*. 2004;1:105-8.
27. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockroft D, Habbick B, Horwitz RL, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA*. 1992;268:3462-4.
28. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:332-6.
29. Haro M, Lazaro C, Martin C, Andicoberry MJ, Martínez MD. Utilidades de la enseñanza del manejo del cartucho presurizado y el sistema Turbuhaler® en los pacientes hospitalizados. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:306-10.
30. Ordoñez GA, Phelan PD, Olinsky A, Roberston CF. Preventable factors in hospital admissions for asthma. *Arch Dis Child*. 1998;78:143-7.
31. Van Ganse E, Laforest L, Pietri G, Boissel JP, Gormand F, Ben-Joseph R, et al. Persistent asthma: disease control, resource utilisation and direct cost. *Eur Respir J*. 2002;20:260-7.
32. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*. 2003(4). Oxford: Update software.
33. McFadden ER Jr, Elsanadi N, Dixon L, Takacs M, Deal EC, Boyd KK, et al. Protocol therapy for acute asthma: therapeutic benefits and cost savings. *Am J Med*. 1995;99:651-61.
34. Singh AK, Cydulka RK, Stahmer SA, Woodruff PG, Camargo CA Jr. Sex differences among adults presenting to the emergency department with acute asthma. Multicenter Asthma Research Collaboration Investigators. *Arch Intern Med*. 1999;159:1237-43.
35. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest*. 2002;121:1407-13.
36. McFadden ER Jr. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:740-59.
37. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:470-7.
38. Shaheen SO. Obesity and asthma: cause for concern? *Clin Exp Allergy* 1999;29:291-3.
39. Lenhardt R, Malone A, Grant EN, Weiss KB. Trends in Emergency Department Asthma Care in Metropolitan Chicago. *Chest*. 2003;124:1774-80.
40. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. (Cochrane Review). En: *Cochrane Library*. 2002(2). Oxford: Update software.
41. Emerman CL, Woodruff PG, Cydulka RK, Gibbs MA, Pollack CV Jr, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of relapse following treatment for acute asthma among adults presenting to the emergency department. MARC investigators. Multicenter Asthma Research Collaboration. *Chest*. 1999;115:919-27.
42. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrel DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:1589-600.