

Asma potencialmente fatal

L.J. Nannini

Servicio de Neumología. Hospital de G. Baigorria. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

Introducción

A pesar de la célebre y centenaria frase de sir William Osler, que aseguraba larga vida a los asmáticos¹, en la década de los ochenta nos enfrentábamos con inobjectables datos epidemiológicos que señalaban un progresivo incremento en la morbimortalidad por asma en muchos países de opuestas latitudes². De esto surge un hecho paradójico evidente: ¿cómo puede aumentar la tasa de mortalidad cuando se consumen más y mejores fármacos y se conoce cada vez mejor la fisiopatogenia del asma? Así comienzan las principales publicaciones sobre asma, remarcando la paradoja de la creciente morbimortalidad. Sin embargo, desde 1988 existen aislados pero firmes elementos que señalan una tendencia descendente, en especial en uno de los sitios más castigados como fue Nueva Zelanda³ (tabla I).

Está aceptado que la mayoría de las muertes por asma podrían evitarse mediante una educación y tratamiento adecuados, sobre todo en los casos de muerte por asma donde tras un progresivo deterioro, en la autopsia se hallan los fenómenos producidos por una intensa inflamación que, sumado a los taponos mucosos y a la hiperinsuflación no dan lugar a dudas sobre la causa de muerte. No obstante, en todas las series se reconoce la existencia de un porcentaje de muertes calificadas como inevitables⁴ y es aquí donde se centra el interés por descubrir cómo suceden estos episodios que conducen a la muerte.

Definiciones

Los casos de asma potencialmente fatal pertenecen al selecto subgrupo de sujetos con asma de extrema labilidad que, sorprendentemente, superaron un ataque cuyo desenlace, de no mediar la atención oportuna, hubiese sido fatal. Se definen por el *antecedente de paro respiratorio* o hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg por insuficiencia respiratoria aguda) con alteración del sensorio con/sin requerimiento de ventilación mecánica perentoria (no electiva). El *asma potencialmente fatal* (APF) *maligna* se caracteriza por la falta de cumplimiento de las sugerencias médicas que impide controlar su enfer-

medad. El *ataque hiperagudo* o súbito es definido arbitrariamente por desarrollarse en menos de 3 h⁵.

Ya existen estudios que confirman la estrecha similitud y aún más el origen desde un mismo grupo, tanto de los casos fatales como de los potencialmente fatales.

Uso del asma potencialmente fatal para investigar las muertes por asma

Hasta ahora, las investigaciones sobre mortalidad se basaban en los datos obtenidos a partir de las entrevistas a familiares, médicos e historias clínicas. No es remota la posibilidad que los ataques potencialmente fatales y las muertes por asma constituyan etapas separadas por escasos minutos de una misma forma muy severa de asma⁶. Los estudios efectuados a los supervivientes de una crisis podrían brindar la información tan buscada sobre los factores asociados con los ataques fatales. Campbell et al⁷ compararon los datos obtenidos directamente del paciente casi fatal con la información de los allegados y encontraron que, si bien la anamnesis a familiares era fiable en cuanto a marcadores de severidad, uso de betaagonistas y caracteres psicológicos, no lo era en lo que respecta a la historia del asma (asma nocturna, síntomas del último año). Los mismos investigadores compararon los datos de las entrevistas a familiares de casos fatales y casi fatales. Ambos grupos compartían las características más salientes: frecuente y severidad de síntomas, internaciones, uso de un plan para la crisis, cumplimiento del tratamiento, perfil psiquiátrico, uso reglado similar de betaagonistas y las diferencias estaban en una menor edad en APF, mayor proporción de varones y menos asociaciones mórbidas. De aquí se admite que ambos grupos están separados por escasos minutos, el escenario es el mismo y por tanto las hipótesis sostenidas para unos pueden extenderse a los otros.

