

Asma fatal o casi fatal: ¿entidad clínica o manejo inadecuado?

G.J. Rodrigo^a, C. Rodrigo^b y L.J. Nannini^c

^aDepartamento de Emergencia. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

^bUnidad de Cuidado Intensivo. Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Montevideo. Uruguay.

^cSección de Neumología. Hospital G. Baigorria. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea asociada con hiperreactividad, limitación al flujo aéreo y síntomas respiratorios^{1,2}. Se trata de una patología que ocurre a lo largo del mundo independientemente del nivel de desarrollo. Existe clara evidencia de que en los últimos 30 años se ha producido un considerable incremento de su prevalencia³⁻⁵. Todos los pacientes con asma tienen posibilidades de desarrollar exacerbaciones caracterizadas por dificultad respiratoria, tos, sibilancias, así como por una disminución del flujo aéreo espiratorio que puede cuantificarse mediante la medida de la función pulmonar. Para describir esta condición se utilizan términos tales como crisis asmática, asma aguda, exacerbación asmática o estado de mal asmático. La intensidad de estos episodios agudos puede oscilar desde la crisis de carácter leve hasta otras de una extrema gravedad, condición denominada “asma casi fatal” (definida por la aparición de diversos eventos tales como parada cardiorrespiratoria, intubación orotraqueal y ventilación mecánica, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, hipercapnia o acidemia)⁶⁻⁸, culminando en ocasiones con la muerte del paciente (asma fatal). El asma casi fatal afecta a un grupo de pacientes con riesgo de muerte y, por tanto, constituye una fuente de información muy importante acerca de los factores que conducen a este desenlace⁹. Más frecuentemente los episodios agudos evolucionan en cuestión de horas, días e incluso semanas; por el contrario, una minoría desarrolla crisis de rápida evolución (pocas horas o raramente minutos). Finalmente, si bien en términos globales la tasa de mortalidad por asma es relativamente baja en comparación con otras patologías, la muerte por esta enfermedad se ha vinculado con múltiples factores, muchas veces contradictorios, tales como el uso de las medicaciones antiasmáticas, la predisposición intrínseca para desarrollar crisis de evolución rápida y de extrema

gravedad¹⁰, errores en el manejo de estos pacientes y la demora en recibir atención médica¹¹⁻¹⁷. El objetivo de esta revisión es analizar el fenómeno del asma fatal o casi fatal en términos de su reconocimiento, fisiopatología, factores desencadenantes y de riesgo, así como la prevención y su tratamiento, a los efectos de determinar si se trata de una entidad clínica bien definida con una mayor gravedad intrínseca o, por el contrario, es el resultado de una conjunción de factores en un paciente dado y, por tanto, una situación adquirida y modificable.

Epidemiología

El asma aguda constituye un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencia y emergencia, siendo los adolescentes y los adultos jóvenes quienes más requieren atención médica¹⁸. Si bien esta enfermedad ha sido reconocida desde la antigüedad, es a partir de los inicios del siglo XX cuando la mortalidad comienza a llamar la atención de la comunidad científica¹⁹⁻²². En la década de 1960 se comunica un incremento brusco (“epidémico”) de las muertes entre asmáticos jóvenes del Reino Unido, Nueva Zelanda y Australia²³⁻²⁸. En el Reino Unido la tasa de mortalidad para pacientes de 5-34 años de edad se triplicó entre 1959 y 1966 (desde 0,74 a 2,18 por 100.000). Es interesante que, mientras que en el Reino Unido y Australia las tasas de mortalidad por asma disminuyeron durante los años 1970, Nueva Zelanda constituyó el único país donde se produjo un nuevo incremento “epidémico”^{29,30}. Si bien estos dos picos de mortalidad fueron relacionados con la utilización no controlada de agonistas beta mediante inhaladores de dosis de medida presurizados (isoprenalina y fenoterol, respectivamente), los diversos estudios no han podido descartar totalmente otros factores causales (el uso incrementado de medicación puede reflejar la mayor gravedad de la enfermedad así como su escaso control). Si bien la retirada del fenoterol en Nueva Zelanda se asoció con una disminución de la mortalidad, también coincidió con la introducción de los corticoides inhalados³¹. Por otro lado, en otros países el uso del fenoterol no pudo asociarse con el incremento de la

Correspondencia: Dr. G.J. Rodrigo.
Departamento de Emergencia. Hospital Central de las FF.AA.
Avda. 8 de Octubre, 3020. 11600 Montevideo. Uruguay.
Correo electrónico: gurodrig@adinet.com.uy

Recibido: 24-3-2003; aceptado para su publicación: 1-4-2003.

mortalidad por asma, y la tasa de mortalidad aumentó en otros donde este agonista beta no se utilizaba³². Por último, durante la década de 1990 se asistió a una estabilización e incluso a una disminución de la mortalidad en varios países^{12,33,34}, lo que indica, entre otras cosas, una mejoría en el tratamiento de la enfermedad. De forma concordante, en la última década se ha producido una disminución del número de pacientes con asma aguda que requieren ingreso a las unidades de cuidados intensivos, así como una tendencia a ingresar a pacientes con menor gravedad junto con una reducción en la duración de la hospitalización³⁵. Si bien la frecuencia de exacerbaciones con riesgo de vida depende de cómo se las defina, una estimación indica que afecta a 5 de cada 100.000 pacientes con asma por año³⁶. Actualmente la mayoría de las muertes ocurren en la comunidad (en el hogar, lugar de trabajo o durante el traslado a un hospital), siendo la hipoxia cerebral como resultado de la parada cardiorrespiratoria la causa de muerte más frecuentemente comunicada³⁷.

Factores de riesgo

Se han identificado múltiples factores cuya presencia incrementa la probabilidad de desarrollar una crisis asmática fatal o casi fatal (tabla I). Sin embargo, no todos los pacientes presentan estas características y, por otro lado, muchos de los que las poseen nunca desarrollarán este tipo de crisis. Por tanto, el valor predictivo de dichos factores es relativo: su presencia incrementa la probabilidad, pero su ausencia carece de valor. Por esta razón deberíamos considerar que toda crisis asmática presenta la potencialidad de ser fatal³⁸.

Probablemente el marcador epidemiológico más específicamente asociado con un incremento del riesgo de muerte por asma es la hospitalización durante el año precedente al evento^{6-7,39-44}. Esto es particularmente cierto si las hospitalizaciones son recurrentes y los pacientes han requerido intubación orotraqueal, ventilación mecánica e ingreso en una unidad de cuidados intensivos. De todas formas, una historia con estas características sólo se puede constatar en un número limitado de pacientes.

