

ASMA CASI FATAL

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Néstor Molfino, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

INTRODUCCIÓN

El asma es un desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas asociado con hiperrespuesta, limitación reversible al flujo aéreo y síntomas respiratorios. Es la enfermedad crónica del pulmón más común, tanto en los países desarrollados como en los en vías de desarrollo. Existen evidencias que su prevalencia ha aumentado en los últimos 20 años. Todos los pacientes con asma están en riesgo de presentar exacerbaciones caracterizadas por un aumento progresivo en la dificultad respiratoria, tos, broncoespasmo o rigidez torácica, y por una disminución en el flujo espiratorio que puede ser cuantificada por medidas simples de la función pulmonar tales como el flujo pico espiratorio (PEFR) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁).

La primera descripción del asma fulminante se atribuye a Arateus di Cappadocia (81-131 aC.), habiendo reconocido Moisés Maimónides, más tarde, la naturaleza potencialmente fatal del asma en su *Tratado del asma*. Luego de estas primeras descripciones de ataques casi fatales o fatales de asma, Osler recogió algunas nociones fundamentales sobre la fisiopatología del asma grave y fatal. Hacia finales del siglo XIX estas hipótesis incluían: 1) la noción de que el asma se debe a un espasmo de los músculos bronquiales; 2) la posibilidad de que el ataque sea debido a hiperemia de la membrana mucosa bronquial (Traube), a turgencia vasomotora (Webber) y/o a edema hiperémico difuso (Clark); y 3) el concepto de que en muchos casos existía inflamación de los pequeños bronquiolos (Curschmann). En los individuos con asma estable estas hipótesis no fueron estudiadas hasta muy recientemente. Por lo tanto, el rol específico de los hallazgos fisiopatológicos propuestos en el asma fatal permaneció poco conocido. A pesar del desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas, y debido quizá a esta falta de conocimiento sobre la patogénesis del asma, la morbimortalidad por asma no ha disminuido como era de esperar.

La cuestión fundamental de cómo y por qué algunos pacientes mueren de asma ha ocupado un importante capítulo en la historia del estudio de esta patología. Una de las dificultades encontradas ha sido no sólo la fisiopatología compleja y parcialmente conocida de la enfermedad, sino la interacción variable de factores tales como la educación del paciente y del médico, las drogas utilizadas, las relaciones con el ambiente y el estado socioeconómico de la población afectada. El mejor conocimiento de los factores precedentes contribuirá a obtener un mejor pronóstico en los pacientes con asma grave.

ASMA SEVERA: DEFINICIONES

Se han utilizado múltiples términos para referirse a los pacientes asmáticos que presentan una enfermedad severa que es difícil de tratar. El National Institute of Health Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma ha caracterizado al asma severo, persistente, en pacientes no tratados, por la presencia de varios criterios: síntomas continuos (que frecuentemente ocurren de noche) que producen una limitación en la actividad física; exacerbaciones frecuentes; obstrucción persistente con un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) y o un flujo espiratorio pico (PEF) de menos del 50% de los valores predichos; y una variabilidad diurna del PEF mayor del 30%.

El asma severo, definido como una enfermedad que no responde al tratamiento corriente, incluyendo corticoides administrados por vía sistémica, es un subgrupo importante del asma y se

estima que el 5-10% de los pacientes está afectado por esta forma de enfermedad. El “asma dificultoso”, definido como el fenotipo de asmático caracterizado por una incapacidad de alcanzar el control a pesar de dosis máximas recomendadas de esteroides inhalados, constituye una gran proporción de pacientes con asma severo persistente. El término *brittle asthma* describe subgrupos de pacientes con asma severa, inestable, que presentan una amplia variación del PEF a pesar de altas dosis de esteroides inhalados.

El asma nocturna es la patente más común de inestabilidad del asma, y habitualmente se debe a un tratamiento subóptimo. Algunos pacientes inestables con asma pueden presentar un deterioro temprano en la mañana y una agravación adicional a la tarde. El asma premenstrual es una patente característica de inestabilidad que se caracteriza por un aumento de los síntomas y una disminución del PEF dos a cinco días antes del periodo menstrual, que mejora una vez que se inicia la menstruación.

El asma resistente a esteroides hace referencia a aquellos raros pacientes con asma crónica que no responden a la administración de altas dosis de corticoides (10 a 14 días de 20 mg o más de prednisona administrados dos veces por día). El asma dependiente de esteroides se define como el asma que puede ser controlado sólo con altas dosis de esteroides orales y que constituye un *continuum* con el asma resistente a esteroides.

Las exacerbaciones del asma se caracterizan por episodios agudos o subagudos de disnea, tos o broncoespasmo, o cualquier combinación de dichos síntomas. Las exacerbaciones se asocian con obstrucción de la vía aérea que puede ser documentada y cuantificada con mediciones del PEF o del FEV₁. Las mediciones objetivas de la obstrucción de la vía aérea se consideran más adecuadas para indicar la severidad de una exacerbación que la severidad de los síntomas. La intensidad de las exacerbaciones puede variar de leve a severa. En los pacientes que se atienden en los servicios de emergencia, la severidad de la obstrucción en términos del FEV₁ es, en promedio, del 30-35% del predicho.

El asma agudo severo describe el ataque grave de asma que pone al paciente en riesgo de desarrollar una insuficiencia respiratoria, condición referida como *status asmaticus*. El curso en el tiempo de la crisis asmática así como la severidad de la obstrucción de la vía aérea puede variar considerablemente.

Utilizando datos provenientes de la historia clínica, se puede clasificar a los pacientes con un riesgo aumentado de morir por asma en dos grupos distintos (Tabla 1). Un grupo está constituido por individuos que sufren un deterioro severo fulminante de la función de la vía aérea (*brittle asthma*); y el otro, por sujetos con crisis de asma de larga duración. Aunque en algunos asmáticos pueden superponerse las características de ambos grupos, se ha postulado que los ataques de asma casi fatal ocurren en estos individuos por dos mecanismos fisiopatológicos diferentes.

El mayor número de muertes por asma (80-85%) se produce en pacientes con asma severa y mal controlada que se deterioran gradualmente en días o semanas, los llamados de “comienzo lento-arribo tardío” o de tipo I. Es importante identificar estos pacientes utilizando un adecuado cuestionario y exámenes de función pulmonar, debido a que cuando este tipo de pacientes presentan síntomas, aun leves, pueden estar en gran riesgo de muerte. Una variación de esta patente es una historia de enfermedad inestable, que responde parcialmente al tratamiento, sobre el cual en algún momento se sobrepone un ataque mayor. En ambas situaciones, la falla respiratoria hipercápnica y la acidosis mixta progresan y el paciente puede sucumbir por asfixia. El examen patológico en estos casos muestra una obstrucción extensa de la vía aérea por moco denso y viscoso, una mezcla de

células epiteliales e inflamatorias, descamación epitelial, edema de la mucosa y una intensa infiltración eosinofílica de la subcúmosa.

Tabla 1.- Patentes de fallo respiratorio agudo potencial en el asma.

	Grupo I Asma agudo severo	Grupo II Asma agudo asfíctico
Sexo	Mujer>varón	Varón>mujer
Curso en el tiempo	Comienzo subagudo (días). “Lento comienzo-arribo tardío“	Deterioro agudo (horas o minutos)
Frecuencia	80-90%	10-20%
Patología	1.- Edema de la pared 2.- Hipertrofia de las glándulas mucosas 3.- Secreciones espesas, eosinofilia	1.- Bronquios más o menos limpios 2.- Broncoespasmo agudo 3.- Bronquitis neutrofílica, no eosinofílica 4.- Proliferación de glándulas mucosas
Respuesta al tratamiento	Lenta	Rápida
Prevención	Posible	(?)
Factor desencadenante	En general infecciones del tracto respiratorio superior	En general alérgenos respiratorios, ejercicios o estrés psíquico

En una pequeña proporción de pacientes, la muerte por asma puede ser súbita e inesperada (asma agudo asfíctico), sin antecedentes obvios de un deterioro prolongado del control del asma, conociéndose a este grupo como el de “comienzo brusco“ o tipo II. Estos casos siguen a la exposición a alérgenos o irritantes, estrés, inhalación de drogas ilícitas o el empleo de agentes antiinflamatorios no esteroides o β bloqueantes en pacientes susceptibles; la infección no es un factor desencadenante. Los individuos afectados desarrollan una falla respiratoria hipercápnica severa rápida, con una acidosis mixta metabólica y respiratoria, y sucumben por asfixia. Sin embargo, si se tratan en forma médica y con asistencia ventilatoria, estos pacientes muestran una mejoría rápida y total. El examen patológico en estos casos muestra una vía aérea sin taponos mucosos, y en la mayoría de los casos, una mayor proporción de neutrófilos que de eosinófilos infiltrando la submucosa.

En un estudio de pacientes asmáticos que sufrieron deterioro agudo severo y que requirieron asistencia ventilatoria, se confirmaron las características diferenciales de los dos grupos descriptos. Los hallazgos en los pacientes asmáticos que desarrollaron asfixia súbita fueron diferentes de los de los sujetos que sufrieron un agravamiento gradual, sugiriendo diferentes mecanismos fisiopatológicos causales. Las consideraciones precedentes avalan los estudios epidemiológicos que informan que si bien en numerosos casos las muertes por asma ocurren en sujetos que no concurren rápidamente al hospital, en algunos de ellos, la muerte es inevitable debido a la forma fulminante del deterioro del flujo aéreo.

FISIOPATOLOGÍA

Las exacerbaciones del asma pueden ser producidas por diferentes desencadenantes que inducen inflamación de la vía aérea o que provocan broncoespasmo agudo, o ambos. Los desencadenantes varían de persona a persona y de momento a momento. Los principales desencadenantes identificados clínicamente han sido alérgenos ambientales, pululantes aéreos, infecciones del aparato respiratorio, ejercicio, cambios climáticos, alimentos, aditivos, drogas y emociones extremas. Otros factores que pueden producir exacerbaciones son la rinitis, sinusitis

bacteriana, poliposis, reflujo gastroesofágico, menstruación y embarazo. El mecanismo de la limitación al flujo aéreo varía de acuerdo al estímulo.

El estrechamiento progresivo de la vía aérea debido a inflamación y o aumento del tono del músculo liso bronquiolar son los elementos fundamentales del ataque de asma, que conducen a un aumento de la resistencia al flujo aéreo, hiperinflación pulmonar y alteración de la relación ventilación/perfusión. Si no se corrige la obstrucción de la vía aérea, se produce una insuficiencia respiratoria como consecuencia de aumento del trabajo respiratorio, ineficiencia del intercambio gaseoso y agotamiento de los músculos respiratorios. Recientemente se ha destacado el rol de las alteraciones estructurales crónicas en la progresión del daño, lo que se ha denominado “remodelamiento de la vía aérea“. Este proceso depende de la activación de células específicas Th2 e involucra una gran variedad de células inflamatorias así como elementos tisulares estructurales. El rol preciso de cada una de estas células y mediadores no se ha definido totalmente.

En los últimos años se han producido dos avances significativos en el conocimiento de la fisiopatología del ataque de asma grave: 1) se ha determinado que la asfixia es el factor contribuyente predominante de la muerte por asma; y 2) es mucho mejor conocido el mecanismo por el cual se desarrolla la limitación al flujo aéreo y conduce a la asfixia.

Siempre se consideró que la asfixia y/o las arritmias cardíacas eran los eventos fisiopatológicos mayores relacionados con la muerte por asma. Debido a que la mayoría de las muertes continúan ocurriendo fuera del hospital y muchas son precedidas por un deterioro rápido y severo, los datos que examinan los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la muerte por asma son escasos. Sin embargo, los estudios que evalúan pacientes que sufren episodios de asma casi fatal pueden servir como inferencia para asumir que los mecanismos fisiopatológicos predominantes hallados en el asma casi fatal son similares a aquellos que se producen en pacientes que mueren por asma. Aunque esta metodología presenta limitaciones mayores, ha brindado datos fisiológicos y bioquímicos que pueden considerarse fundamentales para entender la fisiopatología de la muerte por asma. Molino y colaboradores estudiaron 10 pacientes que llegaron al hospital en paro respiratorio o en quienes éste se desarrolló dentro de los 20 minutos que siguieron a la admisión. Estos pacientes tenían características similares a aquellos descritos anteriormente en pacientes con alto riesgo de morir por asma, incluyendo una larga historia de enfermedad en pacientes jóvenes o de edad media, ataques graves u hospitalizaciones previas, retardo en obtener atención médica, y comienzo súbito o progresión rápida de la crisis. Ellos también exhibieron marcada hipercapnia ($\text{PaCO}_2 = 97,1 \pm 31,1$ mm Hg) y acidosis ($\text{pH} = 7,01 \pm 0,11$) antes del inicio de la ventilación mecánica. Además, cuatro pacientes presentaron hipokalemia a la admisión con un valor de $3,4 \pm 0,3$ mEq/l. A pesar de la acidosis respiratoria severa, ningún paciente presentó arritmias cardíacas de gravedad durante la resucitación o durante la hospitalización. Aunque un paciente presentó una fibrilación auricular y otro una bradicardia sinusal relativa, ambas arritmias revirtieron a ritmo sinusal luego del inicio de la ventilación con oxígeno, demostrando la naturaleza secundaria de tales disturbios. El efecto de la hipoxemia sobre las arritmias cardíacas fue descrito en perros por Collins y colaboradores, quienes demostraron que las mismas podrían ser inducidas por bajas dosis de isoprenalina en presencia de hipoxemia. A pesar de ello, considerando los estudios experimentales y en humanos, se puede establecer que la hipoxemia moderada no parece aumentar el riesgo de desarrollo de disturbios del ritmo cardíaco, aunque la misma debe ser tratada para prevenir el desarrollo de una forma severa y una posible evolución fatal.