TABLA I
Posibles explicaciones del aumento en la mortalidad

Aumento de la prevalencia y/o severidad de la enfermedad
Aumento en la capacidad diagnóstica
Modificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades de 1979
Inherentes al tratamiento
Tratamiento insuficiente
Agonistas beta-2 + teofilina
Nebulizadores domiciliarios
Falta de educación

Correspondencia: Dr. L.J. Nannini.
Córdoba, 1614, 8.º, 2000 Rosario. Argentina.

Recibido: 3-2-97; aceptado para su publicación: 4-3-97.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 462-471

Hipótesis sobre los mecanismos del asma potencialmente fatal

Se conocen pocos desencadenantes, como los bloqueadores beta, hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroides, a los sulfitos, colorantes y aditivos, depresores del SNC, una exposición generosa a alérgenos como el caso de *Alternaria*. Pero, independientemente del detonante, se discute aún cuál es la vía final común en la etiopatogenia del APF (tabla II).

Menor percepción de la disnea y de la hipoxia

Estas probables causas de un ataque fatal o casi fatal estarían relacionadas entre sí. Un par de décadas atrás se describió la menor respuesta a la hipoxia medida con la $P_{0,1}$ en sujetos con asma⁸. La $P_{0,1}$ identifica la presión al ocluir la vía aérea en la boca (flujo cero) en los primeros 100 ms de la inspiración y se interpreta como la actividad muscular inspiratoria a partir del estímulo central como un fenómeno independiente de la voluntad, casi inconsciente. La aplicación de la $P_{0,1}$, técnica no invasiva desarrollada por Whitelaw et al⁹ deslindaba así la caída que podían tener los asmáticos en la ventilación no como falta de respuesta a un estímulo central sino por la obstrucción. En otro estudio se describió una menor percepción de la broncoconstricción inducida por metacolina tanto en asmáticos como en sujetos sanos de la tercera edad, evidencia que sugeriría una relación con el envejecimiento y que no se relacionaba con la duración y severidad del asma¹⁰. Este factor podría contribuir a la alta mortalidad por asma observada en el grupo de mayores de 60 años en algunos países². En 1994 un estudio realizado en Japón¹¹ demostró que los asmáticos con antecedentes de APF tenían una menor percepción de la disnea producida al aumentar la resistencia externa, en comparación con: a) asmáticos de igual severidad pero sin antecedentes de ataques potencialmente fatales, y b) sujetos sanos. Además, encontraron una menor sensibilidad a la hipoxia; en este sentido, el apoyo ventilatorio con mezclas hiperóxicas o una nebulización con oxígeno podrían precipitar un paro respiratorio latente, de acuerdo con el planteamiento editorial de McFadden¹². Estos fenómenos de baja percepción de la disnea y la hipoxia explicarían, al menos parcialmente, el retraso en detectar la gestación de una crisis y obligan a la monitorización domiciliar de la obstrucción con medidores del flujo pico (PEFR).

Efectos adversos de los broncodilatadores

Las crisis súbitas de pocas horas de evolución¹³ que culminaban con paro cardiorrespiratorio y en ocasiones escasos hallazgos autopsícos que suponían un evento cardíaco (p. ej., arritmia) como causa determinante de muerte en sujetos asmáticos que morían con el aerosol en la mano o el nebulizador funcionando a las cuatro de la mañana, fueron elementos suficientes para considerar el exceso de broncodilatadores como causa de muerte en dos certificados de defunción¹⁴. Aquí está plenamente justificada la frase, cuyo autor desconozco, pero que

TABLA II
Patogenia del asma potencialmente fatal

Hipótesis
1. Reducida percepción de la disnea
2. Disminución de la respuesta a la hipoxemia
3. Suministro de mezclas hiperóxicas
4. Toxicidad de los broncodilatadores
5. Hipotasemia y fatiga diafragmática
6. Broncoconstricción y asfixia por extrema labilidad

suele ser empleada por los especialistas que concurren a congresos: "Cuando una persona fallece en el desierto con la cantimplora vacía en sus manos a nadie se le ocurriría pensar que murió por exceso de agua."