Por otro lado, numerosos estudios muestran importantes deficiencias en el abordaje del asma^{8,11-17,40-46}. Así, existe un número insuficiente de asmáticos tratados por especialistas que reciben un tratamiento regular con corticoides inhalados, que utilizan un medidor del flujo espiratorio o que usan cámaras de inhalación, además de presentar muchas veces una pobre adherencia al tratamiento. Muchos pacientes carecen de un plan de acción escrito con el objetivo de modificar su tratamiento en respuesta a la autoevaluación de la gravedad de su asma. Así, los estudios muestran que las muertes ocurren típicamente en pacientes que presentan una enfermedad mal controlada y cuyo estado se deteriora gradualmente durante días o semanas antes de presentar el episodio fatal o casi fatal. Esta observación sugiere que tanto pacientes como médicos disponen del tiempo suficiente para reconocer la gravedad de la crisis y revertir el deterioro. Además cabe mencionar los errores come-

TABLA I
Factores de riesgo de asma fatal o casi fatal

Episodios previos de asma casi fatal
Hospitalización durante el año previo
Requerimientos previos de intubación y ventilación mecánica
Manejo médico de baja calidad
Uso incrementado de agonistas beta
Nivel socioeconómico
Enfermedad psiquiátrica y trastorno psicosocial
Atopia
Polimorfismos de los receptores β_2
Percepción disminuida de la obstrucción de la vía aérea
Uso de tranquilizantes mayores
Asma lábil

tidos, en particular, durante el manejo del episodio agudo, como lo son la evaluación inadecuada de la gravedad por no utilizar medidas objetivas de la obstrucción bronquial (flujo espiratorio máximo [FEM] o volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁]) y el subtratamiento como consecuencia de la administración de dosis insuficientes de fármacos antiastmáticos.

El incremento del riesgo de muerte asociado al aumento de la utilización de agonistas beta ha recibido mucha atención en las últimas décadas^{13,43,45-48}. Si bien existe evidencia de que estos fármacos deberían utilizarse sólo a demanda, no de forma regular⁴⁹, ya que el uso excesivo de agonistas beta de acción rápida aumenta sensiblemente el riesgo de asma fatal o casi fatal, esto no significa que exista una relación causa-efecto. Así, en muchos pacientes el consumo aumentado es el reflejo de un asma más grave y mal controlada. La taquifilaxis en la acción broncodilatadora de los agonistas beta de acción rápida no ha podido demostrarse en el asma, con la excepción de un subgrupo de sujetos (15% del total) que manifiestan desensibilización a la acción broncodilatadora de los receptores agonistas β_2 cuando son tratados con dosis fijas, debido al polimorfismo genotípico en homocigotas arginina 16⁵⁰. El formoterol puede indicarse como aliviador a demanda⁵¹, pero se ha descrito desensibilización al cabo de dos semanas de tratamiento regular⁵².

Un nivel socioeconómico bajo también se vincula con un riesgo incrementado de presentar asma fatal o casi fatal. Así, este factor determinaría dificultades en el acceso a los sistemas de salud, lo que explicaría, por ejemplo, las diferencias étnicas referidas en la bibliografía⁵³. Especial atención debe prestarse a las características de la personalidad de los pacientes, así como a los factores psicológicos. Los pacientes hospitalizados por asma aguda presentan con mayor frecuencia factores psicológicos adversos^{54,55}. Recientemente se ha demostrado que la ansiedad y la depresión incrementan la frecuencia de hospitalizaciones y recaídas⁵⁶. Otros factores de riesgo incluyen los antecedentes de atopia^{41,44}, así como la presencia de los receptores adrenérgicos- β_2 disfuncionales o el uso de tranquilizantes mayores^{57,58}.

Asimismo se ha indicado que una percepción disminuida de la disnea frente a la obstrucción de la vía aérea constituye un factor de riesgo⁵⁹. Esta característica predomina en pacientes de sexo femenino, de edad avanzada, con asma de duración prolongada, con un consumo

diario de agonistas beta disminuido, así como con un mayor número de consultas a los servicios de urgencia o emergencia, de hospitalizaciones y de episodios de asma fatal o casi fatal⁶⁰. Aunque los factores que afectan a la percepción de la disnea no se conocen bien (cambios en los volúmenes pulmonares, velocidad de la broncoconstricción, grado de ansiedad, duración del asma, edad e inflamación de la vía aérea), no se trataría de un defecto congénito, sino más bien de una característica adquirida y modificable^{61,62}. Sin embargo, mediante la utilización de la técnica de los potenciales evocados se ha encontrado una diferencia en los mecanismos de procesamiento perceptivo del esfuerzo respiratorio entre sujetos con y sin asma⁶³. Finalmente se han descrito asmáticos que presentan variaciones diurnas extremas del FEM (asma lábil). Si bien estos pacientes pueden tener valores normales durante los intervalos, estas fluctuaciones pueden contribuir al desarrollo de episodios de asma fatal o casi fatal⁶⁴.

Fisiopatología

Múltiples factores son capaces de desencadenar una crisis de asma fatal o casi fatal (tabla II) a través de la inflamación de la vía aérea, el espasmo del músculo liso de ésta o ambos mecanismos. Estos factores son los mismos que habitualmente desencadenan cualquier exacerbación asmática. La exposición a los alérgenos, entre los que se destaca la spora de *Alternaria alternata*⁶⁵, la polución del aire (interior y exterior) y las infecciones respiratorias (frecuentemente virales), constituye el principal desencadenante clínicamente identificado. Otros factores conocidos son los trastornos emocionales⁶², los conservantes de alimentos como el metabisulfito de sodio⁶⁶ y fármacos como los bloqueantes beta, la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos⁶⁷. El uso de drogas

ilícitas y el alcohol también aparece como factor precipitante⁶⁸⁻⁷⁰. Finalmente, la llamada asma epidémica, definida como la aparición simultánea en el espacio y el tiempo de un número anormalmente elevado de pacientes con crisis asmática, que se ha comunicado en por lo menos una docena de lugares de todo el mundo, probablemente se vincule a una combinación de factores tales como la polución ambiental y los cambios atmosféricos⁷¹. Sin embargo, sólo en contadas ocasiones los estudios dedicados al asma casi fatal describen las posibles causas del ataque potencialmente fatal. En una anterior revisión se consignó que sólo en el 7% de más de 1.000 episodios se había descubierto la causa⁷².

El estrechamiento progresivo de la vía aérea producido por la inflamación de ésta y/o el incremento del tono del músculo liso en los bronquiolos respiratorios constituye el factor fundamental de la exacerbación asmática conduciendo a: *a*) un aumento de la resistencia al flujo aéreo; *b*) la hiperinsuflación pulmonar, y *c*) una disminución de la relación ventilación/perfusión (V/Q). Así, la insuficiencia respiratoria es la consecuencia del aumento del trabajo respiratorio, de la ineficiencia del intercambio gaseoso y de la fatiga muscular.