Es importante reconocer que los pacientes examinados en el estudio del autor podrían no ser representativos de los pacientes que mueren por asma. Sin embargo, dada la severidad de los

datos clínicos y bioquímicos a la admisión, los sujetos ciertamente se encontraban en riesgo potencial de desarrollar un ataque fatal, y probablemente hayan sobrevivido debido a que fueron tratados adecuadamente en el hospital. Por tanto, los mismos seguramente representaban un subgrupo de pacientes con alto riesgo de morir por asma y, en consecuencia, los datos pueden extrapolarse al asma fatal.

La limitación severa al flujo aéreo *per se* es la causa de la muerte en la mayoría de los casos de asma. La obstrucción fulminante de la vía aérea puede ocurrir en el asma agudo debido a la combinación de una labilidad de la vía aérea, la obstrucción severa o parcialmente reversible preexistente, el estímulo aplicado y la capacidad del paciente de responder a las alteraciones en la geometría de la vía aérea. El acortamiento excesivo del músculo bronquial parece ser la causa de la descompensación brusca y de la muerte en ciertos casos de asma. Esto es probablemente así en pacientes que mueren por obstrucción severa y de instalación rápida, en los cuales no se detectan tapones mucosos ni edema submucoso en la vía aérea en el examen postmortem. Bai encontró un aumento en la respuesta máxima a los agonistas contráctiles tales como la histamina, estimulación eléctrica y acetilcolina en el músculo liso bronquial obtenido de pacientes que murieron de ataques de asma. Además, el autor descubrió una respuesta disminuida de relajación a los β_2 agonistas y a la teofilina en estos tejidos. No es claro en qué medida los cambios precedentes resultan de una modificación de la activación muscular, de la carga impuesta al músculo liso de la vía aérea o de la capacidad de acortamiento del mismo.

Por otra parte, los pacientes que sufren de asma casi fatal generalmente tienen las vías aéreas ocupadas por tapones mucosos. El mecanismo en estos casos sería un proceso inflamatorio excesivo en la submucosa y en la luz que determina un estrechamiento severo de la vía aérea cuando se asocia con una contracción muscular normal o excesiva. En este sentido, se ha comprobado que en pacientes con asma fatal los eosinófilos son más abundantes en el músculo de la vía aérea central que en los espacios intraepiteliales. En adición, se ha comprobado que los pacientes que mueren con crisis de menos de una hora de duración, tienen más neutrófilos en la submucosa y menos eosinófilos cuando se comparan con pacientes que mueren luego de crisis de más de 2,5 horas. Estos hallazgos brindan el soporte inmunohistológico para los distintos mecanismos involucrados en la obstrucción de la vía aérea en el asma casi fatal o fatal. Sea por un acortamiento del músculo liso o por la presencia de inflamación excesiva, la obstrucción severa conduce a alteraciones gasométricas importantes.

Varios autores han evaluado la magnitud de hipoxemia, hipercapnia y acidosis que puede tolerar el humano, y en casos de estar presentes, cuáles serían los efectos posibles de las drogas antiasmáticas, en particular los agonistas β_2 sobre la función cardíaca en esta particular circunstancia. Las arritmias cardíacas pueden ocurrir a pesar de una adecuada oxigenación debido a la cardiotoxicidad directa de las drogas o debido a la hipokalemia. La hipokalemia puede ser producida por el empleo de drogas antiasmáticas, y se puede asociar con debilidad muscular, pero la importancia de su rol en el asma grave no está clara. Se ha observado un aumento de la incidencia de muerte en asmáticos que utilizan soluciones nebulizadas conteniendo agonistas β_2 en el domicilio, sugiriendo que la muerte cardiovascular puede ocurrir en pacientes predisuestos tratados con estas drogas en ausencia de oxígeno suplementario.

La obstrucción severa de la vía aérea afecta la mecánica pulmonar, resultando en un aumento dramático en el trabajo respiratorio a medida que el paciente utiliza sus músculos accesorios para vencer la resistencia al flujo de aire. En el asma severo, no es infrecuente encontrar una presión transpulmonar mayor de 50 cm. H₂O. La expiración se hace activa más que pasiva con

flujos bajos y tiempos respiratorios progresivamente más largos. El paciente respira a volúmenes pulmonares progresivamente mayores para poder espirar el aire, resultando en el desarrollo de hiperinflación dinámica y atrapamiento aéreo.

La hiperinsuflación es un hallazgo constante en el asma agudo como resultado de una constante de tiempo prolongada del sistema respiratorio, lo cual se asocia con la producción de presión positiva alveolar al final de la espiración (PEEPi). La magnitud de la PEEPi y de la presión alveolar están directamente relacionadas con la ventilación minuto y la constante de tiempo mecánica del aparato respiratorio, e inversamente relacionadas con el tiempo espiratorio. Existe también una hiperinsuflación regional debido a la falta de homogeneidad en las constantes de tiempo de diversas regiones alveolares. Estos factores aumentan el riesgo de barotrauma y de deterioro hemodinámico y tienen importantes implicancias en relación con la técnica de asistencia respiratoria mecánica a implementar (ver más adelante).

La hiperinflación dinámica tiene efectos desfavorables significativos en la mecánica pulmonar. Primero, la hiperinflación dinámica desvía la respiración corriente hacia una zona menos complaciente de la curva presión volumen del sistema, generando un mayor trabajo respiratorio. Segundo, el aplanamiento del diafragma reduce la generación de fuerza debido a que la contracción del músculo es el resultado de un estiramiento desventajoso de la fibra. Tercero, la hiperinflación dinámica aumenta el espacio muerto, aumentando el volumen minuto requerido para mantener una adecuada ventilación. En definitiva, el asma aumenta los tres componentes de carga del sistema respiratorio, la resistencia, la elastancia y el volumen minuto. Finalmente, en el asma agudo severo, el flujo sanguíneo diafragmático también se reduce. Bajo estas condiciones de sobrecarga, en el caso de persistencia del ataque, los músculos ventilatorios no podrán sostener un adecuado volumen corriente y se producirá la insuficiencia respiratoria.

El asma agudo severo altera profundamente el estado y la función cardiovasculares. Durante la espiración forzada, el aumento en la presión intratorácica disminuye el retorno venoso y el llenado ventricular derecho, los cuales aumentan rápidamente en la próxima fase inspiratoria. El llenado ventricular derecho rápido en la inspiración, al desviar el septum interventricular hacia la izquierda, puede producir una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y un lleno incompleto. La gran presión intratorácica negativa generada durante la inspiración aumenta la poscarga ventricular izquierda y dificulta el vaciamiento sistólico. La presión en la arteria pulmonar también puede estar aumentada debido a la hiperinflación pulmonar, resultando en un aumento de la poscarga ventricular derecha. Estos eventos en el asma agudo severo pueden acentuar la reducción inspiratoria normal en el volumen de eyección ventricular izquierdo y en la presión sistólica, llevando a la aparición del pulso paradojal, caracterizado por una significativa reducción de la presión arterial sistólica en la inspiración. Una variación mayor de 12 mm Hg en la presión sistólica entre la inspiración y la espiración representa un signo de severidad en la crisis asmática. En los estadios avanzados, cuando se produce la fatiga de los músculos ventilatorios, el pulso paradojal puede disminuir o desaparecer cuando disminuye la fuerza de generación. Finalmente, si la presión que rodea al corazón continúa aumentando con la hiperinflación progresiva, se produce una compresión mecánica del corazón y de los vasos coronarios que puede asociarse con isquemia de miocardio y deterioro de la función cardíaca.

IDENTIFICACIÓN DE LOS ASMÁTICOS CON RIESGO DE MUERTE

Aunque la muerte por asma es relativamente rara, tanto en los pacientes ambulatorios como en los hospitalizados, y sólo el 5% de todos los asmáticos requieren hospitalización, todo

médico debe estar en condiciones de identificar a los pacientes que están en riesgo de morir por asma. El adecuado reconocimiento de estos pacientes, la admisión inmediata y la implementación de medidas terapéuticas relativamente simples pueden prevenir o revertir la insuficiencia respiratoria en la mayor parte de los casos.

El marcador epidemiológico más específico asociado con un aumento del riesgo de muerte por asma es la necesidad de hospitalización en el año que precede al evento fatal o casi fatal. Esto es particularmente cierto si las admisiones son recurrentes y si el sujeto ha requerido asistencia ventilatoria en alguna de ellas. A pesar de esto, sólo en el 36% de los casos fatales se encuentra una historia de admisiones recurrentes, y la asistencia ventilatoria sólo se usa en alrededor del 6% de tales casos. Por tanto, las características específicas de la enfermedad que ponen al paciente en riesgo de muerte aún no han sido definidas totalmente.

En la Tabla 2 se indican una serie de características conocidas que identifican a los pacientes con riesgo de muerte por asma. Aunque la ocurrencia previa de eventos graves y la necesidad de hospitalización dentro del último año tienen un valor predictivo positivo, existen enfermos que requieren múltiples drogas, tienen grandes variaciones en su función pulmonar y exhiben desórdenes psicológicos asociados, pero nunca experimentan un episodio de insuficiencia respiratoria.

Algunos factores pueden tener una relación casual o indirecta más que causal. En tal sentido se han incluido la asistencia frecuente a servicios de emergencia de individuos indigentes, factores tales como la edad y raza, que también pueden ser indicativos de problemas socioeconómicos más que de la gravedad de la enfermedad, etc. En tal sentido, en algunos países desarrollados se ha mostrado que el factor que más condiciona el lugar de tratamiento del ataque de asma es el tipo de cobertura médica del paciente. Por último, la calidad del aire respirado, tanto en el domicilio como en el medio habitual de vida, podría ser importante en la severidad del asma en pacientes con bajo nivel socioeconómico.

Se ha comprobado que la falta de un adecuado control del asma es un factor importante relacionado con la posibilidad de muerte. Es posible que un grupo significativo de individuos con mayor riesgo de asma fatal o casi fatal esté constituido por pacientes que no cumplen adecuadamente con la terapéutica convencional. Las razones de falta de continuidad con el tratamiento son numerosas, variando entre el estado socioeconómico hasta diversos perfiles de personalidad.

Tabla 2.- Factores demográficos y epidemiológicos hallados en sujetos que sufren ataques de asma casi fatal

Edad	Raza
Exacerbaciones previas fulminantes	Admisión al hospital en el último año
Manejo general inadecuado	Problemas psicológicos y sociales
Falta de acceso al sistema de cuidado médico	Polimorfismo de β_2 adrenorreceptores
Uso de altas dosis de agonistas β_2 inhalados	Uso de tranquilizantes mayores

Los individuos con asma y sus familiares pueden presentar una alta incidencia de desórdenes psicológicos (ataques de pánico), y también pueden tener un alto nivel de negación de la enfermedad, lo cual puede asociarse con un riesgo aumentado de asma fatal. Además, parece existir una marcada diferencia psicológica entre los pacientes con *brittle asthma* y aquellos con asma grave progresivo, los cuales aparentemente reciben diferentes niveles de soporte familiar. Los pacientes del grupo de *brittle asthma* parecen utilizar más automedicación y recibir menos soporte familiar

durante los ataques agudos. Esto podría estar relacionado con los informes recientes sobre la asociación entre la suspensión del uso de tranquilizantes mayores y la muerte por asma.

En los últimos años ha sido debatido el posible aumento en el riesgo de muerte por asma debido al empleo crónico de agonistas β_2 . Aunque existe evidencia que sugiere que los agonistas β_2 se deben utilizar a demanda más que regularmente, el mecanismo por el cual los mismos pueden deteriorar el estado asmático es especulativo. Muy probablemente, cuando el asma se agrava, la necesidad de aumentar la dosis de agonistas β_2 inhalados podría ser un marcador del asma descontrolado y, en forma indirecta, un marcador del riesgo de morir por asma. Si bien se ha comprobado una asociación entre el consumo de agonistas β_2 y el riesgo de muerte, esto podría no indicar una asociación causal sino ser un marcador de la severidad del asma. Sobre lo que existe consenso es que el subempleo de antiinflamatorios en el periodo que precede al ataque agudo severo agrava el pronóstico.