El "mito" de la alta toxicidad de los broncodilatadores surgió en la década del sesenta en Inglaterra por una epidemia de muertes por asma en coincidencia con el aumento de ventas de isoproterenol (betaagonista no selectivo) en altas concentraciones¹⁵. Se sospechó de los propelentes halogenados; pero los estudios de concentraciones de triclorofluorometano en sangre de voluntarios tras 30 inhalaciones en 30 min no llegaban al 5% de la concentración necesaria para producir efectos cardíacos en perros¹⁶. Este y otros trabajos descartaron la hipótesis del propelente. Persisten varios interrogantes: a) se desconoce si los asmáticos fallecidos usaban realmente este aerosol concentrado; b) una dosis alta por disparo podría sustituirse por varias dosis de un aerosol no tan concentrado; c) en otros países se vendió el aerosol sin aumento de mortalidad, y d) no aumentó la mortalidad por bronquitis crónica y enfisema¹⁷. La deducción simplista de una relación causa-efecto se extendió sin razón a los modernos beta-2 selectivos que fueron involucrados a priori en la teoría de la hiperirritabilidad miocárdica ante circunstancias predisponentes, como acidosis e hipoxemia. La historia se repite en nuestra década. Estudios actuales relacionan el mayor uso de agonistas beta-2 con riesgo de muerte por asma¹⁸. El fenoterol se asoció con la alta mortalidad de Nueva Zelanda¹⁹ y su uso a dosis fijas (cada 6 h) parecería producir un deterioro en el control general de la enfermedad²⁰. El fenoterol posee una mayor potencia relativa y es el único beta-2-agonista que es una sal de bromuro. Los eosinófilos generan potentes oxidantes a partir del bromuro, que incrementarían el daño tisular²¹. Pero en el asma fatal hiperagudo predominarían los neutrófilos en lugar de los eosinófilos²². En Saskatchewan, Canadá¹⁸, hallaron un mayor riesgo de muerte por asma por el uso regular tanto para el fenoterol como para el salbutamol cuando igualaron el consumo en microgramos de ambos beta-2-agonistas, considerando que el fenoterol tiene 0,2 mg/dosis y el salbutamol 0,1 mg. In vitro se observó que la estimulación crónica con fenoterol incrementó la contractilidad del músculo liso bronquial y en animales de experimentación indujo un aumento de la hiperreactividad bronquial similar al producido por una exposición antigénica crónica²³. Una reciente revisión sostenía que el fenoterol tendría más pruebas en su contra que el resto de los beta-2-agonistas²⁴. En Argentina²⁵, el fenoterol en 1990 superaba el 30% de ventas de broncodilatadores señalado en Nueva Zelanda en coincidencia con el pico de la epidemia de

muerres por asma. Desafortunadamente, no existen actualizaciones sobre mortalidad por asma en Argentina para evaluar la hipótesis neozelandesa con los datos argentinos. No obstante, si se acepta utilizar los datos de la preocupante pero estable tasa de mortalidad del municipio de Rosario desde 1983 a 1989¹⁴ con el gran incremento en ventas a nivel nacional para el fenoterol en igual lapso de tiempo²⁵, la hipótesis neozelandesa parecería alejarse. Para complicar más aún la situación del fenoterol, un grupo de la Universidad de Göttingen, Alemania, demostró que sujetos con obstrucción crónica al flujo aéreo tenían una mortalidad a 2 años del 24,5% cuando usaban fenoterol, y fue sólo del 2,4% cuando usaban otro beta-2-agonista ($p = 0,009$)²⁶. Los efectos cardiovasculares de los beta-2-agonistas pueden explicarse considerando que son vasodilatadores directos y disminuyen la resistencia periférica total; así, ocasionan una taquicardia refleja y un aumento del volumen minuto, a la vez que estimulan receptores beta-2 en la aurícula derecha²¹. Por cierto, el salbutamol intravenoso fue usado para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva y el shock cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio¹⁷. Las crisis agudas de asma se acompañan de hipertensión sistólica leve y taquicardia que descienden tras la nebulización de beta-2-agonistas por la mejoría en la obstrucción bronquial. El infundado poder arritmogénico tampoco aparece en estas circunstancias²⁷. Más aún, no se encontraron arritmias tratables en casos de asma potencialmente fatal²⁸.