Evolución de la crisis asmática

Existen dos escenarios patogénicos diferentes en la progresión de la exacerbación asmática (tabla III). Cuando el factor predominante es la inflamación de la vía aérea, los pacientes presentan un deterioro clínico y funcional lentamente progresivo (medido en horas, días y aun en semanas), que constituye la crisis asmática tipo I o de evolución lenta. La información procedente de varios estudios de cohorte muestra que la prevalencia de este tipo de crisis se encuentra entre el 80 y el 90% de los adultos con asma aguda que consultan en un servicio de urgencia o emergencia⁷³⁻⁷⁶. Los factores desencadenantes más frecuentes son las infecciones respiratorias altas, presentando estos pacientes una respuesta terapéutica lenta (fig. 1). En el segundo escenario, el broncospasmo constituye el mecanismo predominante, presentando los pacientes una crisis asmática tipo II o de evolución rápida, asma asfíctica o asma hiperaguda, caracterizada por una evolución menor de 3-6 h tras el comienzo de los síntomas, aunque rara vez de minutos. Los alérgenos respiratorios, el ejercicio y el estrés psicosocial constituyen los desencadenantes más frecuentes.

TABLA II
Factores desencadenantes de asma fatal o casi fatal

Alérgenos Infecciones respiratorias Alteraciones emocionales Ejercicio Polución del aire Alimentos y conservantes/colorantes Fármacos Cambios meteorológicos

TABLA III
Características predominantes de los pacientes con asma aguda de lenta o rápida evolución

Tipo 1: progresión lenta	Tipo 2: progresión rápida
Asma aguda de lenta evolución Deterioro progresivo (> 6 h; frecuentemente días o semanas) Del 80 al 90% de los pacientes Predominio femenino Infección respiratoria alta como desencadenante más frecuente	Asma aguda de rápida evolución, asma asfíctica o hiperaguda Deterioro rápido (< 3-6 h) Del 10 al 20% de los pacientes Predominio masculino Alérgenos respiratorios, ejercicio y estrés psicosocial como desencadenantes más frecuentes
Obstrucción de la vía aérea menos grave Lenta respuesta al tratamiento y mayor frecuencia de hospitalizaciones	Obstrucción de la vía aérea más grave Rápida respuesta al tratamiento y menor frecuencia de hospitalizaciones
Mecanismo predominante: inflamación de la vía aérea	Mecanismo predominante: espasmo del músculo liso

A pesar de la mayor gravedad inicial, estos pacientes muestran una respuesta al tratamiento más rápida e ingresan en el hospital menos frecuentemente.

Otros estudios han evaluado la evolución temporal en los casos específicos de pacientes con asma fatal o casi fatal (tabla IV)^{7-8,10,41,43,46,77}. Así, a partir de estos datos se puede observar que entre el 10 y el 60% de los pacientes con asma casi fatal presentaron una crisis de evolución rápida (< 3-6 h). Considerando que el estudio que muestra el mayor porcentaje probablemente esté sometido a un sesgo importante, derivado del hecho de que se trata de una encuesta a especialistas con una respuesta de apenas el 11%⁴¹, una inspección de los estudios restantes indica que, en promedio, no más de un tercio de estos pacientes presentan una evolución rápida, lo que representa un porcentaje ligeramente superior al hallado en pacientes agudos severos. Deberá tenerse en cuenta que estos estudios incluyen muestras pequeñas de pacientes con asma fatal o casi fatal y, por esa razón, están sujetos a un sesgo potencialmente importante. También se ha demostrado que la estimación de la duración de los síntomas puede estar subestimada y, por tanto, ser mayor de lo considerado⁷³. En términos generales, es posible que la evolución temporal del asma fatal o casi fatal sea similar a la que presentan las exacerbaciones graves que requieren tratamiento en los servicios de urgencia o emergencia. También se ha querido ver en estos dos tipos de evolución un sustrato histológico diferente, con un predominio de neutrófilos en el infiltrado de la submucosa bronquial de los pacientes con asma fatal de rápida evolución, y de los eosinófilos en los pacientes con lenta evolución⁷⁸. Sin embargo, estos resultados se basan en la evaluación de unos pocos pacientes. Finalmente, de acuerdo con lo anterior, podríamos concebir una historia natural del asma fatal o casi fatal cuyo punto de partida está constituido por una crisis asmática que evoluciona de forma variable de acuerdo con la conjunción o no de ciertos factores (fig. 2) y que puede presentar en algunas ocasiones riesgo para la vida.

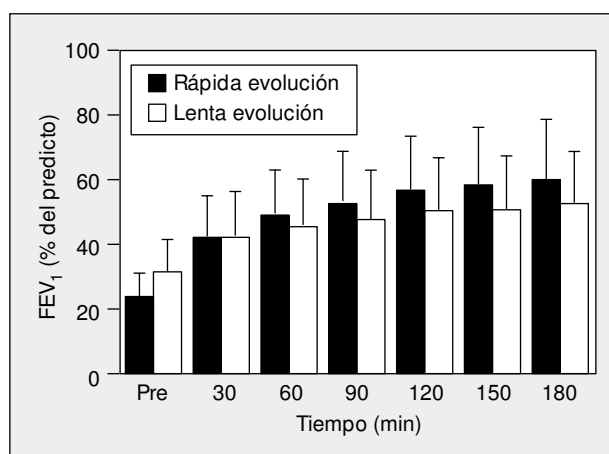


Fig. 1. Valores medios del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) en pacientes con asma aguda de evolución rápida y evolución lenta tratados con dosis altas y repetidas de salbutamol inhalado durante 3 h. Existen diferencias significativas entre los dos grupos (p < 0,05) en el pretratamiento (pre) y a los 120, 150 y 180 min de tratamiento. (Reproducida con permiso de Rodrigo y Rodrigo⁷⁶.)

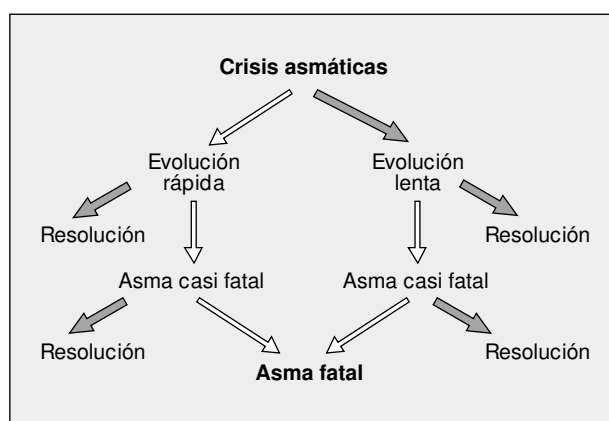


Fig. 2. Historia natural del asma fatal o casi fatal. El grosor de las líneas representa la frecuencia de cada evento (no proporcionalidad).