Por otra parte, se ha sugerido un riesgo real de muerte cardiovascular en asmáticos cuando se asocian agonistas β_2 en forma oral o nebulizados y teofilina, en ciertas poblaciones de asmáticos tratados en forma ambulatoria. Aunque la asociación del tratamiento del broncoespasmo con agonistas β_2 inhalados y muerte cardiovascular ha sido sugerida en numerosos estudios, la existencia de tal asociación durante el tratamiento del asma agudo en el Departamento de Emergencia es improbable.

Más recientemente, estudios farmacogenéticos han sugerido una asociación entre polimorfismo de los adrenorreceptores y la severidad del asma, así como con la respuesta a los agonistas inhalados. En síntesis, se admite que la sustitución del aminoácido ARG por GLY 16 es más prevalente en los asmáticos esteroideos dependientes y en aquellos con asma nocturno que en niños asmáticos y no asmáticos homocigotas para el ARG16, que responden mejor al salbutamol inhalado. La sustitución de GLN 27 por GLU se asocia con menos hiperreactividad bronquial y no se asocia con la respuesta a los broncodilatadores inhalados en niños. Debido a que en la patogénesis del asma están involucrados múltiples genes, es probable que múltiples mecanismos moleculares estén involucrados en la resistencia a los glucocorticoides. Se necesitan nuevos estudios que identifiquen las diferentes formas de resistencia para examinar el pronóstico o la respuesta terapéutica de estos diferentes subtipos de pacientes.

A partir de la evidencia existente, se pueden establecer una serie de conclusiones respecto del tratamiento del asma con agonistas inhalados y su relación con el asma casi fatal: 1) la mayoría de los pacientes que se presentan con asma casi fatal están subtratados con antiinflamatorios; 2) el control del asma se logra mejor con esteroideos inhalados; 3) los agonistas β_2 inhalados deben ser prescritos y utilizados inicialmente a demanda, y luego deben ser indicados sobre una base reglada para lograr el control del asma; 4) los agonistas β_2 inhalados son el mejor tratamiento en el asma agudo severo debido a su potente efecto broncodilatador; 5) la necesidad de utilizar agonistas β_2 en forma regular indica una falta de control del asma y un mayor riesgo de desarrollo de asma casi fatal; 6) existen evidencias de un efecto causal que implica a las soluciones nebulizadas sin oxígeno de estas drogas en la evolución fatal; y 7) el genotipo de algunos pacientes puede influenciar la severidad del asma y la respuesta al tratamiento.

La crisis de asma que compromete la vida es fácilmente reconocible. El paciente puede presentarse en paro respiratorio o, más frecuentemente, con una combinación de disnea severa, dificultad para hablar, uso de los músculos accesorios de la respiración, tórax silente en la auscultación, alteración del estado de conciencia y una PaCO_2 mayor de 50 mm Hg. Los signos y

síntomas que indican un ataque de asma potencial o inmediatamente crítico para la vida se indican en la Tabla 3. El reconocimiento de esta situación habitualmente es sencillo cuando el paciente o sus familiares relatan el antecedente de episodios similares. En estos casos, una admisión y un tratamiento rápidos pueden salvar la vida del paciente.

Tabla 3.- Reconocimiento de un ataque de asma casi fatal

Hallazgos que potencialmente comprometen la vida

Cualquiera de los siguientes indica un ataque de asma severo:

Actividad de los músculos accesorios de la respiración

Aumento de las sibilancias y dificultad respiratoria. Pacientes incapaces de completar una sentencia sin respirar o que no pueden levantarse de una silla o de la cama

Frecuencia respiratoria ≥ 25 respiraciones/minuto

Frecuencia cardíaca persistentemente > 110 latidos/minuto

Pico flujo espiratorio $\leq 50\%$ del predecible o bien ≤ 200 l/min.

Pulso paradójico ≥ 25 mm Hg.

Saturación arterial de oxígeno menor de 91%

Hallazgos que comprometen la vida en forma inminente

Cualquiera de los siguientes indica un ataque de asma muy severo:

Tórax silencioso a la auscultación

Cianosis

Bradycardia

Agotamiento, confusión o alteraciones de la conciencia

Desaparición del pulso paradójico

Se debe tener presente que las definiciones precedentes no reflejan los eventos vistos en la práctica. En efecto, menos de un cuarto de los pacientes que ingresan a una sala de emergencia con alguno de los parámetros descritos se encuentran lo suficientemente graves como para ser hospitalizados. En varios estudios, alrededor del 75% de estos pacientes mejoran dentro de las dos horas, independientemente de la presentación inicial. En forma pragmática, un episodio severo es aquel que pone en peligro la vida o que requiere un tiempo prolongado de terapéutica para resolverse. Una manera útil de establecer la distinción en forma relativamente rápida es incorporar la respuesta inmediata a los agonistas β_2 . Se ha sugerido que la severidad es mejor definida en términos de la evolución que en términos de la presentación inicial del paciente.

FACTORES PRECIPITANTES DEL ATAQUE CASI FATAL

Existen factores que pueden agravar el asma y que justifican la necesidad de reevaluaciones o cambios en el hábitat y en la medicación. Si alguno de estos factores persiste, puede originar un asma casi fatal. En la admisión a un Departamento de Emergencia, y a fin de prevenir subsecuentes episodios de asma casi fatal, es importante realizar un adecuado interrogatorio del paciente y o sus familiares, a fin de identificar, en lo posible, un factor causal predominante. Una duración prolongada del ataque y un tiempo progresivo de desarrollo de los síntomas pueden ser indicativos de la presencia de una inflamación de la vía aérea; mientras que el deterioro rápido sugiere un efecto predominante de contracción de la musculatura lisa de la vía aérea.

Arnold y colaboradores, evaluaron en forma prospectiva 261 episodios de asma agudo, y hallaron que el 46% había comenzado dentro de las 24 horas previas a la presentación, mientras que el 13% se produjo dentro de la hora del inicio de los síntomas. Este período puede variar dependiendo de una serie de factores, pero estos datos confirman claramente que existe un grupo de pacientes en los cuales el deterioro se puede producir en forma fulminante.

El asma que compromete la vida es más común en los jóvenes, a pesar de que puede ocurrir a cualquier edad y sin distribución por sexos. Aunque existen variaciones estacionales, este tipo de episodio puede ocurrir en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana. En algunas áreas geográficas, sin embargo, se ha informado que las muertes por asma son más comunes los fines de semana. Un hecho interesante que se ha observado es que la mortalidad podría estar en relación con la experiencia de los médicos que asisten a estos pacientes.

En la Tabla 4 se indican los factores que pueden desencadenar un episodio de asma casi fatal. En un estudio, algunos pacientes que desarrollaron asfixia súbita presentaron como factores precipitantes exposición masiva a alérgenos (3 de 10), o estrés emocional (4 de 10). En contraste, la mayoría de los pacientes (15 de 24) que requirieron ventilación mecánica luego de un deterioro gradual de su función respiratoria, tenían una infección como factor precipitante.

Tabla 4.- Factores precipitantes de episodios de asma casi fatal.

Alérgenos	Infecciones
Falta de adecuada evaluación o tratamiento	Polución aérea dentro o fuera del hogar
Cambios estacionales	Estrés emocional
Empleo de drogas	

La importancia de los alérgenos como factores desencadenantes de asma casi fatal o fatal ha sido destacada por muchos autores. La British Thoracic Society ha establecido que la muerte por asma es más frecuente en los pacientes atópicos que en los no atópicos.

Algunas drogas, tales como los β bloqueantes, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos pueden precipitar ataques de asma casi fatal. En el estudio de Picado y colaboradores, sobre 92 pacientes que requirieron ventilación mecánica debido al asma, la aspirina actuó como factor precipitante en el 8% de los casos.

Ciertos alimentos también pueden provocar casos raros de asma casi fatal y fatal en niños. Sampson y colaboradores identificaron seis niños que murieron por reacciones anafilácticas a alimentos y otros siete que requirieron intubación. De los 13, 12 tenían asma bien controlada. Las reacciones fueron provocadas por maní, nueces, huevos y leche, todos los cuales están contenidos en alimentos habituales. Los pacientes que murieron tuvieron síntomas 3 a 30 minutos desde la ingestión del alérgeno, pero sólo dos recibieron epinefrina en la primera hora. Todos los pacientes que sobrevivieron tuvieron síntomas dentro de los cinco minutos de la ingesta del alérgeno, y todos menos uno recibieron epinefrina dentro de los 30 minutos.

A pesar del mejor control del asma, el número de episodios de asma agudo casi fatal se ha incrementado en los últimos años en ciertas partes del mundo. Ello podría corresponder a cambios estacionales o a factores de contaminación ambiental.

Está controvertido el rol de la hiperreactividad de la vía aérea como determinante del riesgo de asma casi fatal o fatal. En un grupo de pacientes que sobrevivieron a un paro respiratorio, Molfino y colaboradores comprobaron un aumento en la respuesta de la vía aérea a la metacolina dentro de un rango descrito como muy severo ($PC_{20} < 0,1$ mg/ml cuando el paciente fue evaluado 8-16 semanas después del alta). Otros estudios difieren del precedente. Se admite que otros factores no definidos, distintos de la inflamación, también podrían ser determinantes de la hiperrespuesta bronquial. La evidencia epidemiológica sugiere que el uso de esteroides inhalados, al disminuir la hiperreactividad bronquial, podría disminuir el riesgo de ataques fatales o casi fatales de asma.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes que presentan un ataque agudo que requiere terapéutica intensiva se presentan con una constelación de síntomas que incluyen disnea, expectoración y sibilancias. Los primeros dos pueden ocurrir como entidades aisladas. Ningún signo o síntoma está uniformemente presente. La disnea está ausente en el 18% de los casos, y las sibilancias están ausentes en el 5% de los casos. Los signos físicos que se encuentran habitualmente son taquipnea, taquicardia, broncoespasmo, hiperinflación, empleo de músculos accesorios, pulso paradójal, diaforesis, cianosis y obnubilación. El empleo de los músculos accesorios se observa en alrededor del 30% de los casos en la presentación, el pulso paradójal en el 15-20%, la sudoración en el 12% y la cianosis en menos del 1%. Los cambios en el estado mental deben ser considerados como un alerta de una catástrofe inminente.

La sudoración, el uso de los músculos accesorios, el pulso paradójal y la incapacidad de comunicarse se asocian con la presencia de un estrechamiento significativo de la vía aérea. Es importante destacar que la ausencia de estos signos no excluye un episodio grave. Está bien establecido que los pacientes con un broncoespasmo severo pueden tener síntomas mínimos. Las sibilancias son un mal indicador del deterioro funcional. Las mismas generalmente aumentan a medida que la obstrucción se resuelve y la capacidad del paciente para movilizar aire en sus pulmones mejora. Más importante, la ausencia de sibilancias es indicativa de la gravedad del cuadro. Un tórax quieto en un paciente asmático disneico u obnubilado es indicativo de un evento grave. Por último, se debe tener en cuenta que algunos individuos no asocian la magnitud de su obstrucción con la intensidad de los síntomas, y como resultado, pueden retardar la asistencia al médico hasta que la reserva pulmonar está exhausta.

En general, el tratamiento adecuado de la obstrucción al flujo aéreo se asocia con una disminución de la frecuencia cardíaca, aunque algunos pacientes que mejoran sintomáticamente continúan taquicárdicos debido a los efectos cronotrópicos de los broncodilatadores. Aunque puede ser difícil distinguir entre la taquicardia relacionada con el asma y la producida por el tratamiento, los pacientes que notan una mejoría subjetiva pero que exhiben un temblor fino es probable que estén recibiendo una dosis excesiva de β adrenérgicos. Específicamente, los ancianos tienden a tener con mayor frecuencia taquicardia relacionada con el tratamiento.

Crompton ha definido al “asmático catastrófico” como al sujeto que desarrolla un ataque de asma brusco y severo a pesar de estar recibiendo tratamiento que controla los síntomas en la mayoría de los pacientes. Se pone énfasis en el hecho de que muchos asmáticos de este tipo tienen una rápida declinación en la función ventilatoria antes del inicio del ataque catastrófico, haciendo que estos episodios sean muy difíciles de prever. Otros asmáticos desarrollan un deterioro progresivo del flujo aéreo aun cuando están en tratamiento en el departamento de emergencia. En forma característica muestran un aumento de la disnea, una disminución de las sibilancias, valores normales o altos de PaCO_2 y una disminución en la PaO_2 y en las determinaciones de FEV_1 . En este sentido, Hetzel y colaboradores estudiaron la incidencia de episodios de paro ventilatorio inesperado, algunos de los cuales condujeron a la muerte súbita, en 1.169 admisiones consecutivas por asma. Los criterios clínicos aceptados de ataque severo no estuvieron presentes en algunos de estos episodios, los cuales parecieron ser leves. En este estudio, y en uno de los del autor, el riesgo de muerte súbita en algunos pacientes no siempre estuvo relacionado con la severidad del ataque. Sin embargo, se demuestra una relación con la presencia de una variación diurna excesiva en el pico flujo espiratorio (PEFR). Otros estudios que examinaron el asma casi fatal demostraron que estos episodios se asocian con un deterioro más rápido o más severo que el observado en los ataques que no comprometen la vida. Esto

sugiere que el tiempo que transcurre hasta que el paciente recibe un tratamiento adecuado puede ser crítico para evitar el asma fatal, puesto que la severidad de la obstrucción, aunque no evidente de inicio, puede aumentar muy rápidamente.