Las explicaciones que se manejan, más allá de las críticas metodológicas a los estudios que sustentan la relación entre los beta-2-agonistas y el aumento de la morbimortalidad son: *a)* el exceso de confianza en los beta-2 por parte de los pacientes produce un retraso en la consulta; *b)* a mayor severidad mayor requerimiento de broncodilatadores; *c)* el desarrollo de taquifilaxia en los efectos no broncodilatadores determinaría la pérdida del efecto protector ante agentes broncoconstrictores (histamina, metacolina, alérgenos) y menor efecto estabilizador sobre los mastocitos^{29,30}, y *d)* los betaagonistas no poseen efecto antiinflamatorio; además, el efecto sobre los receptores beta-2 de los mastocitos pulmonares inhibe la liberación de múltiples mediadores proinflamatorios y daría la impresión que estos mediadores se van acumulando, contenidos en uno de los últimos pasos de la cascada inflamatoria. Cuando por taquifilaxia ese dique farmacológico cede, y no se administraron corticoides que actúan "río arriba", más cerca de la génesis de la inflamación, ésta se manifestará, seguramente con toda su potencia y la enfermedad estará fuera de control. En consonancia con este planteamiento fisiopatológico, se jerarquizaría la indicación precoz de fármacos antiinflamatorios, soslayando la controversia sobre el uso a demanda o fijo de los broncodilatadores.

Es necesario desterrar el miedo a los aerosoles broncodilatadores, educando: *a)* sobre sus limitaciones por no actuar sobre la inflamación, y *b)* ante un incremento en la dosis diaria es aconsejable una urgente evaluación de la terapia antiinflamatoria o un curso corto de corticoides orales para limitar la progresión de la cascada inflamatoria.

Hipopotasemia

La hipótesis basada en la hipopotasemia ya sea como inductora de arritmias o de fatiga muscular es aventurada. Los beta-2-agonistas estimulan la bomba sodio/potasio, desplazando el potasio hacia el espacio intracelular, pero sin cambios en el potasio corporal total. En los casos de APF²⁸ se halló hipopotasemia ($3,4 \pm 0,3$ mmol/l) asociada a una acidosis severa ($pH = 7,01 \pm 0,11$) por lo que puede suponerse que el descenso del potasio fue mayor aún. Una hipopotasemia real puede producir rabdomiólisis, mioglobinuria, anomalías electromecánicas y disminución de la circulación muscular cuando el K^+ cae a $< 2,0$ mEq/l³¹. En la crisis asmática severa se suman otra serie de factores que involucran: *a)* la pérdida renal de bicarbonato cuando se prolonga la etapa de hiperventilación de la crisis; *b)* el efecto diurético de la teofilina, y *c)* el efecto mineralocorticoide de los esteroides. En conjunto resultarían en un descenso real del potasio corporal total. A esto puede sumarse la presencia de acidosis láctica³². El fenoterol induce una mayor hipopotasemia que el salbutamol en el asma³³. No sólo el potasio desciende por acción de los beta-2-agonistas; el magnesio y el fosfato también decaen tras 3 dosis de 2,5 mg de salbutamol nebulizado en 90 min³⁴. Ante la situación extrema de una severa obstrucción, la carga mecánica para el diafragma es tal que las alteraciones electrolíticas podrían desempeñar un papel adverso.

Broncoconstricción y asfixia por labilidad extrema

Conviene aquí presentar una clasificación de las formas que pueden conducir a la muerte en el asma. Existirían 3 cuadros evolutivos distintos, aunque no por esto constituyen entidades distintas del asma y además un paciente puede variar de un cuadro a otro en el transcurso de un ataque.