TABLA IV
Curso temporal de la exacerbación asmática en los casos de asma fatal o casi fatal

Estudio	Diseño	Asmáticos evaluados	Asma casi fatal de rápida evolución (%)	Asma fatal de rápida evolución (%)
Wasserfallen et al ¹⁰	Descriptivo Retrospectivo	Asma casi fatal (ventilación mecánica) en UCI	29	
Kallenbach et al ⁷⁷	Casos y controles Retrospectivo	Asma casi fatal (ventilación mecánica) en UCI	28	25
Turner et al ⁷	Casos y controles Prospectivo	Asma casi fatal en hospitalizados	< 10	
Hessel et al ⁴⁶	Casos y controles Retrospectivo Multicéntrico	Asma fatal		38
Hannaway ⁴¹	Descriptivo Encuesta a especialistas (11% respuesta)	Asma fatal y casi fatal	60	80
Moore et al ⁴³	Descriptivo Retrospectivo	Asma casi fatal en hospitalizados	38	
Plaza et al ⁸	Descriptivo Prospectivo Multicéntrico	Asma fatal y casi fatal en hospitalizados	20	9

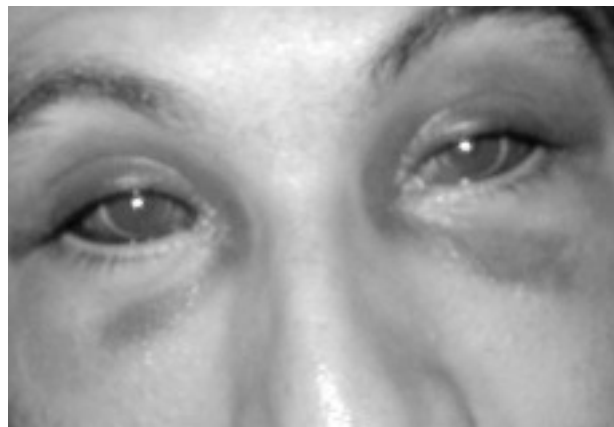


Fig. 3. Paciente de sexo masculino de 35 años de edad aquejado de una crisis asmática grave de una semana de evolución. Tratado en su domicilio por el médico de una unidad de urgencia móvil con dosis altas de agonistas beta inhalados, mejoró rápidamente (no requirió intubación). Posteriormente se le trasladó a una unidad de cuidados intensivos a fin de continuar tratamiento, y en el momento de su ingreso se constató la presencia de hematomas bipalpebrales (izqda.) junto con hemorragias conjuntivales (dcha.).

Mecánica pulmonar e interacciones cardiopulmonares

Como ya se ha establecido, la obstrucción de la vía aérea constituye el trastorno fisiopatológico más importante del asma aguda, provocando una disminución de los flujos aéreos que puede cuantificarse mediante la medida de la función pulmonar (FEM o FEV₁)⁷⁹. Cuando la limitación del flujo espiratorio es suficientemente intensa, se genera la hiperinsuflación dinámica. Este fenómeno puede apreciarse en la radiografía de tórax mediante la visualización del incremento de los diámetros pulmonares, así como del aplanamiento de las cúpulas diafragmáticas. La hiperinsuflación dinámica, junto con el aumento de la actividad de los músculos respiratorios y las oscilaciones extremas de la presión intratorácica (debido a los esfuerzos musculares inspiratorios y espiratorios), afecta a la actividad cardiovascular⁸⁰. Durante la espiración forzada aumenta la presión intratorácica y disminuyen tanto el retorno venoso como el llenado del ventrículo derecho. Por otro lado, los esfuerzos inspiratorios forzados como consecuencia de la obstrucción de la vía aérea conducen a un aumento del retorno venoso y del llenado del ventrículo derecho. Los cambios extremos de la presión pleural negativa pueden también afectar la función del ventrículo izquierdo por aumento de la poscarga. Así, el efecto de estos dos eventos respiratorios cíclicos consiste en acentuar el volumen sistólico durante la inspiración y reducirlo durante la espiración. Esto puede medirse como un incremento del pulso paradójico, es decir, la diferencia entre la presión arterial sistólica máxima y mínima durante el ciclo respiratorio.

Intercambio gaseoso

El trastorno más frecuente de los gases sanguíneos en los pacientes con exacerbaciones asmáticas consiste en hipoxemia acompañada de hipocapnia y alcalosis respiratoria⁸¹⁻⁸³. Si la obstrucción de la vía aérea es muy importante y se mantiene, puede producirse una acentuación de la hipoxemia junto con hipercapnia y acidosis

metabólica (acidosis láctica), además de acidosis respiratoria, como consecuencia de la fatiga muscular y de la incapacidad para mantener una ventilación alveolar adecuada. Los estudios de pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a una crisis asmática grave mediante la utilización de la técnica de los gases inertes han demostrado la existencia de una relación V/Q bimodal con escaso cortocircuito⁸⁴⁻⁸⁶. Estos estudios indican que una parte sustancial de la perfusión se encuentra asociada con áreas pulmonares con baja V/Q. Por tanto, esta desigualdad regional constituye el mecanismo más importante de la hipoxemia. La retención del CO₂ durante la exacerbación asmática también puede estar asociada con el trastorno V/Q, así como con la hipoventilación alveolar por fatiga muscular. Estas observaciones tienen una importante implicación terapéutica ya que, dado que el trastorno dominante es la alteración V/Q, la hipoxemia puede corregirse rápidamente mediante la administración de modestas concentraciones de oxígeno (25-40%).

La combinación de hipercapnia y aumento de las presiones intratorácicas puede producir un incremento significativo de la presión intracraneal. Consistente con esto, diversas comunicaciones clínicas han descrito a pacientes asmáticos que presentan signos neurológicos tales como midriasis uni o bilateral⁸⁷⁻⁸⁸, tetraparesia⁸⁹, así como hemorragias subaracnoidea⁹⁰ y conjuntival (fig. 3)⁹¹, desarrolladas durante el curso del episodio agudo.

Eventos fisiopatológicos del asma fatal

Los dos eventos fisiopatológicos más importantes directamente implicados en el asma fatal son las arritmias cardíacas y la asfixia. El primero se encuentra vinculado con los efectos adversos de los fármacos broncodilatadores. De más está decir que esta concepción ha generado un intenso temor a la utilización de los agonistas beta administrados especialmente mediante inhaladores de dosis medida presurizados, tanto en los pacientes

como en los médicos, lo que ha conducido al subtratamiento. Así, las arritmias cardíacas podrían determinar buena parte de la mortalidad observada. Teóricamente, el riesgo se incrementa por el uso de altas dosis de agonistas beta en condiciones de hipoxia, hipopotasemia y prolongación del intervalo QTc^{92,93}. Diversos estudios han relacionado los aerosoles broncodilatadores con el incremento de la mortalidad experimentado particularmente en los años 1960^{94,95}, encontrando una correlación positiva entre las ventas de estos fármacos y las muertes por asma. Sin embargo, la evidencia epidemiológica también reveló importantes discrepancias entre estos dos factores en diversos países⁹⁶. De igual forma, es improbable que la segunda "epidemia" ocurrida en Nueva Zelanda a partir del año 1975 pueda atribuirse a los broncodilatadores, ya que la mortalidad comenzó a descender en el año 1979, mientras que el incremento en las ventas de broncodilatadores continuó sin descender hasta entrada la década de 1980⁹⁷. Estudios de casos y controles más modernos han confirmado que el uso excesivo de agonistas beta de corta duración de acción junto con el pobre o nulo uso de corticoides inhalados se asocia con asma fatal o casi fatal^{7,13,46,47,98,99}. Sin embargo, esta asociación puede explicarse sobre la base de que, cuanto más grave sea el asma, mayores serán la medicación requerida y la tasa de mortalidad¹⁰⁰. De manera concordante, estos estudios no han constatado arritmias asociadas con los episodios de asma fatal o casi fatal^{7,41,77,100}. Finalmente, tampoco la utilización de dosis altas de agonistas beta en el tratamiento de pacientes con crisis asmáticas graves se ha acompañado de arritmias^{101,102}.