Este deterioro rápido también puede ocurrir luego de que el paciente es admitido al hospital, y en ocasiones luego del alta, aun con un $FEV_1 > 70\%$. En forma periódica son actualizados los criterios para la admisión al hospital de los pacientes con asma agudo severo tratados en el Departamento de Emergencia (Tabla 5)

Tabla 5.- Factores de riesgo para hospitalización inmediata en pacientes asmáticos.

Antecedentes:

- Patente de asma lábil
- Refractariedad del episodio a la terapéutica con broncodilatadores
- Ventilación mecánica en episodio previo
- Empleo exagerado de drogas depresoras
- Asma dependiente de corticoides
- Presencia de otras enfermedades graves: insuficiencia cardíaca

Examen físico:

- Dificultad para hablar
- Alteración del estado mental
- Pulso paradójal
- Tórax silencioso
- Movimientos paradójicos del tórax
- Prolongación de la relación I:E
- Inestabilidad hemodinámica
- Cianosis

Radiografía de tórax en asociación con un ataque de asma:

- Neumotórax
- Atelectasias
- Neumopatía

Pruebas de función pulmonar: (*)

- $FEV_1 < 750$ ml o $< 30\%$ del valor predicho
- Disminución creciente del flujo aéreo

Gases en sangre: (*)

- $PaO_2 \leq 60$ mm Hg a pesar de oxígeno suplementario
- $PaCO_2 \geq 40$ mm Hg
- Acidosis respiratoria o mixta

(*) En ausencia de respuesta al tratamiento médico

La falta de reconocimiento de un ataque grave de asma puede tener consecuencias desastrosas. Una serie de informes recientes destacan que, a pesar de la proliferación de guías para tratar el asma, aún existe, en algunos ambientes, incluidos los de especialistas, una implementación inadecuada de las mismas. Una investigación reciente en salas de emergencia de Canadá, demostró que sólo el 46% de los médicos utilizan ocasionalmente el FEV_1 en el Departamento de Emergencia, y que prescriben broncodilatadores en el 73% de los casos, mientras que el 27% utilizan dosis menores de las recomendadas de agonistas β_2 . Sólo el 51% de los médicos prescriben esteroides orales al alta del Departamento de Emergencia. Las razones para esta falta de tratamiento adecuado son especulativas, y pueden incluir una percepción incorrecta de la severidad relativa del asma en comparación con otras condiciones de emergencia y el hecho de que cuando son tratados, independientemente del modo, la mayoría de los asmáticos presentan un buen pronóstico. En definitiva, no es improbable que sean muy frecuentes una evaluación rápida e incompleta y un

tratamiento subóptimo, a pesar de la evidencia de la importancia de un pronto reconocimiento, evaluación y tratamiento del asma grave.

DETERMINACIONES CUANTITATIVAS

La causa más importante de insuficiencia respiratoria y asma fatal es la subestimación de la severidad de un ataque determinado. Muchos pacientes se adaptan a la obstrucción crónica de la vía aérea y pueden parecer menos graves durante las exacerbaciones que lo que indican las medidas objetivas de obstrucción al flujo. En efecto, la severidad de la obstrucción al flujo de aire no puede ser adecuadamente juzgada solamente por medio de los síntomas y signos. La determinación de medidas de función pulmonar provee una evaluación más clara de la obstrucción, pero ello depende del empleo de una buena técnica y de una adecuada colaboración del paciente.

Las determinaciones objetivas de la ventilación y del intercambio gaseoso son útiles para establecer un nivel basal de compromiso y evaluar la respuesta al tratamiento. Los exámenes que cuantifican la obstrucción de la vía aérea, tales como la velocidad del flujo expiratorio pico (PEFR) (velocidad máxima a la cual el aire es exhalado del pulmón cuando el paciente exhala en un flowmeter o un espirómetro; es medido en un instante, pero la unidad se expresa en litros por minuto) y la medición del volumen expiratorio forzado en un segundo (FEV₁) (volumen exhalado en el primer segundo de una espiración forzada en un espirómetro, expresado en litros) son especialmente importantes en los pacientes con compromiso persistente y severo de la función respiratoria. Se debe tener en cuenta que no existen valores absolutos de FEV₁ o PEFR que permitan predecir adecuadamente la severidad de la hipoxemia, por lo que estas determinaciones deben realizarse en forma conjunta con la evaluación de gases en sangre u oximetría de pulso.

El PEFR mide la obstrucción en la vía aérea gruesa. El FEV₁ es más sensible para la severidad de la obstrucción total de la vía aérea y de la ventilación, y es más exacto debido a que es menos dependiente del esfuerzo del paciente que el PEFR, aunque este es más fácil de realizar en el Departamento de Emergencia. Un valor pretratamiento de PEFR o FEV₁ menor del 50% del predecible indica una obstrucción severa. Aunque Rodrigo y Rodrigo notaron que el PEFR a la presentación y a los 30 minutos del inicio del tratamiento puede ser útil para predecir si el paciente deberá ser internado, otros estudios no han comprobado igual utilidad del método.

En síntesis, los síntomas y signos guían las decisiones terapéuticas, pero las determinaciones repetidas de PEFR y de FEV₁ comparadas con los datos basales, en asociación con el control continuo de la SpO₂, son críticas para evaluar la severidad de la obstrucción de la vía aérea, la adecuación del intercambio gaseoso y la respuesta al tratamiento.

LABORATORIO

Las anomalías características de los gases en sangre en el ataque de asma agudo incluyen una combinación de hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria. Generalmente, cuanto más severa es la obstrucción menor será la PaO₂; sin embargo, el coeficiente de correlación no es elevado. En forma característica, la mayoría de los ataques de asma no se asocian con una hipoxemia marcada ni con una desaturación arterial. El promedio de PaO₂ en los informes de la literatura es de 69 mm Hg a nivel del mar. A diferencia de la EPOC, la tensión de oxígeno rara vez disminuye de 50 mm Hg. Ello justifica la infrecuente presencia de cianosis.

Estudios en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a asma severo utilizando la técnica de eliminación de múltiples gases inertes han demostrado que las alteraciones de la relación V/Q con escaso efecto shunt constituyen un hallazgo característico del intercambio gaseoso; estos estudios demostraron que una sustancial fracción de la perfusión se asocia con áreas de pulmón con baja relación V/Q. Por ello, la desigualdad regional de la V/Q es el mecanismo más importante de la hipoxemia. La observación de que se pueden resolver los signos y síntomas del asma agudo y pueden mejorar las medidas espirométricas en forma significativa mientras persiste la hipoxemia es consistente con la noción que la terapéutica broncodilatadora produce una mejoría rápida del broncoespasmo de la vía aérea mayor, mientras que la inflamación de la pequeña vía aérea persiste con la asociada desigualdad de la relación V/Q e hipoxemia.

Puede producirse hipoventilación alveolar debido al extenso relleno de la vía aérea y a la severa obstrucción, a la depresión farmacológica de la respiración, a la fatiga ventilatoria por la respiración contra una carga mecánica aumentada, o por anomalías en los mecanismos de control ventilatorio. Sin embargo, los pacientes generalmente hiperventilan, produciendo una reducción en la PaCO₂. La retención de CO₂ se observa sólo en el 10% de los pacientes que requieren asistencia en la guardia. Cuando ello ocurre, el FEV₁ es menor del 20% del predicho. Aun así, la elevación es modesta, variando entre 10 y 15 mm Hg por encima de lo normal. La normocarbia se observa en el 15 al 20% de los casos. Debido a que frecuentemente se asocia con una marcada reducción en el FEV₁, debe ser vista como un marcador de insuficiencia respiratoria inminente.

La acidosis respiratoria está presente en los pacientes hipercápnicos que sufren un deterioro rápido, y en la forma severa o avanzada de la enfermedad coexiste una acidosis láctica. La patogénesis de la acidosis láctica en el asma agudo severo no ha sido totalmente dilucidada. Existen varios mecanismos probablemente involucrados: el empleo de altas dosis de β agonistas, el aumento manifiesto en el trabajo respiratorio resultante en un metabolismo anaerobio de los músculos ventilatorio y la sobreproducción de ácido láctico, la coexistencia eventual de una profunda hipoxia tisular, la presencia de alcalosis intracelular, y la disminución del clearance de lactato por el hígado debido a la hipoperfusión.

La presencia de acidosis respiratoria siempre indica un ataque asmático que potencialmente compromete la vida y que requiere una intervención urgente. La presencia de acidosis respiratoria no necesariamente indica la necesidad de asistencia respiratoria mecánica, ya que la obstrucción de la vía aérea y la hipercapnia pueden ser revertidas por un tratamiento médico convencional agresivo. Por otra parte, estudios recientes con el empleo de la técnica de hipercapnia permisiva han demostrado que los pacientes pueden tolerar una acidosis respiratoria severa si están adecuadamente oxigenados. Si se evita la hipoxemia, la acidosis respiratoria puede ser bien tolerada. Sin embargo, es importante aclarar que es probable que los pacientes que no se encuentran en el hospital y que ingresan con acidosis respiratoria severa, estén hipoxémicos, ya que no están respirando una mezcla enriquecida en oxígeno. Asumiendo una PaCO₂ de 80 mmHg, en el mejor de los casos de un gradiente A-aO₂ de sólo 10 mmHg y un cociente respiratorio normal de 0,8, y basado en la ecuación de gas alveolar, se obtiene una PaO₂ de 40 mm Hg. Esto, asociado a la desviación a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina, puede ser indicativo de una severa hipoxemia tisular. Aunque los efectos de los agonistas β_2 inhalados en presencia de una hipoxemia severa no son conocidos, la evidencia epidemiológica sugiere que la muerte cardíaca puede ser más frecuente en los pacientes que reciben estas drogas en el domicilio, donde es improbable que se administre en forma concomitante un suplemento de oxígeno.

Se debe realizar un hemograma completo en pacientes con fiebre y o esputo purulento. La determinación de los niveles séricos de teofilina es mandatoria en todo paciente en tratamiento con teofilina. Finalmente, es prudente determinar los electrolitos en pacientes que han recibido diuréticos regularmente y en pacientes con enfermedad cardiovascular, debido a que el empleo excesivo de β agonistas puede disminuir los niveles séricos de potasio, magnesio y fosfato.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Una serie de condiciones pueden simular o complicar el diagnóstico de asma agudo. La ausencia de una historia de asma, particularmente en un adulto, debe alertar al médico sobre un diagnóstico alternativo. La insuficiencia cardiaca congestiva, en particular la insuficiencia cardiaca izquierda o la estenosis mitral, ocasionalmente se presentan con episodios de respiración corta acompañados de broncoespasmo. El problema diagnóstico más común y dificultoso en el asma es su diferenciación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En sujetos de más de 40 años, la distinción entre EPOC y asma es dificultosa, sino imposible. Una serie de causas que producen obstrucción laringea, traqueal o bronquial pueden asociarse con respiración corta, broncoespasmo localizado, estridor inspiratorio sobre la tráquea o hiperinflación unilateral en la radiografía de tórax, y simular un ataque de asma. El tromboembolismo pulmonar recurrente puede manifestarse por ataques de disnea, y rara vez, por broncoespasmo. En los niños y en los ancianos se debe considerar la posibilidad de la inhalación de un cuerpo extraño, en particular en individuos con alteración del estado mental o enfermedad neuromuscular. Finalmente, los episodios recurrentes de disnea súbita en reposo pueden ser producidos por el síndrome de hiperventilación.

COMPLICACIONES

El neumotórax eventualmente asociado con neumomediastino, enfisema subcutáneo, neumopericardio y fistula traqueoesofágica (en los pacientes en asistencia mecánica respiratoria) son complicaciones raras pero potencialmente severas del ataque agudo severo de asma. La isquemia miocárdica debe ser considerada en los ancianos con enfermedad arterial coronaria. Los tapones mucosos y las atelectasias no son raros y habitualmente responden a un tratamiento adecuado. Otras complicaciones a considerar incluyen toxicidad por teofilina, acidosis láctica, disturbios electrolíticos (hipokalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia), miopatía y en última instancia lesión cerebral por anoxia.