Cuadro 1. Sujetos con varias décadas de asma, crónicamente sintomáticos, con cierto grado de obstrucción irreversible y progresiva, producto quizá de tratamientos irregulares o inexistentes y que se comportan como una obstrucción fija, con tolerancia significativa a su incapacidad y fallecen después de los 60 años de edad en el transcurso de una reagudización. Más allá de esta descripción, estos cuadros no conllevan la controversia que se suscita con las otras formas de muerte.

Cuadro 2. Suele tratarse de sujetos jóvenes, con conocida dificultad en el tratamiento y aceptación de su enfermedad, poco cumplimiento del tratamiento, inveterada insistencia con los broncodilatadores beta-2-agonistas, tanto en sus presentaciones para nebulizar como en aerosoles, excesiva cautela o definitivo rechazo a los corticoides en todas sus formas, falta de monitorización de la obstrucción y un rotundo desconocimiento de los pasos a seguir en una crisis. Ante estas circunstancias, no sería imprudente suponer que el proceso inflamatorio librado a exponer todas sus manifestaciones determinaría un creciente deterioro que culmina, tras varias

TABLA III
Hallazgos en el paro respiratorio

	$\bar{X} \pm DE$
Insuficiencia cardíaca	134,1 \pm 35,4 lat/min
Presión arterial	156/95 \pm 30,9/12,7 mmHg
pH	7,01 \pm 0,11
PaCO ₂	97,1 \pm 31,1 mmHg
Presión vía aérea	56,9 \pm 13,9 cmH ₂ O
Auto-peep (n = 7)	14,00 \pm 5,63 cmH ₂ O

Modificada de Molino et al²⁸. Presión vía aérea es la presión máxima de insuflación registrada al inicio de la ventilación mecánica. Auto-peep: presión al final de la espiración. Ambas mediciones se realizaron con relajación muscular total.

semanas, con una severísima obstrucción y acidosis respiratoria por asfixia.

Cuadro 3 (hiperagudo). Es súbito e inesperado, características que lo transforman con frecuencia en inevitable^{5,22}. Identificar a los portadores de este tipo de asma es harto difícil porque han sido casos descritos, aun en asmáticos previamente catalogados como leves.

En la interminable búsqueda de factores que identifiquen el alto riesgo de muerte o de ataque potencialmente fatal por asma, muchos trabajos, en su mayoría retrospectivos, dejaban de lado los probables mecanismos que conducían a un deterioro rápido. Tanto es así que durante décadas prevaleció la sospecha de eventos cardíacos como causa final en los casos rápidamente fatales. Sería imposible obtener registros electrocardiográficos de los pacientes en las circunstancias en que se desarrollan los ataques fatales porque éstos ocurren más frecuentemente en los domicilios y en forma inesperada; más impensado aún sería obtener gases en sangre arterial y alguna evidencia de obstrucción bronquial. Sin embargo, un centro hospitalario y referente histórico como el Hospital María Ferrer de Buenos Aires, que

concentra, desde una vasta región superpoblada, la atención intensiva (UTI) de asmáticos brindó la ocasión de reunir en muy poco tiempo 11 episodios (10 sujetos) de asma potencialmente fatal que ingresaron en paro respiratorio o lo desarrollaron antes de transcurridos los primeros 20 min. Estos pacientes presentaban ausencia de movimientos respiratorios, con pulso palpable, taquicardia sinusal en el ECG, hipertensión arterial, acidosis respiratoria extrema y al ser intubados y ventilados mecánicamente se registraron presiones muy altas de insuflación. Este trabajo sobre paro respiratorio en el asma potencialmente fatal²⁸ ayudó a desestimar la hipótesis de las arritmias como causa de muerte en asma ante las evidencias a favor de la asfixia (tabla III).