Una hipótesis más probable consiste en que las muertes ocurren como resultado de la asfixia debida a la limitación extrema del flujo aéreo y a la hipoxia resultante. Así, se ha demostrado que los episodios de asma casi fatal se encuentran asociados con insuficiencia respiratoria e hipoxemia¹⁰³. Los datos han mostrado que, a pesar de la existencia de una hipercapnia extrema, el paciente puede recuperarse rápidamente cuando se instala un tratamiento eficaz y se corrige la hipoxemia. A pesar de la marcada acidosis respiratoria de estos pacientes y de la hipopotasemia de algunos de ellos, no se detectan arritmias. Por otra parte, esta hipótesis ha recibido el apoyo de la evidencia anatomopatológica que ha permitido conocer que los pacientes con asma fatal muestran, casi de forma invariable, una importante obstrucción de la vía aérea como factor más probable de muerte¹⁰⁴.

Reconocimiento

La crisis asmática grave puede reconocerse más o menos fácilmente. Una combinación que incluya a un paciente en bipedestación con dificultad para hablar, uso de los músculos accesorios y, por último, alteración de la conciencia indica la inminencia de una crisis extrema con riesgo para la vida. Sin embargo, excepto un pequeño subgrupo que puede presentar una muy rápida progresión, en la inmensa mayoría de los pacientes este cuadro clínico es el resultado final de una larga evolución (muchas horas, días o incluso semanas). Por tanto,

los diferentes signos y síntomas que habitualmente se citan como indicadores de gravedad con frecuencia son tardíos y poco fiables¹¹.

Dentro de los signos clínicos, probablemente el de mayor utilidad es el tiraje alto, frecuentemente en forma de retracción en el hueco suprasternal, producida por la utilización de la musculatura accesoria, y cuya presencia indica una acusada obstrucción de la vía aérea¹⁰⁵. Otros signos de gravedad habitualmente mencionados incluyen una frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones/min, taquicardia mayor de 120 lat/min y pulso paradójico mayor de 12 mmHg. Sin embargo, la evidencia procedente de varios estudios clínicos indica que más del 50% de los pacientes adultos con asma aguda grave tienen una frecuencia cardíaca entre 90 y 120 lat/min, y sólo un 15% de ellos se encuentran por encima de este rango^{105,106}. En general, el éxito del tratamiento broncodilatador se acompaña de un descenso de la frecuencia cardíaca, aunque algunos pacientes pueden permanecer taquicárdicos debido al efecto cronotrópico de los agonistas beta, particularmente los de edad más avanzada¹⁰⁷. La frecuencia respiratoria habitualmente es de entre 20 y 30 respiraciones/minuto en el 50% de los pacientes graves y sólo en un 20% de ellos supera ese rango¹⁰⁸. Solamente valores del pulso paradójico mayores de 25 mmHg son indicadores fiables de exacerbación grave, lo que junto con la dificultad práctica que presenta esta medida desaconseja su utilización¹⁰⁹. Finalmente, tanto las sibilancias como la disnea se encuentran en casi todas las exacerbaciones graves y presentan una muy pobre correlación con el grado de obstrucción.

Teniendo en cuenta que una de las causas más importantes del asma fatal o casi fatal es la subestimación de la gravedad de la crisis, es imperativa en estos pacientes la medida objetiva de la obstrucción, que puede hacerse mediante el FEM o el FEV₁, ya sea como determinación de la gravedad inicial de la crisis (evaluación estática) o como evaluación de la respuesta al tratamiento (evaluación dinámica)¹¹⁰. Además, deberá medirse de forma continua a todos los pacientes la saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso a fin de valorar y corregir la hipoxemia¹¹¹. Por el contrario, la determinación de gases en sangre sólo se requerirá en los pacientes que no responden a un tratamiento bien conducido. En suma, si bien los aspectos clínicos del paciente deben tenerse en cuenta, la evaluación repetida del FEM o el FEV₁ junto con la medida continua de la saturación de oxígeno mediante saturimetría de pulso constituye el elemento crítico a la hora de evaluar la intensidad de la obstrucción de la vía aérea, el intercambio gaseoso y la respuesta al tratamiento.

Tratamiento y prevención

Considerando la multifactorialidad del asma fatal y casi fatal, el tratamiento y la prevención también deberán tener dicho carácter. La identificación de los pacientes que presentan un riesgo elevado es difícil ya que, a pesar de que los factores han sido claramente identificados, son poco específicos y, por consiguiente, de escaso valor predictivo. Por otro lado, la reducción de los estí-

mulos o factores precipitantes constituye asimismo un importante objetivo. Sin embargo, esto puede ser difícil de lograr debido a que muchas veces no se encuentran claramente identificados. La medida de la percepción a la disnea debería llevarse a cabo por lo menos en una oportunidad en la mayor parte de los asmáticos a fin de identificar a aquéllos de mayor riesgo. Sin embargo, la prueba de cargas inspiratorias crecientes es poco accesible y requiere equipamiento. El uso de la escala de Borg durante una prueba de hiperreactividad bronquial constituye una alternativa, no sólo porque una PC_{20} histamina inferior a 0,25 mg/l señala gravedad y necesidad de tratamiento antiinflamatorio¹¹², sino también porque puede simultáneamente evaluar una alteración en la percepción de la disnea¹¹³. Otro hallazgo en asmáticos con frecuentes exacerbaciones ha sido un aumento del volumen y de la capacidad de cierre en comparación con sujetos estables¹¹⁴. La falta de un efecto broncodilatador residual ante una inspiración profunda es otro fenómeno presente sólo en las formas más graves de asma¹¹⁵.