INTERNACIÓN DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE

Del total de pacientes con ataque de asma que consultan en las Salas de Emergencia, una proporción variable entre el 11 y el 31% no responde al tratamiento y deben ser internados. Dado que la gran mayoría puede continuar su tratamiento en el hogar, es conveniente contar con índices precisos, de alta sensibilidad y especificidad, a fin de internar sólo a aquellos que ineludiblemente lo requieren. Rodrigo y Rodrigo (1995) han propuesto que dicha evaluación sea realizada recién 30 minutos después de haber iniciado el tratamiento con oxígeno, broncodilatadores β_2 adrenérgicos por vía inhalatoria y corticoides. Ello permite incluir en la predicción la respuesta muy variable que se obtiene al tratamiento, a fin de evitar la internación de pacientes que responden rápidamente a pesar de presentarse con obstrucción inicial muy severa. El índice consiste en un score de 0 a 3 obtenido a partir del promedio de tres parámetros: la severidad de la obstrucción evaluada por el PFE con relación al teórico normal, la mejoría obtenida en el mismo parámetro desde el comienzo del tratamiento y el uso de los músculos accesorios evaluado por la retracción del

esternocleidomastoideo. Dicho índice contaría con una sensibilidad de 0,83 y una especificidad de 0,97. Si estos hallazgos se confirman en otros estudios, podrían utilizarse en forma generalizada.

La internación en una unidad de terapia intensiva es aconsejable cuando el paciente presenta algunas de las siguientes condiciones:

- a) Falta de respuesta a la terapéutica inicial en el departamento de emergencia.
- b) Presencia de confusión, excitación, otros signos que presagien un paro respiratorio, o deterioro del nivel de conciencia.
- c) Presagio de paro respiratorio: hipoxemia a pesar del empleo de oxígeno adicional ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$) y/o $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$ (aunque puede existir insuficiencia respiratoria con niveles normales o bajos de PaCO_2).
- d) Paro respiratorio.

PRONÓSTICO

En muchos países, la mortalidad por asma aumentó desde el año 1960 hasta mediados de la década del 80, alcanzando una meseta y luego declinando. Se debe tener en cuenta que la mayoría de las muertes son prevenibles, y una práctica útil es asumir que cada exacerbación es potencialmente fatal.

De los pacientes con estado de mal asmático admitidos a una unidad de terapia intensiva, entre el 10 y el 30% requerirán asistencia respiratoria mecánica. En los últimos años la mortalidad de los pacientes en *status asmaticus* que requieren ventilación mecánica ha disminuido significativamente. Esta disminución puede reflejar un diagnóstico más precoz, un agresivo tratamiento médico, y una mejoría en las técnicas de asistencia ventilatoria. La muerte por asma en los pacientes ventilados parece haber disminuido aún más luego de la aplicación de la técnica de hipercapnia permisiva (ver más adelante).

TRATAMIENTO

La severidad de la exacerbación del asma determina el tratamiento. Los objetivos del tratamiento pueden resumirse en el mantenimiento de una adecuada saturación de oxígeno arterial con la administración de oxígeno suplementario, la disminución de la obstrucción de la vía aérea con la administración repetida de broncodilatadores inhalados de acción rápida (β agonistas y anticolinérgicos) y la reducción de la inflamación de la vía aérea y la prevención de futuras recaídas con la administración inmediata de corticosteroides sistémicos.

Oxígeno

La colocación de un oxímetro de pulso y la administración de oxígeno suplementario deben ser las primeras acciones al comenzar la evaluación y tratamiento de un ataque severo de asma. Considerando que la muerte de estos pacientes es causada por hipoxemia, la neutralización de la misma es el objetivo del tratamiento inicial, manteniendo una Saturación de O_2 de pulso (SpO_2) mayor de 92% (mayor del 95% en mujeres embarazadas).

Se debe señalar que en la mayoría de los pacientes la hipoxemia suele ser leve, pudiendo lograrse su corrección con la administración de O_2 a bajo flujo (2 a 4 l/min.) por vía nasal, lo cual permite efectuar la medicación inhalatoria por vía oral. La demostración de hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno debe sugerir complicaciones como atelectasia, barotrauma, neumonía, broncoaspiración, y ser rápidamente evaluada por medio de una radiografía de tórax y medición de gases en sangre.

Cuando existe hipercapnia, la administración de O₂ en concentraciones controladas puede lograrse por medio de máscaras basadas en el principio de Venturi, indicando concentraciones crecientes (24, 28, 31%) hasta alcanzar la saturación deseada. Debe tenerse en cuenta que la prioridad es neutralizar la hipoxia tisular, mecanismo esencial de la muerte en estos pacientes. En casos de asma casi fatal, la hipercapnia es sólo un factor importante como indicador de fatiga muscular, mas que de alteraciones del equilibrio ácido base.

Agonistas β_2 adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos se clasifican en α y β receptores. Los receptores β se clasifican a su vez en β_1 , β_2 y β_3 . De estos, los receptores β_2 son los más importantes en el tratamiento del asma. Los mismos se localizan en virtualmente todos los tejidos, pero en forma más prominente en el pulmón en el músculo liso, células epiteliales, células inmunes, glándulas y pared alveolar. Los receptores β_1 son los más importantes en el corazón donde su estimulación conduce a un incremento en la actividad inotrópica y cronotrópica.

Al igual que todos los receptores adrenérgicos, los receptores β_2 son miembros de la superfamilia de proteínas G acopladas a la superficie celular como receptores. Luego que un agonista se une al receptor, la estructura conformacional de la proteína G cambia, activando a la adenilciclase, que cataliza la conversión del ATP en AMPc. El AMP cíclico afecta la respuesta fisiológica, en forma específica para cada tipo celular. En el pulmón, los agonistas β_2 al unirse a los receptores específicos, activan a la proteína G y a la adenilciclase del músculo liso, conduciendo a la activación de la proteína quinasa A, la que inhibe la fosforilación de la miosina y disminuye la concentración de calcio iónico intracelular, produciendo relajación.

El efecto terapéutico mayor de los β agonistas es mejorar la función de la vía aérea por la relajación del músculo liso bronquial. También proveen otros beneficios, actuando sobre las células endoteliales y las células inflamatorias. El significado clínico de estas acciones es incierto. Los β agonistas disminuyen la liberación de histamina tanto de los basófilos como de las células cebadas y de la prostaglandina D₂ por las células cebadas. Inhiben la explosión oxidativa y la liberación de tromboxano y leucotrieno C₄ por los eosinófilos, y la liberación de citoquina por los monocitos y linfocitos. Los receptores β_2 en los macrófagos alveolares son desensibilizados por el tratamiento con β agonistas. Tanto la función oxidativa de los neutrófilos como la liberación de mediadores también son inhibidas por los β agonistas.

El empleo regular de β agonistas de corta duración puede resultar en tolerancia. La tolerancia se desarrolla a los efectos sistémicos incluyendo la taquicardia, hipokalemia, hiperglucemia, temblor y palpitaciones. La tolerancia puede ser causada por la desensibilización del receptor, que puede ocurrir por tres mecanismos: 1) fosforilación del receptor, 2) secuestro o internalización, y 3) sub-regulación. La sub-regulación se desarrolla en días o semanas de uso repetido y puede acortar la broncodilatación provista por un agonista de acción corta. La taquifilaxis al efecto pico inmediato broncodilatador, sin embargo, no se desarrolla con el uso regular de β agonistas en pacientes asmáticos. La disminución en la duración de los efectos habitualmente no es clínicamente relevante cuando la medicación es utilizada para revertir los síntomas agudos.

Se debe tener presente que la saturación de oxígeno inicialmente puede disminuir durante la terapéutica, debido a que los β agonistas producen tanto broncodilatación como vasodilatación, e inicialmente pueden aumentar el shunteo intrapulmonar.

Los broncodilatadores presurizados de acción intermedia, salbutamol o albuterol -Ventolin®- (100 mcg por “disparo”), fenoterol -Berotec®- (100/200 mcg por “disparo”) y terbutalina (500 mcg por “disparo”), son las drogas más frecuentemente utilizadas, presentando efectos clínicos similares. Las drogas de acción más prolongada, formoterol y salmeterol, no están indicadas en el acceso agudo dado su comienzo de acción más lento y la mayor duración de eventuales efectos colaterales.

Son necesarias dosis altas y frecuentes, debido a que la curva dosis-respuesta de estas drogas es afectada por la severidad de la broncoconstricción y la inflamación de las vías aéreas. A ello se une la menor deposición bronquial secundaria a la obstrucción de las vías aéreas y a la respiración superficial de estos pacientes. La dosis recomendada de aerosoles presurizados es de dos a cuatro disparos cada 10 minutos durante tres horas. La dosis por vía de nebulizaciones es de 2,5 mg (0,5 ml de la solución al 0,5% diluidos en 3 ml de suero fisiológico) cada 15 minutos hasta alcanzar 15 mg, reiterándose luego cada 30-60 minutos. En los casos severos existe una tendencia a administrar esta medicación en forma continua, hasta lograr una respuesta clínica favorable, aunque estudios recientes no han demostrado ventajas de esta modalidad sobre la forma intermitente. Cuando se indican por nebulización es de importancia hacerlo directamente por vía bucal, a fin de inhalar la totalidad de la dosis, evitando la pérdida de la droga que se deposita en la superficie cutánea durante la administración por máscara facial.

La forma de administración inhalatoria es motivo de controversia. Se ha indicado recientemente que la administración de aerosoles presurizados por medio de una aerocámara es igualmente efectiva que las nebulizaciones, además de ser un método más rápido, simple y de menor costo. Otros autores han hallado una respuesta mayor y más veloz con las nebulizaciones. En los pacientes que reciben dosis altas y repetidas de agentes β adrenérgicos debe ser vigilada la aparición de hipoxemia, hipokalemia y arritmias.

Epinefrina o terbutalina parenteral

Debe ser considerada la administración subcutánea de epinefrina o terbutalina en pacientes que no responden adecuadamente al salbutamol nebulizado en forma continua, y en aquellos pacientes incapaces de colaborar por depresión del estado mental. También puede ser utilizada en pacientes intubados que no responden a la terapéutica inhalatoria. La epinefrina también puede ser administrada efectivamente a través del tubo endotraqueal en situaciones extremas. La epinefrina se debe administrar por vía subcutánea en dosis de 0,3-0,4 ml de la solución 1:1000 cada 20 minutos por tres dosis. La terbutalina puede ser administrada por vía subcutánea (0,25 mg) o en infusión intravenosa comenzando con una dosis de 0,05-0,10 μ g/kg/min. La terbutalina por vía subcutánea es recomendable en el embarazo debido a que parece ser más segura que la epinefrina.

La administración intravenosa de β agonistas es una opción en situaciones extremas y debe ser considerada en el tratamiento de pacientes que no han respondido al tratamiento inhalatorio o subcutáneo, y en aquellos en paro respiratorio inminente, o en pacientes no adecuadamente ventilados y severamente hiperinflados, a pesar de un manejo adecuado del ventilador. En un informe de Smith y colaboradores, 27 pacientes con edades entre 19 y 58 años fueron tratados con epinefrina intravenosa por exacerbaciones agudas del asma, con una dosis media de ataque de 200 μ g y una infusión ulterior de 3 a 20 μ g/min, con una buena respuesta terapéutica y sin ningún efecto adverso significativo.

Corticosteroides

Los corticoides por vía sistémica mejoran la función pulmonar, disminuyen el número de internaciones y previenen la recurrencia de los episodios. Constituyen una medicación esencial en el tratamiento del acceso agudo de asma. Su efecto se ejerce a través de mecanismos variados: acción antiinflamatoria reduciendo la activación y el reclutamiento celular, potenciación de los receptores β_2 , disminución de la permeabilidad capilar, reducción de la producción de mucus. Para obtener estos efectos el mecanismo molecular implica la unión del glucocorticoide con el receptor citoplasmático, seguido de su transferencia al núcleo e interacción con el DNA para la posterior transcripción genética y síntesis de nuevas proteínas, lo cual lleva cierto tiempo. La acción terapéutica deseada no es por lo tanto inmediata, demorando algunas horas (6 a 12) en comenzar a producirse. No obstante, su acción beneficiosa ha sido probada en forma concluyente, no debiendo omitirse su pronta administración al iniciarse el episodio. La demora en indicarlos ha sido señalada como uno de los factores de riesgo de muerte en el acceso agudo de asma.

La dosis óptima de corticosteroides sistémicos no ha sido establecida. Las recomendaciones del National Asthma Education Program's Expert Panel Report 2 son para los adultos, una dosis de prednisona, metilprednisolona o prednisolona de 120 a 180 mg/día en tres o cuatro dosis divididas durante las primeras 48 horas, luego 60 a 80 mg/día hasta que el PEFr alcance al 70% del valor predicho.

Para el tratamiento ulterior también existen distintas recomendaciones. La dosis usual recomendada por las guías inglesas es de 30-40 mg de prednisolona por día durante tres semanas, y por las guías canadienses 30 a 60 mg de prednisona por 7 a 14 días. Ambas organizaciones recomiendan la discontinuación abrupta si el paciente no se deteriora. Las guías americanas sugieren 20 mg de prednisona durante 3 a 10 días y no ofrecen recomendaciones sobre como seguir el tratamiento.