A pesar de los valores espectaculares de la tabla III, la duración de la ventilación mecánica (VM) fue de 12 h y el FEV₁ al alta de 2,6 l, equivalente al 76,6% del teórico; tras 5,5 \pm 3 días de ingreso hospitalario. La extrema labilidad estaría reflejada en: a) la velocidad del deterioro y la rápida recuperación que se iniciaba con la ventilación mecánica en condiciones extremas y, sin embargo, la duración de la VM era significativamente menor^{35,36} que aquellos asmáticos intubados electivamente (no por paro respiratorio), y b) no perdían la respuesta al salbutamol nebulizado durante la VM (fig. 1). De esta forma, se aceptó la teoría de la asfixia como vía patogénica final común.

Son pocas las causas conocidas

A continuación la pregunta que indefectiblemente surge es: ¿qué precipita semejantes ataques de asma potencialmente fatales?

Cuando todos los aspectos del tratamiento están contemplados y en apariencia la enfermedad está controlada es muy improbable un episodio de APF. No obstante,

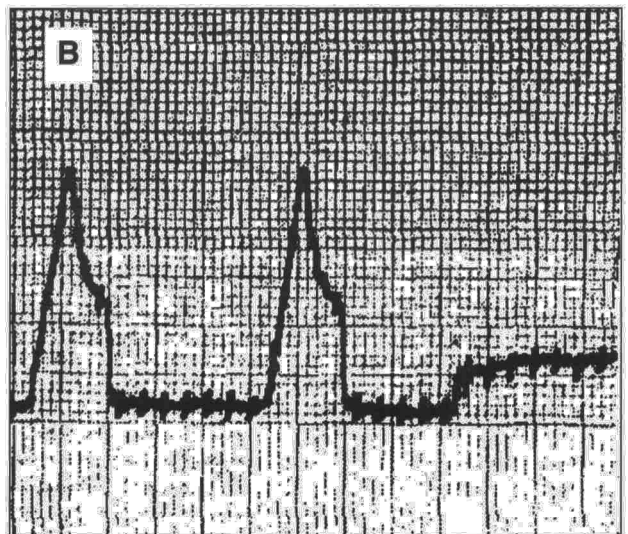
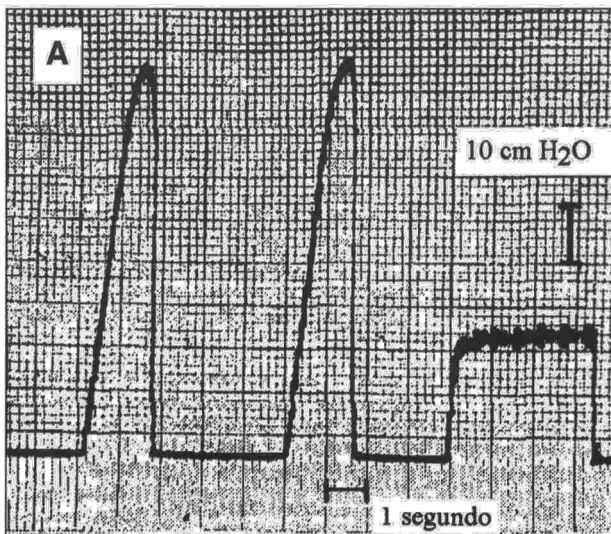


Fig. 1. Registro de presiones con la vía aérea al inicio de la ventilación mecánica por paro respiratorio por asma en una mujer de 32 años de edad. pH = 7,01. PaCO₂ = 100 mmHg. A: comienzo de la ventilación mecánica. Volumen corriente: 0,4 l. Frecuencia respiratoria: 12 ciclos/min. Relación I:E = 1:3. Presión máxima de insuflación en la vía aérea: 77 cmH₂O. Auto-peep: 21 cmH₂O a 2,2 s del fin de la espiración. B: posnebulización de 5 mg de salbutamol por la vía inspiratoria del respirador. Volumen corriente: 0,4 l. Frecuencia respiratoria: 12 ciclos/min. I:E = 1:3. Presión máxima: 38 cmH₂O. Auto-peep: 6 cmH₂O a 3 s del fin de la espiración.