En cuanto a la utilización adecuada de las medicaciones antiasmáticas, probablemente el factor aislado más importante en el tratamiento del asma crónica lo constituye el uso de corticoides inhalados. Así, se ha demostrado que la utilización regular de dosis bajas de estos fármacos se asocia con una disminución del riesgo de muerte por asma¹¹⁶. Con respecto al tratamiento de las exacerbaciones, como se ha indicado previamente, incluye un adecuado reconocimiento de la gravedad y de la respuesta al tratamiento. Esto implica particularmente el uso generalizado de medidores de flujo espiratorio forzado tanto por parte del personal médico como de los pacientes. El tratamiento administrado deberá estar relacionado con la gravedad inicial de la crisis y con la respuesta a la terapéutica. Los objetivos son el mantenimiento de una adecuada saturación de oxígeno mediante la administración de éste, el alivio de la obstrucción de la vía aérea a través de la administración repetida de dosis altas de broncodilatadores inhalados, la reducción de la inflamación y la prevención de las recaídas mediante el uso de corticoides sistémicos. Como también hemos adelantado, la hipoxemia se produce por desigualdades regionales en la relación V/Q, por lo que puede corregirse mediante la administración de concentraciones modestas de oxígeno. Debe tenerse en cuenta que la oxigenoterapia utilizando concentraciones elevadas de este gas puede asociarse con deterioro del intercambio gaseoso en los pacientes con obstrucción más importante^{117,118}. Así, debe recalarse que la oxigenoterapia debería estar basada en la obtención de una saturación adecuada (> 92%), más que utilizar concentraciones predeterminadas. Los agonistas β_2 selectivos de corta duración de acción, administrados de forma inhalada, constituyen los fármacos de primera línea en el tratamiento de la crisis asmática. El uso conjunto de agonistas beta y anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) se encuentra indicado en las crisis graves¹¹⁹⁻¹²². Finalmente, los corticoides sistémicos constituyen la forma más eficaz de actuar sobre la inflamación y reducir las recaídas¹²³⁻¹²⁵. Las decisiones de hospitalizar o dar de alta a los pacientes deberán llevarse a cabo te-

niendo en cuenta la medida de la función pulmonar.

Un capítulo particularmente importante es la educación en asma. Gran parte de la morbimortalidad de esta enfermedad se debe a factores tales como la negación, la demora en buscar atención médica y el tratamiento insuficiente, aspectos que pueden modificarse mediante la educación. Ésta se considera fundamental a los efectos de ayudar al paciente incrementando su motivación, su confianza y sus habilidades en el manejo de la enfermedad. La educación en asma puede tomar diversas formas, desde la promoción del conocimiento de la enfermedad hasta intervenciones de mayor complejidad como el desarrollo de habilidades de automanejo. La educación basada en el ofrecimiento de información es generalmente fácil de implementar y adaptable a diversos ámbitos y situaciones. Además, es más barata que otras modalidades y en apariencia parece cubrir los requerimientos que presentan los pacientes en relación con el conocimiento de su enfermedad. Sin embargo, no existe evidencia de que la educación limitada exclusivamente a la información sea capaz de modificar variables tales como las hospitalizaciones, las visitas a especialistas o a los servicios de urgencia o emergencia, la función pulmonar o el uso de medicaciones¹²⁶. Por el contrario, el uso de planes de automanejo, es decir, el proceso por el cual el paciente modifica el tratamiento en respuesta a la autoevaluación de la gravedad de su enfermedad de acuerdo con criterios predeterminados, ha demostrado un efecto beneficioso sobre las principales variables estudiadas, incluida la mortalidad^{13,127}.

Por último, particular atención deberán recibir los pacientes que han experimentado una crisis casi fatal, dado el pobre pronóstico a largo plazo que presentan^{128,129}. La creación de centros de asma con programas abiertos, gratuita disponibilidad de tratamientos y atención especial a los aspectos educativos y socioeconómicos puede repercutir favorablemente en la tasa de hospitalización por asma a pesar de la presencia de tales circunstancias¹³⁰. Así, los pacientes con máximo riesgo deberían ser insistentemente seguidos por un centro de asma¹².

Conclusión

El asma fatal o casi fatal constituye un evento poco frecuente en la historia natural de esta enfermedad. Si bien se ha querido ver en él una entidad clínica bien definida caracterizada por una evolución súbita e imprevista que ocurre en sujetos predispuestos, la evidencia muestra, por el contrario, que se trata de un evento que en la mayoría de los casos presenta un curso temporal prolongado y que se produce como consecuencia de una conjunción de factores variables en cada paciente, y cuya vía final y común es la asfixia por limitación extrema del flujo aéreo. Como el reconocimiento de estos pacientes es complejo, una buena estrategia puede ser considerar cada crisis como potencialmente fatal y actuar en consecuencia. El manejo pasa fundamentalmente por la evaluación objetiva de la gravedad, así como por un tratamiento ajustado a la situación del paciente, dentro del cual se destaca el uso regular de corticoides