La utilidad de los corticoides por vía inhalatoria en el asma agudo nunca había sido demostrada ni recomendado su uso con tal fin. Recientemente, Rodrigo y Rodrigo compararon, en un estudio randomizado, doble ciego, en pacientes con episodio severo de asma (VEF_1 25 a 27% del teórico), la administración de flunisolida en altas dosis más salbutamol con un grupo control que recibía sólo salbutamol más placebo. La dosis fue de 400 mcg de salbutamol y 1 mg de flunisolida (cuatro disparos de cada aerosol) cada 10 minutos por un lapso de tres horas, alcanzando una dosis total de 18 mg de flunisolida. La mejoría obtenida en el PFE y VEF_1 entre los 90 y 120 minutos de tratamiento en quienes recibieron corticoides inhalados representó un aumento de alrededor del 20% sobre el grupo que recibió sólo β agonistas y placebo. Ello sugiere un efecto tópico del fármaco (vasoconstricción, disminución de la permeabilidad de la membrana capilar y disminución de la producción de moco). También se apreciaron mejorías en un índice promedio de variables clínicas y una marcada disminución en el número de internaciones.

Un metaanálisis más reciente de los mismos autores establece que en una evaluación a las tres horas del ingreso, sólo las dosis elevadas de corticoides inhalados mejoran significativamente la función pulmonar en comparación con placebo. Los corticoides por vía intravenosa u oral sólo producen una mejoría moderada de dicha función al cabo de 6 a 24 horas.

Las guías actuales de tratamiento del asma recomiendan el empleo de corticoides inhalados como primera línea de terapéutica para todos los estadios de asma persistente. Los corticoides son las drogas más potentes y efectivas para el control a largo tiempo del asma. Sus variadas acciones sobre el proceso inflamatorio explican su eficacia como terapéutica preventiva. Sus efectos clínicos

incluyen la reducción en la severidad de los síntomas, la mejoría en la función pulmonar, la disminución de la hiperreactividad de la vía aérea, la prevención de las exacerbaciones y posiblemente la prevención del remodelamiento de la vía aérea. Un hallazgo interesante con respecto al empleo de corticoides inhalados fue realizado por Suissa y col., quienes comprobaron que el empleo regular de bajas dosis de corticosteroides inhalados se asocia con una disminución del riesgo de muerte por asma.

Aminofilina

Es un derivado de las metilxantinas que se ha reconocido como un útil y potente agente broncodilatador. La droga actúa aumentando la actividad de la adenilciclase por un mecanismo distinto del de la epinefrina y las drogas β estimulantes. El rol de la aminofilina en el tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma permanece controvertido. Aunque se ha demostrado que no brinda ningún efecto aditivo sobre las dosis adecuadas de agonistas β_2 , puede beneficiar el estímulo respiratorio central o la función de los músculos respiratorios y prolongar la respuesta a los β_2 agonistas entre dosis. No es recomendable la administración intravenosa de aminofilina en el departamento de emergencia, pero puede tener un rol en el tratamiento de pacientes hospitalizados con asma grave en terapia intensiva.

La dosis de carga de aminofilina es de 6 mg/kg/EV en 20 minutos en pacientes que no se encuentran en tratamiento con la droga. En quienes reciben aminofilina, una dosis de 3 mg/kg en 20 minutos es segura. La dosis de mantenimiento recomendada es de 0,8 mg/kg/hora en fumadores sin otra patología y en niños entre 9 y 16 años de edad. En pacientes no fumadores, la dosis recomendada es de 0,5 mg/kg/hora, y en pacientes con edema agudo de pulmón o enfermedad hepática es de 0,1 a 0,2 mg/kg/hora. La ampolla de aminofilina para empleo parenteral contiene 200 mg.

Los efectos tóxicos de la aminofilina son raros por debajo de 20 mcg/l de suero, aunque en el inicio de la terapéutica pueden aparecer temblor, nerviosismo e insomnio. Estos efectos colaterales son bien tolerados y no indican toxicidad. Los signos precoces de toxicidad consisten en náuseas, vómitos, diarrea, calambre abdominal, cefaleas, nerviosismo y taquicardia. Los efectos más serios incluyen extrasistolia ventricular, confusión mental y convulsiones. Los efectos cardiovasculares tóxicos ocurren más frecuentemente en pacientes con hipoxia y acidosis.

Es importante medir el nivel sérico manteniéndolo entre 8 y 12 mcg/l para evitar efectos tóxicos. A su vez, deben tenerse en cuenta ciertas circunstancias o drogas que disminuyen su metabolismo aumentan su nivel sanguíneo y probabilidad de toxicidad como la insuficiencia cardíaca, hepática, uso concomitante de macrólidos, cimetidina, ciprofloxacina.

Antimuscarínicos

Los compuestos derivados de la atropina ejercen su acción mediante el bloqueo de los receptores muscarínicos, por competición con la acetilcolina liberada por acción vagal, impidiendo su efecto broncoconstrictor. El bromuro de ipratropio es la droga disponible en la actualidad. Su estructura de amina cuaternaria, en contraposición a las aminas terciarias como la atropina, limita su absorción sistémica minimizando sus posibles efectos colaterales.

Actualmente se debe considerar el uso del bromuro de ipratropio (Atrovent®) en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a β agonistas y corticoides. La dosis por vía de aerosol presurizado en el asma agudo es de 5 a 10 disparos de 20 mcg utilizando aerocámara cada 20

minutos, o bien por vía de nebulizaciones en dosis de 0,5 mg de solución diluida en 3 ml de suero fisiológico cada hora. El comienzo de acción es de aproximadamente 20 minutos, con un efecto máximo en 1 a 2 horas. Sus efectos colaterales son escasos.

En un metaanálisis reciente, Rodrigo y Rodrigo comprobaron que la adición del ipratropio a los β agonistas ofrece una mejoría estadísticamente significativa, aunque modesta, en la función pulmonar, así como una reducción en la incidencia de admisiones hospitalarias. Es posible que el desarrollo de antimuscarínicos con acción más selectiva sobre los receptores M_1 y M_3 pueda ampliar su indicación en el futuro. Se dispone de un nuevo compuesto, el tiotropium (Spiriva®), de acción prolongada, que ha demostrado ser útil en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Sulfato de magnesio

La búsqueda de otros agentes broncodilatadores útiles en el tratamiento del episodio agudo de asma ha conducido al uso del sulfato de magnesio. Su mecanismo de acción no es conocido. Se conoce que el magnesio regula el movimiento del calcio a través de la membrana celular reduciendo la captación del calcio por el músculo liso bronquial, lo cual produce broncodilatación. El magnesio también inhibe la liberación de histamina de las células cebadas, lo que disminuye la respuesta de mediadores inflamatorios.

El magnesio se administra en dosis de 1 a 2 g por vía endovenosa en un lapso de 20 minutos, seguido en ocasiones por igual dosis en goteo continuo en cuatro horas. El efecto del magnesio se hace evidente en dos a cinco minutos luego de la iniciación del tratamiento pero rápidamente desaparece su efecto cuando se suspende la infusión. Es una droga segura, con escasos efectos colaterales, debiendo preverse el riesgo de intoxicación en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos colaterales descritos incluyen hipotensión, sensación de calor y rubor. Los pacientes tratados con magnesio deben ser controlados para el desarrollo de arritmias cardíacas, anomalías neurológicas y fallo renal.

Aunque se han informado resultados conflictivos con el empleo del magnesio en las exacerbaciones del asma, un metaanálisis mostró que el magnesio aumenta el PEF_R en 52 l/min y el FEV₁ en un 10% y reduce la hospitalización en pacientes con exacerbaciones severas del asma (Rowe y colaboradores). Sin embargo, cuando se analizaron todos los pacientes tratados, no se comprobó que el uso del magnesio mejorara los índices de función pulmonar ni la incidencia de internación.

Helios

El flujo de aire que circula en la tráquea y bronquios más gruesos es turbulento, siendo habitualmente laminar en las vías aéreas de menor diámetro, y existiendo zonas intermedias de flujo transicional. En el caso del flujo turbulento, la resistencia al flujo gaseoso en las vías aéreas de mayor diámetro es proporcional a la densidad del gas mientras que en las más periféricas lo es a la viscosidad del mismo. La combinación de helio con oxígeno resulta en un gas (Heliox) de viscosidad similar a la del aire pero cuya densidad es sustancialmente menor. Esta mezcla se ha utilizado a fin de tratar patologías donde predomina el flujo turbulento (asma, lesiones obstructivas de las vías aéreas superiores, procedimientos endoscópicos), en proporciones variables de helio y oxígeno a fin

de atenuar en forma rápida el incremento de la resistencia de las vías aéreas mientras producen su efecto la medicación o los procedimientos realizados.

Diversos estudios han arrojado resultados favorables con el uso de Heliox en el episodio agudo, severo, de asma bronquial, demostrándose mejoría en el FEV₁ y disminución del pulso paradójico y mejoría en el intercambio gaseoso, tanto en pacientes que respiraban espontáneamente como en los ventilados mecánicamente. Debido a que el Heliox no ha demostrado ser beneficioso en pacientes con exacerbaciones moderadas del asma, su uso no es recomendado en forma rutinaria para todas las exacerbaciones del asma. El Heliox debe ser considerado para su uso en pacientes con obstrucción severa o en pacientes con acidosis respiratoria que no responden al tratamiento convencional.

Antibióticos

No se ha demostrado diferencia en la evolución de los pacientes con exacerbaciones asmáticas entre grupos que recibieron o no recibieron antibióticos en lo referente a la función pulmonar, evolución o duración de la internación. Los antibióticos no parecen desempeñar un rol de importancia, dado que las infecciones respiratorias que desencadenan el asma son habitualmente virales. Su indicación debe reservarse para aquellos pacientes con evidencias clínicas de neumonía, sinusitis aguda o hallazgos que sugieran infección por *Mycoplasma* o *Chlamydias*.

Modificadores de los leucotrienos

Los modificadores de los leucotrienos ejercen sus efectos inhibiendo la acción de los leucotrienos, que producen broncoconstricción. Las drogas en este grupo incluyen antagonistas de los receptores de leucotrienos: montelukast, zafirlukast y pranlukast; e inhibidores de la 5-lipooxigenasa: zileuton. Sus efectos beneficiosos incluyen la mejoría en la función pulmonar, mejoría en los síntomas, y disminución de los requerimientos de β agonistas de acción corta. Un ensayo de dos dosis de zafirlukast oral (20 mg y 160 mg) para el tratamiento del asma agudo en el departamento de emergencia demostró mejoría en la función pulmonar y en la disnea y una disminución en la admisión al hospital en el grupo de 160 mg. En otro estudio, el empleo de montelukast intravenoso versus placebo demostró una mejoría modesta en el FEV₁ en el grupo de la droga en estudio. A pesar de sus beneficios en el tratamiento de largo tiempo del asma, su empleo en el ataque agudo no es recomendable hasta que se realicen nuevos estudios.

Agentes inhalatorios inhalados

El halotano, isoflurano y sevoflurano tienen potentes efectos broncodilatadores en pacientes asmáticos que se encuentran en asistencia respiratoria mecánica y que no han respondido a los β agonistas convencionales. La evidencia experimental indica que estas drogas tienen un efecto directo sobre el músculo liso bronquial mediado por acciones sobre los canales dependientes de calcio, así como un efecto de modulación vagal sobre los mecanismos broncoconstrictores. Por otra parte, estas drogas reducen el tono vascular pulmonar produciendo una disminución en la presión de la arteria pulmonar en el asma agudo. La respuesta broncodilatadora se evidencia por un descenso en la presión pico en la vía aérea dentro de minutos, asociado con mejoría de la distribución de la ventilación y una reducción del atrapamiento aéreo. Es obvio que la administración de estos anestésicos en UTI plantea problemas importantes de logística.

Ventilación mecánica

Principios de ventilación mecánica

La obstrucción severa de la vía aérea que requiere ventilación mecánica se asocia con cierto grado de hiperinflación dinámica. Debido a que el flujo espiratorio se prolonga como consecuencia del aumento de la resistencia en la vía aérea, la exhalación del volumen corriente inspirado se interrumpe por la próxima respiración. A medida que esto ocurre, el volumen pulmonar aumenta. Como consecuencia de ello la retracción elástica pulmonar y el calibre de la pequeña vía aérea también aumentan, resultando en una mejoría del flujo espiratorio. Con la hiperinflación progresiva, se llega a un punto de equilibrio en el cual todo el volumen inspirado es exhalado antes de la próxima inhalación.

Este proceso es adaptativo en presencia de una obstrucción moderada y con volúmenes pulmonares no exageradamente altos. En presencia de obstrucción severa, se producen una serie de alteraciones desfavorables que incluyen ineficacia mecánica de los músculos inspiratorios, disminución de la *compliance* pulmonar y un aumento de la carga inspiratoria por la presencia de PEEPi. En casos muy severos, la hiperinflación requerida para mantener la normocapnia produce agotamiento muscular progresivo e hipoxemia creciente. En estos casos, es necesario recurrir a la ventilación mecánica.