inhalados. Finalmente, la educación en forma de planes de automanejo de la enfermedad presenta un impacto beneficioso sobre las principales variables incluida, la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. National Institutes of Health. Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda, MD: 02-5075, 2002; p. 133-42.
- British Thoracic Society and others. Guidelines on the management of asthma. Management of acute asthma. *Thorax* 2003;58: 32-50.
- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
- Surveillance for asthma: United States, 1960-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:1-27.
- Self-report asthma prevalence among adults-United States 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:682-6.
- Rea HH, Seragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986;41:833-9.
- Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 1804-9.
- Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchís J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2002;19:846-52.
- Beasley R, Pearce N, Crane J. Use of near fatal asthma for investigating asthma deaths. *Thorax* 1993;48:1093-4.
- Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:108-11.
- Molfino NA. Near-fatal asthma. In: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ, editores. *Acute asthma. Assessment and management*. New York: McGraw-Hill, 2000; p. 29-47.
- Nannini LJ. Morbidity and mortality from acute asthma. En: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ, editores. *Acute asthma. Assessment and management*. New York: McGraw-Hill, 2000; p. 11-27.
- Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:12-8.
- Emerman CL, Cydulka RK, Skobeloff E. Survey of asthma practice among emergency physicians. *Chest* 1996;109:708-12.
- Kolbe J, Vamos M, Fergusson W, Elkind G. Determinants of management errors in acute severe asthma. *Thorax* 1998;53:14-20.
- Pinnock H, Johnson A, Young P, Martin N. Are doctors still failing to assess and treat asthma attacks? An audit of the management of acute attacks in a health district. *Respir Med* 1999; 93: 397-401.
- Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir JJ, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet* 2001;358:629-35.
- Burt CW, Knapp DE. Ambulatory care visits for asthma: United States, 1993-1994. *Adv Data* 1996;277:1.
- Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1922;30:689-760.
- Bullen SS. Correlation of clinical and autopsy findings in 176 cases of asthma. *J Allergy* 1952;23:193-203.
- Williams DA. Deaths from in England and Wales. *Thorax* 1953; 8:137-40.
- Houston JC, De Navasquez S, Trounce JR. A clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus. *Thorax* 1953; 8:195-206.
- Speizer FE, Doll R, Heaf P. Observations on recent increase in mortality from asthma. *BMJ* 1968;1:335-9.
- Speizer FE, Doll R, Heaf P, Strang LB. An investigation into use of drugs preceding death from asthma. *BMJ* 1968;1:339-43.
- Inman WHW, Adelstein AM. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurized aerosols. *Lancet* 1969;2:279-85.
- National Health Statistics Centre. New Zealand health statistics report-mortality and demographic data, 1959-1979. Wellington, New Zealand: NHSC Department of Health Annual Reports.
- Commonwealth Bureau of Census and Statistics. Causes of death-Australia 1968-1979. Canberra, Australia: CBCS Annual Reports.
- Gandevia B. The changing pattern of mortality from asthma in Australia. *Med J Aust* 1968;1:747-52.
- Sears MR, Rea HH, Beaglehole R, Gillies AJ, Holst PE, O'Donnell TV, et al. Asthma mortality in New Zealand: a two year national study. *NZ Med J* 1985;98:271-5.
- Beaglehole R, Jackson R, Sears M, Rea H. Asthma mortality in New Zealand: a review with some policy implications. *NZ Med J* 1987;100:231-4.
- Major reduction in asthma morbidity and continued reduction in asthma mortality in New Zealand: what lessons have been learned? *Thorax* 1995;50:303-11.
- Lanes SF, Birmann B, Raiford D, Walker AM. International trends in sales of inhaled fenoterol, all inhaled beta-agonists, and asthma mortality, 1970-1992. *J Clin Epidemiol* 1997;50:321-8.
- Asthma mortality in Latin America. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:249-53.
- Sly RM. Decreases in asthma mortality in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:121-7.
- Han P, Cole RP. Evolving differences in the presentation of status asthmaticus requiring intensive care unit admission. *Chest* 2002;122(Suppl):88.
- Seale J. Asthma deaths: where are we now? *Aust NZJ Med* 1991; 21:678-9.
- Tuxen D. Mechanical ventilation in asthma. In: Evans T, Hinds C, editors. *Recent advances in critical care medicine*. 4th ed. London: Churchill-Livingstone, 1996; p. 165-89.
- McFadden ER, Warren EL. Observations on asthma mortality. *Ann Intern Med* 1997;127:142-7.
- Miller TP, Greenberger PA, Patterson R. The diagnosis of potentially fatal asthma in hospitalized adults. Patient characteristics and increased severity of asthma. *Chest* 1992;102:515-8.
- Hart SR, Davidson AC. Acute adult asthma-assessment of severity and management and comparison with British Thoracic Society Guidelines. *Respir Med* 1999;93:8-10.
- Hannaway PJ. Demographic characteristics of patients experiencing near-fatal and fatal asthma: results of a regional survey of 400 asthma specialists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84: 587-93.
- Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, Garret J. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: demographics, health care, and management of the acute attack. *Thorax* 2000; 55:1007-15.
- Moore BB, Wagner R, Weiss KB. A community-based study of near-fatal asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:190-5.
- Mitchell I, Tough S, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma. A population-based study of risks factors. *Chest* 2002;121:1407-13.
- Reed S, Diggle S, Cushley MJ, Sleet RA, Tattersfield AE. Assessment and management of asthma in an accident and emergency department. *Thorax* 1985;40:897-902.
- Hessel PA, Mitchell I, Tough S, Green FHY, Cockcroft D, Kepron W, et al. Risk factors for death from asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:362-8.
- Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1598-602.
- Lanes SF, García Rodríguez LA, Huerta C. Respiratory medications and risk of asthma death. *Thorax* 2002;57:683-6.
- Comparison of regularly schedule with as-needed use of albuterol in mild asthma. *N Engl J Med* 1996;335:841-7.
- Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. The effect of polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:75-80.
- Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A, et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:257-61.
- Tan KS, Grove A, Mc Lean A, Gnosspelius Y, Hall IP, Lipworth BJ. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:28-35.
- Moudgil H, Honeybourne D. Differences in asthma management between white European and Indian subcontinent ethnic groups living in socioeconomically deprived areas in the Birmingham (UK)