Durante la ventilación mecánica, los factores críticos que determinan el grado de hiperinflación dinámica son el volumen corriente inspirado, el tiempo espiratorio, y la severidad de la obstrucción de la vía aérea. Se debe recurrir a estrategias de ventilación que minimicen la hiperinflación dinámica, utilizando un volumen corriente bajo y un tiempo espiratorio prolongado, mediante el aumento del flujo inspiratorio y la disminución de la frecuencia respiratoria.

Indicaciones de asistencia respiratoria

Es obvio que si el paciente ingresa apneico o marcadamente hipopneico durante un ataque severo de asma, la intubación de emergencia es mandatoria. Es más difícil decidir cuándo intubar y ventilar si se trata de un paciente consciente que tiene severa dificultad para respirar y colabora parcialmente con la terapéutica pero no mejora a pesar de un tratamiento intensivo. La presencia de disnea severa asociada con acidosis respiratoria ($\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg; $\text{pH} < 7,25$) o un aumento rápido de la PaCO_2 a pesar de un tratamiento apropiado son indicaciones razonables para iniciar la ventilación mecánica. Sin embargo, la existencia aislada de hipercapnia no justifica esta determinación. Un factor importante en la decisión de intubar es el aspecto general del paciente. Un paciente fatigado, con una frecuencia respiratoria y una intensidad del esfuerzo inspiratorio decreciente, con dificultad progresiva para hablar y con una disminución de su nivel de alerta, requerirá de intubación antes que el paciente con niveles comparables de PaCO_2 y pH pero que está alerta, coopera con el tratamiento y tiene buena fuerza muscular. Se debe tener en cuenta que el objetivo principal de la ARM es resolver la hipoxemia.

Técnica de intubación y adaptación a la ARM

Debido a que la intubación es dificultosa en los pacientes asmáticos, la misma se debe realizar en forma semi-electiva, antes del paro respiratorio. La intubación debe ser realizada en un ambiente controlado por un médico con experiencia reconocida en intubación y manejo de la vía aérea. Se recomienda utilizar una técnica de intubación de secuencia rápida, previa sedación con benzodiazepinas, propofol o ketamina. La colocación del tubo endotraqueal suele conducir en forma inmediata a un agravamiento del broncoespasmo como consecuencia del estímulo traqueal, siendo necesaria la sedación del paciente, habitualmente con la adición de bloqueantes neuromusculares, y la ventilación manual con O_2 100% por medio de un tubo en T. También es habitual que luego de la intubación del paciente con asma severo y como consecuencia de la aplicación de presión positiva se

produzca hipotensión sistémica. Se debe tener particular cuidado en no hiperventilar a estos pacientes.

Una vez logrado el control de la vía aérea es necesario continuar con sedación adecuada para permitir una buena adaptación al respirador. La sedación mejora el confort del paciente, disminuye el consumo de oxígeno y la producción de anhídrido carbónico. Se pueden utilizar diversos agentes con este fin. El uso de midazolam (3 a 10 mg por vía endovenosa) y pancuronio (0,06 a 0,15 mg/kg) o rocuronio permite alcanzar rápidamente un nivel adecuado de sedación y relajación muscular. El mantenimiento posterior del nivel de sedación puede efectuarse con midazolam (5 a 10 mg/hora y bolos según necesidad) o lorazepam (1 a 5 mg/hora). También puede utilizarse propofol (infusión endovenosa de 60-80 mg/min. con un máximo de 2 mg/kg hasta conseguir sedación adecuada, seguida por una dosis de mantenimiento de 2-10 µg/kg/hora) cuyo rápido comienzo de acción y finalización, carencia de efectos adversos cardiovasculares y sedación anestésica profunda ofrece ventajas y permite evitar el empleo de bloqueantes neuromusculares. Las dosis son variables según el tipo de paciente y la administración concomitante de otros agentes, como el midazolam, que pueden actuar sinérgicamente. La administración prolongada de propofol se puede asociar con convulsiones generalizadas, aumento de la producción de dióxido de carbono e hipertrigliceridemia. Resulta conveniente guiar la administración de estas drogas por índices como la escala de sedación de Ramsey.

Los opioides no son recomendables para la sedación en asmáticos debido a su potencial de inducir hipotensión a través de la combinación de vasodilatación directa, liberación de histamina y bradicardia mediada por vía vagal. Los opiodeos también pueden inducir náuseas y vómitos, disminuir la movilidad intestinal y deprimir el estímulo ventilatorio.

El empleo de relajantes neuromusculares debe quedar reservado para aquellos pacientes que estando bien sedados no presentan una buena adaptación a la ventilación mecánica. La parálisis puede contribuir a una mejor adaptación del paciente al ventilador y a evitar el riesgo de barotrauma. Los agentes de elección son los bloqueantes no depolarizantes, pancuronio, vecuronio y cisatracurium, que tienen mínima toxicidad cardíaca.

Parámetros de inicio de la ventilación

La estrategia de aplicación de ARM en el asma severo ha variado considerablemente en los últimos años. Hasta 1984 todas las series publicadas mostraban una apreciable mortalidad (entre 9 y 38%) utilizándose una ventilación con alto volumen corriente (10 a 15 ml/kg) a fin de reducir la hipercapnia a cifras normales. Las complicaciones detalladas en las series (hipotensión 25%, neumotórax 13%) sugirieron que buena parte de la mortalidad podría deberse a complicaciones por exceso de presión (barotrauma) o volumen (volutrauma) resultantes de la aplicación de la ventilación mecánica. La técnica recomendada en la actualidad (Tabla 6) tolera la persistencia de la hipercapnia (hipercapnia permisiva) y consiste en utilizar volúmenes corrientes relativamente bajos (5-8 ml/kg) y una frecuencia respiratoria de 10 a 12 resp/min. A los fines de prolongar el tiempo espiratorio se debe utilizar un flujo inspiratorio elevado (70-100 L/min.). La hipoxemia se corrige aumentando la FiO₂ más que aplicando PEEP, que puede agravar el riesgo de barotrauma por aumentar la hiperinflación pulmonar.

Tabla 6.- Parámetros recomendados de inicio de la ventilación en pacientes con asma grave (Levy y col.)

Parámetro	Recomendación
Modo	Ventilación controlada por presión
Frecuencia respiratoria	10 ± 2 respiraciones/minuto
Volumen corriente	5-8 ml/kg
Ventilación minuto	6-8 L/min.
PEEP	0 cm H ₂ O
Flujo inspiratorio	80 - 100 L/min.
Presión en la meseta	≤ 35 cm H ₂ O
Relación I:E	≥ 1:3
FiO ₂	1,0 (titular para lograr SpO ₂ >92%)

La hipotensión puede complicar el inicio de la ventilación mecánica. Para reducir los efectos hemodinámicos adversos de la PEEP_i, se recomienda ventilar al paciente con bolsa con 100% de oxígeno a una baja frecuencia mientras se infunde un aporte extra de solución fisiológica previo a las maniobras de intubación. En pacientes con severa hiperinflación, se puede producir hipotensión severa e incontrolable, que se puede mejorar desconectando al paciente del ventilador y permitiendo una pausa espiratoria de 40 segundos.

Manejo ventilatorio

La técnica ventilatoria destinada a minimizar la presión de insuflación utilizando bajos niveles de ventilación minuto se suele asociar con hipercapnia y acidosis respiratoria. En ausencia de un aumento de la presión intracraneana, hemorragia digestiva activa o hipertensión pulmonar, la acidosis respiratoria con niveles elevados de PaCO₂ generalmente es bien tolerada por el paciente sedado, produciendo rara vez arritmias cardíacas e hipertensión. No es recomendable la corrección con bicarbonato, excepto que el pH disminuya por debajo de 7,10. Si se intenta aumentar la ventilación minuto (para reducir la PaCO₂) aumentando la frecuencia respiratoria, invariablemente se producirá una reducción en el tiempo espiratorio y en la relación I:E, un aumento en el atrapamiento aéreo, y paradójicamente se puede producir un aumento de la PaCO₂.

La presión inspiratoria en la meseta y el nivel de PEEP_i reflejan la hiperinflación dinámica. En este sentido, se recomienda mantener un nivel de presión en la meseta inferior a 35 cm H₂O y de PEEP_i inferior a 15 cm H₂O. A medida que la obstrucción de la vía aérea disminuye, se produce un aumento espontáneo y progresivo de la ventilación minuto con niveles aceptables de presiones inspiratorias y disminución de la hiperinflación dinámica. Cuando la PaCO₂ se aproxima a lo normal, el nivel de sedación se puede reducir, las drogas neuromusculares se deben suspender y el paciente debe ser evaluado para el retiro de la asistencia respiratoria.

Informes anecdóticos han sugerido que la aplicación de PEEP externa podría ser beneficiosa durante la ventilación mecánica de pacientes con asma severo. Sin embargo, no parece haber ninguna razón para justificar el empleo de PEEP externa en pacientes bajo ventilación mecánica controlada.

Una vez que el paciente se ha estabilizado en el respirador, es esencial que los agentes farmacológicos descritos anteriormente sean continuados, a fin de tratar la enfermedad de base. Todos los pacientes deben recibir corticosteroides parenterales, excepto que exista una contraindicación formal, altas dosis de βagonistas y antimuscarínicos. La administración de aerosoles a pacientes en ARM exige la consideración de varias variables, incluyendo el tipo de nebulizador a utilizar, tiempo de actuación, modo ventilatorio, volumen corriente, humidificación del circuito y adaptación del paciente. Se debe reconocer que la administración de aerosoles por un

nebulizador colocado cerca del tubo endotraqueal permite la liberación de una pequeña fracción de la droga al sitio de acción, debiendo realizarse los ajustes de los parámetros respiratorios para lograr la mejor combinación de aporte de drogas y asistencia respiratoria.

Efectos adversos de la ARM

El tratamiento del asma severo con ARM se asocia con una serie de complicaciones potencialmente graves, de las cuales las más frecuentes son la hipotensión arterial, el barotrauma y los efectos adversos de las medicaciones utilizadas.

La incidencia de hipotensión durante la ventilación mecánica para el asma severo es aproximadamente del 25%. La hipotensión generalmente ocurre inmediatamente después de la intubación. En el momento de la intubación, varios factores actúan en forma combinada para producir una caída en la presión arterial. El asma severo se asocia con una elevada presión negativa intratorácica durante la respiración espontánea. Al instituir una ventilación con presión positiva, en el contexto de una severa obstrucción al flujo aéreo con hiperinflación dinámica, la presión intratorácica se hace marcadamente positiva. El resultante aumento en la presión en la aurícula derecha produce una reducción significativa en el retorno venoso. El empleo de sedación intravenosa también contribuye al descenso de la presión arterial induciendo una vasodilatación sistémica.

El tratamiento inicial del descenso de la presión arterial es la administración de fluidos y la suspensión de la asistencia respiratoria permitiendo un periodo de espiración prolongado (20 a 40 segundos). Si la presión arterial no se normaliza, se debe considerar la posibilidad de un neumotórax o una disfunción miocárdica. La hipotensión rara vez es consecuencia de una depresión miocárdica, la cual puede ser producida por una profunda hipoxemia o por una activación simpática masiva previa a la intubación.

La incidencia de barotrauma varía ampliamente, pero la incidencia promedio es del 10 al 15%. Esta incidencia ha disminuido con el empleo de volúmenes corrientes progresivamente más bajos. En el asma severo, la entrada de aire en el espacio pleural se puede asociar con una profunda hipotensión e incluso con una disociación electromecánica. Se requiere sólo una pequeña cantidad de aire intrapleural para producir un neumotórax hipertensivo cuando el pulmón está groseramente hiperinsuflado. Clínicamente puede ser dificultoso establecer la causa del deterioro hemodinámico, el cual puede deberse al neumotórax o a la hiperinflación pulmonar *per se*. Excepto que la evidencia de neumotórax sea inequívoca, se debe realizar un test de apnea previo a cualquier intento de drenar el aire pleural.

La parálisis muscular por períodos mayores de 48 horas con bloqueantes neuromusculares se ha asociado al desarrollo de una miopatía severa con parálisis/paresia prolongada de los miembros y, en ocasiones, secuelas severas. La patogénesis de esta miopatía no ha sido establecida. El cuadro anatomopatológico ha revelado inflamación y necrosis muscular y ha sido atribuido al uso de dichas drogas y, quizás, a su asociación con dosis elevadas de corticosteroides. Ello ha llevado a recomendar que el período de parálisis muscular necesario para lograr la adaptación del paciente al respirador sea lo más breve posible (menor de 24 horas) prosiguiendo la sedación con drogas que eviten el bloqueo neuromuscular. En caso de requerirse agentes paralizantes es útil monitorear el grado de bloqueo por medio de la estimulación eléctrica del nervio cubital.

Liberación del ventilador

Una vez que la PaCO₂ ha retornado a lo normal, el paciente estará en condiciones de ser sometido a un ensayo de respiración espontánea utilizando un tubo en T o CPAP. Dependiendo del tamaño del tubo endotraqueal, algunos autores recomiendan utilizar una presión de soporte inspiratorio entre 5 y 8 cm H₂O para vencer la resistencia propia del tubo. Si el paciente permanece alerta con signos vitales aceptables y buen intercambio gaseoso luego de 60-120 minutos de respiración espontánea, se procederá a la extubación.

El autor utiliza cuatro parámetros para asegurar que la extubación será exitosa en el 100% de los casos: gases en sangre normales, FEV₁ > 1 litro luego de empleo de βagonistas, ausencia absoluta de PEEP_i y P_{imax} ≥ 25 cmH₂O. Se controlará al paciente durante un período de 24 horas en terapia intensiva para asegurar una adecuada recuperación clínica.

Ventilación no invasiva

Una opción intermedia para pacientes que no responden rápidamente al tratamiento farmacológico pero que aún se encuentran en condiciones mentales como para cooperar sin requerir intubación y ARM en forma inmediata es la ventilación no invasiva a través de una máscara facial. Sus ventajas son la menor necesidad de sedantes o relajantes musculares y evitar los riesgos potenciales derivados de la intubación traqueal. No todos los pacientes con asma agudo, que presentan habitualmente extrema “sed de aire”, toleran la colocación de la máscara. La utilización de presiones iniciales en dos niveles (inspiratorio de 8 a 10 cm H₂O, espiratorio 2-4 cm H₂O) que luego son regulados de acuerdo con la adaptación del paciente, puede disminuir el trabajo respiratorio y evitar la fatiga muscular mientras hace efecto el tratamiento farmacológico.

Cuando la mejoría es dramática y persiste por algunas horas, se debe iniciar la remoción de la máscara o la reducción de la presión de soporte. Si el paciente no mejora claramente o parece encontrarse en un estado marginal con la ventilación no invasiva, se ha comprobado que la remoción de la misma puede precipitar un deterioro muy rápido, de modo que se debe disponer de todos los elementos de intubación y personal entrenado para proceder al próximo nivel de tratamiento.

Son necesarias series mayores con estudios controlados antes de recomendar esta opción en pacientes con asma severo que no responden inicialmente al tratamiento farmacológico.

PREVENCIÓN

En los pacientes que han sufrido un ataque grave de asma y que han sido dados de alta del hospital, es necesario implementar un adecuado programa de seguimiento. Estos pacientes tienen una incidencia de mortalidad del 10% en el año subsecuente al evento. La admisión rápida a servicios especializados y un adecuado plan de control parecen reducir esta mortalidad. Analizando la evolución de los pacientes que han sufrido un ataque de asma casi fatal, es evidente que los sujetos que cumplen con un programa de seguimiento regular tienen buena sobrevida; por el contrario, aquellos que no son complacientes con los tratamientos prescritos tienen riesgo de recaídas y de muerte.

En la actualidad, se admite que el programa más razonable para utilizar en pacientes dados de alta luego de un evento casi fatal de asma, es proveer adecuadas dosis de terapéutica antiinflamatoria inhalada, monitoreo periódico y regular del flujo pico, y una buena comunicación con el médico o servicio especializado durante el seguimiento.

Es imprescindible la educación de los pacientes y de sus familiares. Varios consensos internacionales han establecido las medidas que debe tomar el paciente durante un ataque agudo de asma y mientras se dirige al hospital. Un estudio de seguimiento durante ocho años en el cual se evaluaron 75 niños que sufrieron ataques graves de asma, mostró que la intervención agresiva y rápida previene la muerte por asma y provee una buena contención a pacientes y familiares.

Varios autores han informado deficiencias en los programas de manejo ambulatorio de los episodios de asma casi fatal, aun en los países industrializados. Campbell y colaboradores hallaron que antes de un ataque de asma casi fatal, el 79% de los pacientes habían concurrido a un servicio de asistencia en las últimas semanas, y 27% de los que utilizaban agonistas β_2 nebulizados en forma regular habían aumentado la dosis recientemente. En adición, menos del 50% habían sido instruidos para el empleo de esteroides inhalados, y sólo el 7% habían aumentado o adicionado esteroides orales al régimen de tratamiento luego de un evento casi fatal.

Por último, se ha comprobado que existe una diferencia en los pacientes que han sufrido un ataque casi fatal entre el conocimiento que tienen de su enfermedad y las conductas que adoptan con respecto a ella. Los factores asociados con esta disociación conocimiento-conducta parecen ser fundamentalmente socioeconómicos: ansiedad, pesimismo, costo médico, rol laboral. Los factores que pueden modificar esta disociación son una adecuada relación médico-paciente, existencia de un plan de acción, disponibilidad de corticoides orales y de autocontrol con determinaciones de flujo pico.

BIBLIOGRAFIA

- Adams B., Cydulka R.: Asthma evaluation and management. *Emerg Med Clin N Am* 21:315-2003
- Apner A., Reisine S., Kennedy D.: To identify the demographic predictors of asthma treatment site: outpatient clinic, emergency department, or hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79:353-1997
- Arnold A., Lane D., Zapata E.: The speed of onset and severity of acute severe asthma. *Br J Dis Chest* 76:157-1982
- Beaty C., Pierson D.: Mechanical ventilation in the adult patient with acute severe asthma. *Clin Pulmonary Med* 4:113-1997
- Behbehani N., Al-Mane F., D'yachkova Y.: Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma: the role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* 115:1627-1999
- Bellomo R., McLaughlin P., Tai E.: Asthma requiring mechanical ventilation: a low morbidity approach. *Chest* 105:891-1994
- Bohn D., Kisson N.: Acute asthma. *Pediatr Crit Care Med* 2:151-2001
- Bousquet J., Jeffery P., Busse W.: Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1720-2000
- Braman S., Kaemmerlen J.: Intensive care of status asthmaticus. *JAMA* 264:366-1990
- Busse W., Schlegel S., Wenzel S.: Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 106:1033-2000
- Cohen N., Eigen H., Shaughnessy T.: Status asthmaticus. *Crit Care Clin* 13: 459-1997
- Corbridge T., Hall J.: The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Amer J Respir Crit Care Med* 151:1296-1995
- Corbridge S., Corbridge T.: Severe exacerbations of asthma. *Crit Care Nurs Q* 27:207-2004
- Darioli R., Perret C.: Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 129:385-1984
- Dhuper S., Maggiore D., Chung V.: Profile of near-fatal asthma in an inner-city hospital. *Chest* 124:1880-2003
- Donahue J., Weiss S., Livingston J.: Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 277:887-1997

- Donahue J.: Therapeutic responses in asthma and CPOD: Bronchodilators. *Chest* 126: (Suppl 2):125S-2004
- Drazen J., Israel E., Boushey H.: Comparison of regularly schedule with as needed use of albuterol in mild asthma. *N Engl J Med* 335:841-1996
- Dutta E., Li J.: β agonists. *Med Clin North Amer* 991:1008-2002
- Fanta C.: Asthma management from emergency department to intensive care unit. En Sheffer A.: Fatal asthma. Marcel Dekker, Inc. New York, 1998
- Fernandez M., Villagra A., Blanch L: Non-invasive ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 27:486-2001
- Fitzgerald J., Macklem P.: Fatal asthma. *Annu Rev Med* 47:161-1996
- Fitzgerald M.: Acute asthma. *Brit Med J* 323:841-2001
- Gelb A., Schein A., Nussbaum E.: Risk factors for near-fatal asthma. *Chest* 126:1138-2004
- Gibbs M., Camargo C., Rowe B.: State of the art: Therapeutic controversies in severe acute asthma. *Acad Emerg Med* 7:800-2000
- Grunfeld A., Beverage R., Berkowitz J.: Management of acute asthma in Canada: an assessment of emergency physician behavior. *J Exp Med* 15:547-1997
- Jain S., Hanania N., Guntupalli K.: Ventilation of patients with asthma and obstructive lung disease. *Crit Care Clin* 14:685-1998
- Kass J., Castriotta R.: Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest* 107:757-1995
- Keith Mansel J., Stogner S., Petrine M.: Mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Amer J Med* 89:42-1990
- Kikuchi Y., Okabe S., Tamura G.: Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 330:1329-1994
- Kips J., Pauwels R.: Low dose inhaled corticosteroids an the prevention of death from asthma. *Thorax* 56 (Suppl II):ii74-2001
- Kolbe J., Vamos M., Fergusson W.: Differential influences of asthma self-management knowledge and self-management behavior in acute severe asthma. *Chest* 110:1463-1996
- Larj M., Bleecker E.: Therapeutic responses in asthma and COPD: corticosteroids. *Chest* 126:(Suppl 2):138S-2004
- Leatherman J.: Life threatening asthma. *Clin Chest Med* 15:453-1994
- Leatherman J.: Mechanical ventilation in severe asthma. En Marini J., Slutsky A. (Edit.): Physiological basis of ventilatory support. Marcel Dekker, New York, 1998
- Levy B., Kitch B., Fanta C.: Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Intensive Care Med* 24:105-1998
- Liggett S.: Polymorphisms of the beta₂ adrenergic receptor and asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 156:S156-1997
- Maddox L., Schwartz D.: The pathophysiology of asthma. *Annu Rev Med* 53:477-2002
- Magadle R., Yanay N., Weiner P.: The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 121:329-2002
- Marik P., Varon J., Fromm R.: The management of acute severe asthma. *J Emerg Med* 23:257-2002
- McFadden E.: Fatal and near fatal asthma. *N Engl J Med* 324:409-1991
- McFadden E., Sanadi N., Strauss L.: The influence of parasympatholytics on the resolution of acute attacks of asthma. *Amer J Med* 102:7-1997
- McFadden E., Warren E.: Observations on asthma mortality. *Arch Inter Med* 127:142-1997
- McFadden E.: Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 168:740-2003
- Meduri G., Cook T., Turner R.: Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 110:767-1996
- Milgrom H., Bender B.: Current issues in the use of theophylline. *Am Rev Respir Dis* 147:S33-1993
- Mitchell I., Tough S., Semple L.: Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest* 121:1407-2002
- Molfino N., Nannini L., Martelli A.: Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 324:285-1991

- Molfino N., Wright S., Katz I.: Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 338:199-1991
- Molfino N., Slutsky A.: Near fatal asthma. *Eur Respir J* 7:981-1994
- National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication N° 97-4051 A., Bethesda, Maryland, 1997
- Neville E., Gribbin H., Harrison B.: Acute severe asthma. *Respiratory Medicine* 85:463-1991
- Newhouse M., Chapman K., McCallum A.: Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Chest* 110:595-1996
- Papiris S., Kotanidou A., Malagari K.: Severe asthma. *Critical Care* 6:30-2002
- Pendergraft T., Stanford R., Beasley R.: Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 93:29-2004
- Pepe P., Marini J.: Occult positive end expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the autoPEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 126:166-1982
- Phipps P., Garrard C.: Acute severe asthma in the intensive care unit. *Thorax* 58:81-2003
- Raimondi A., Schottlender J., Lombardi D.: Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered dose inhaler with spacer, or dry powder. *Chest* 112:24-1997
- Rea H., Garrett J., Lanes S.: The association between asthma drugs and severe life threatening attacks. *Chest* 110:1446-1996
- Rodrigo G., Rodrigo C.: A new index for early prediction of hospitalization in patients with acute asthma. *Am J Emerg Med* 15:8-1997
- Rodrigo G., Rodrigo C.: Corticosteroids en the Emergency Department therapy of acute adult asthma. *Chest* 116:285-1999
- Rodrigo G., Rodrigo C., Burschtin O.: A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 107:363-1999
- Rodrigo G., Rodrigo C.: Rapid-onset asthma attack. *Chest* 118:1547-2000
- Rodrigo G., Rodrigo C., Hall J.: Acute asthma in adults: a review. *Chest* 125:1081-2004
- Rowe B., Bretzlaff J., Bourdon C.: Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 36:181-2000
- Siwik J., Nowak R., Zoratti E.: The evaluation and management of acute, severe asthma. *Med Clin N Am* 86:1049-2002
- Smith D., Riel J., Tilles I.: Intravenous epinephrine in life-threatening asthma. *Ann Emerg Med* 41:May 2003
- Spitzer W., Suissa S., Ernst P.: The use of beta agonist and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 326:501-1992
- Stather D., Stewart T.: Mechanical ventilation in severe asthma. *Critical Care* 9 (DOI 10.1186/cc3733), 2005
- Strunk R.: Identification of the fatality-prone subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 83:477-1989
- Suissa S., Blais L., Ernst P.: Patterns of increasing beta agonist use and the risk of fatal or near fatal asthma. *Eur Respir J* 7:1602-1994
- Suissa S., Ernst P., Benayoun S.: Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 343:332-2000
- Tobin M.: Status asthmaticus. *Applied Cardiop Pathophys* 3:229-1990
- Tuxen D., Lane S.: The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 136:872-1987
- Warren E., McFadden E.: Sudden death in asthma. En P. J. Barnes, M. M. Grustein, A. R. Leff (Edit.): *Asthma*. Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1997
- Wasserfallen J., Schaller M., Feihl F.: Sudden asphyctic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 142:108-1990
- Williams T., Tuxen D., Scheinkestel C.: Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:607-1992
- Wrenn K., Slovis C., Murphy F.: Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the Emergency Room. *Arch Intern Med* 115:241-1991