- conurbation. *Thorax* 1998;53:490-4.
54. Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, Garret J. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: psychological factors. *Thorax* 2002;57:317-22.
 55. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma. A population-based study of risk factors. *Chest* 2002;121:1407-13.
 56. Dahlén I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002;122:1633-7.
 57. Weir TD, Mallek N, Sandford AJ, Bai TR, Awadh N, Fitzgerald JM, et al. β_2 -adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate and fatal/near fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:787-91.
 58. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatics patients who use major tranquilizers. *BMJ* 1996;312:79-82.
 59. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1329-34.
 60. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002;121:329-33.
 61. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatics and normal subjects as measured as simple awareness scale. *Thorax* 1992;47:410-3.
 62. Near fatal asthma: clinical and physiological features, perception of bronchoconstriction, and psychological profile. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:838-46.
 63. Webster KE, Colrain IM. P3-specific amplitude reductions to respiratory and auditory stimuli in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:47-52.
 64. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977;71:73-86.
 65. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324:359-63.
 66. Wright W, Zhang YG, Salome CM, Woolcock AJ. Effect of inhaled preservatives on asthmatic subjects. I. Sodium metabisulfite. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1400-4.
 67. Aspirin-intolerance as a precipitant factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1989;2:127-9.
 68. Levenson T, Greenberger PA, Donoghue ER, Lifschultz BD. Asthma death confounded by substance abuse. An assessment of fatal asthma. *Chest* 1996;110:604-10.
 69. Prevalence of cocaine use and its impact on asthma exacerbation in an urban population. *Chest* 2000;117:1324-9.
 70. Krantz AJ, Hershov RC, Prachand N, Hayden DM, Franklin C, Hryhorezuk DO. Heroin insufflation as a trigger for patients with life-threatening asthma. *Chest* 2003;123:510-7.
 71. Antó JM, Sunyer JM. Epidemic asthma. En: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM, editores. *Difficult asthma*. London: Martin Dunitz Ltd., 1999; p. 333-40.
 72. Nannini LJ. Asma potencialmente fatal. *Arch Bronconeumol* 1997;33:462-71.
 73. Kolbe J, Fergusson W, Garrett J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. *Thorax* 1998;53:241-7.
 74. Woodruff PG, Edmond SD, Singh AK, Camargo CA. Sudden-onset severe acute asthma: clinical features and response to therapy. *Acad Emerg Med* 1998;5:695-701.
 75. Barr RG, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA. Sudden-onset asthma exacerbations: clinical features, response to therapy, and 2-week follow-up. *Eur Respir J* 2000;15:266-73.
 76. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Rapid-onset asthma attack: a prospective cohort study about characteristics and response to the emergency department treatment. *Chest* 2000;118:1547-52.
 77. Kallenbach JM, Frankel AH, Lapinsky SE, Thornton AS, Blott JA, Smith C, et al. Determinants of near fatality in acute severe asthma. *Am J Med* 1993;95:265-72.
 78. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE, et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:713-9.
 79. Rossi A, Ganassini A, Brusasco V. Airflow obstruction and dynamic pulmonary hyperinflation. En: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ, editores. *Acute asthma. Assessment and management*. New York: McGraw-Hill, 2000; p. 57-82.
 80. Pinsky MR. Cardiopulmonary interactions associated with airflow obstruction. En: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ, editores. *Acute asthma. Assessment and management*. New York: McGraw-Hill, 2000; p. 105-23.
 81. McFadden ER, Lyons H. Arterial blood gas tension in asthma. *N Engl J Med* 1968;278:1027-32.
 82. Rodríguez-Roisin R. Acute severe asthma: pathophysiology and pathobiology of gas exchange abnormalities. *Eur Respir J* 1997; 10:1359-71.
 83. Rodríguez-Roisin R. Gas exchange in acute asthma. En: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ, editores. *Acute asthma. Assessment and management*. New York: McGraw-Hill, 2000; p. 83-103.
 84. Rodríguez-Roisin R, Ballester E, Torres A, Roca J, Wagner PD. Mechanisms of abnormal gas exchange in patients with status asthmaticus needing mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:732-9.
 85. Roca J, Ramis L, Rodríguez-Roisin R, Ballester E, Montserrat JM, Wagner PD. Serial relationships between ventilation-perfusion inequality and spirometry in acute severe asthma requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1055-61.
 86. Ballester E, Reyes R, Roca J, Guitart R, Wagner PD, Rodríguez R. Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma: effects of salbutamol and 100% oxygen. *Thorax* 1989; 44:258-67.
 87. Diamond JP, Palazzo MG. An unconscious man with asthma and a fixed dilated pupil. *Lancet* 1997;349:98.
 88. Gaussorgues P, Piperno D, Fouqué P, Voyer F, Robert D. Hypertension intracranienne au cours de l'état asthmatique. *Ann Fr Anesth Reanim* 1987;6:38-41.
 89. Zender HO, Eggmann P, Bulpa P, Chevrolet JC, Jolliet P. Quadriplegia following permissive hypercapnia and inhalational anesthesia in a patient with severe status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1996;22:1001.
 90. Rodrigo C, Rodrigo G. Subarachnoid hemorrhage following permissive hypercapnia in a patient with severe acute asthma. *Am J Emerg Med* 1999;17:697-9.
 91. Rodríguez R, Torres A, Agusti AG, Ussetti P, Agusti-Vidal A. Subconjunctival haemorrhage: a feature of acute severe asthma. *Postgrad Med* 1985;61:579-81.
 92. Robin ED, McCauley R. Sudden cardiac deaths in bronchial asthma and inhaled beta-agonists. *Chest* 1992;101:1699-702.
 93. Burggraaf J, Westendorp RG, In't Veen JC, Schoemaker RC, Sterk PJ, Cohen AF, et al. Cardiovascular side effects of inhaled salbutamol in hypoxic asthmatic patients. *Thorax* 2001;56: 506-7.
 94. Imman WHW, Adelstein AM. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use pressurised aerosols. *Lancet* 1969;2:279-85.
 95. Fraser PM, Speizer FE, Waters SDM, Doll R, Mann NM. The circumstances preceding death from asthma in young people in 1968 to 1969. *Br J Dis Chest* 1971;65:71-84.
 96. Gandevia B. Pressurised sympathomimetic aerosols and their lack of relationship to asthma mortality in Australia. *Med J Aust* 1973;1:273-7.
 97. Keating G, Mitchell EA, Jackson R, Beaglehole R, Rea H. Trends in sales of drugs for asthma in New Zealand, Australia, and the United Kingdom, 1975-81. *BMJ J* 1984;289:348-51.
 98. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horowitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of β -agonists and the risk of death and near-death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-6.
 99. Burgess C, Pearce N, Thiruchelvam R, Wilkinson R, Linaker C, Woodman K, et al. Prescribed drug therapy and near-fatal asthma attacks. *Eur Respir J* 1994;7:498-503.
 100. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horowitz RI, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462-4.
 101. Rodrigo C, Rodrigo G. High-dose MDI salbutamol treatment of asthma in the ED. *Am J Emerg Med* 1995;13:21-6.
 102. Rodrigo G, Rodrigo C. Metered dose inhaler salbutamol treatment of asthma in the ED: Comparison of two doses with plasma levels. *Am J Emerg Med* 1996;14:144-50.
 103. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1991;324:285-8.
 104. Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, Pare PD, Weir TD. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:663-9.

105. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Emergency department assessment: severity and outcome prediction. En: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ, editores. *Acute asthma. Assessment and management*. New York: McGraw-Hill, 2000; p. 125-38.
106. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with spacer. *Chest* 1994;106:1071-6.
107. Rodrigo G, Rodrigo C. Effect of age on bronchodilator response in the acute asthma treatment. *Chest* 1997;112:19-23.
108. McFadden ER, Kiser R, De Groot WJ. Acute bronchial asthma: relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 1973;288:221-5.
109. Pearson MG, Spence DP, Ryland L, Harrison BDW. Value of pulsus paradoxus in assessing acute severe asthma. *BMJ* 1993; 307:659.
110. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review [in press]. *Chest*.
111. Rodrigo GJ. Oxygen treatment of acute severe asthma. Oxygen saturation may help identify patients in need of intensive management. *BMJ* 2001;323:1069.
112. Nannini LJ Jr. Observations about fatal and near fatal asthma. *International Review of Asthma* 2002;3:64-9.
113. Martínez-Moragón E, Perpiñá, M, Belloch A, De Diego A, Martínez-Francés ME. Percepción de la disnea durante la broncoconstricción aguda en los pacientes con asma. *Arch Bronconeumol* 2003;39:67-73.
114. In't Veen JCCM, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1902-6.
115. Lutchen KR, Jensen A, Atileh H, Kaczka DW, Israel E, Suki B, et al. Airway constriction pattern is a central component of asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:207-15.
116. Suissa S, Eenst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
117. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, Snowronski M, Nelson JA, Coreno A, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000; 117:728-33.
118. Rodrigo GJ, Rodríguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. The effects of short term 28 and 100 percent oxygen on arterial carbon dioxide tension and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;124:1312-7.
119. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbations: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999;34:8-18.
120. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Burschtin O. Ipratropium bromide in acute adult severe asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999;107:363-70.
121. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1862-8.
122. Rodrigo GJ, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. *Chest* 2002; 121:1977-87.
123. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma. An evidence-based evaluation. *Chest* 1999;116:285-95.
124. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, UK: Update Software, 2002.
125. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, UK: Update Software, 2002.
126. Gibson PG, Power H, Caughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, UK: Update Software, 2003.
127. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, UK: Update Software, 2003.
128. Molfino NA, Nannini LJ, Rebeck AS, Slutsky AS. Follow-up study after near-fatal attacks. *Chest* 1992;101:621-3.
129. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:76-81.
130. Nannini LJ Jr. Impacto de un programa de atención sobre la morbi-mortalidad por asma. *Revista Círculo Médico Rosario* 2000; 66:19-23.