existen detonantes que pueden pasar inadvertidos. Lamentablemente, los trabajos publicados antes de los años ochenta sobre las formas más severas de asma no detallaban las probables causas o factores precipitantes, quizás obsesionados por resolver la alta mortalidad del tratamiento agresivo con VM. Dentro de los potenciales desencadenantes de los ataques hiperagudos y de rápido deterioro se citan los alergenicos, los salicilatos, los bloqueadores de receptores beta y los aditivos de alimentos. No obstante, no aceptar un seguimiento constituye *per se* el elemento de peor pronóstico (la variante maligna)⁵. La mortalidad al año del ataque de asma casi fatal llegó al 10%³⁷ en un estudio de 121 casos. De nuestro grupo, dos fallecieron antes del año y ambos habían rechazado el seguimiento³⁸. Se deduce que la identificación del alto riesgo es sólo el principio.

El caso Barcelona

En la ciudad de Barcelona se sucedieron repetidas epidemias de asma desde 1981 a 1987 hasta que descubrieron la causa. Las epidemias se caracterizaban por ataques severos en pacientes previamente estables, de inicio brusco, con alta proporción de ingresos en unidades de cuidados intensivos en comparación con días sin epidemia (7,7 frente al 1,1%)³⁹. A su vez, el número de muertes ocurridas en guardia en los días de epidemia fue 33 veces mayor (1,84 frente al 0,06%). La epidemia de Barcelona constituyó un fenómeno dramático y fascinante a la vez. Se encontró una fuerte asociación entre la descarga de soja a granel en el puerto y los días de epidemia⁴⁰. En las muestras de aire obtenidas en la ciudad se hallaron partículas idénticas a las producidas por el polvo de soja. El 74,4% de los pacientes afectados en la epidemia tenían IgE específica contra antígenos de la soja.

Los días de epidemia tenían alta presión barométrica y el viento se dirigía desde el puerto a la ciudad, y coincidían con la emanación de polvo de soja durante la descarga a un silo abierto (sin techo) de 70 m de alto. El diminuto tamaño de la partícula alergénica permitía su ingreso en los hogares aun con las ventanas cerradas. Por el mismo motivo sorteaban las barreras anatómicas de la nariz. No hubo casos en los trabajadores portuarios; probablemente porque sólo estaban expuestos a las partículas más gruesas del polvo de soja, que eran retenidas por la nariz, en tanto que el polvo fino, a manera de aerosol, era arrastrado por el viento cuando los granos eran aspirados por el techo del silo. La concentración de esteroides (alergeno específico de la soja) se encontraba en valores promedio de 25 µg/m³ por día durante la epidemia. Los análisis mediante técnicas específicas pueden ser útiles para la monitorización de la polución orgánica⁴¹. La instalación de los filtros adecuados hizo desaparecer las epidemias⁴². Se han descrito epidemias en otras ciudades, pero siempre persistían dudas sobre las causas.

Alternaria alternata

La exposición a *Alternaria alternata* que es una espora y aeroalergeno, abundante de junio a noviembre en

Minnesota (EE.UU.) fue descrita como predisponente de APF y paro respiratorio⁴³. De los 11 pacientes que estudiaron, 10 tenían IgE específica para *Alternaria* y todos sufrieron paro respiratorio durante la época en que las determinaciones inmunológicas del antígeno Alt a 1 en la atmósfera estaban elevadas.

Es común relacionar los cambios climáticos con crisis severas, pero podría explicarse por la gran liberación de esporas que ocurren en las tormentas⁴⁴.

Inhibidores de la ciclooxigenasa

Son pocos los trabajos que, tratando diversos aspectos del asma casi fatal, pudieron puntualizar la causa responsable del ataque. La sospecha tenaz sobre *hipersensibilidad a salicilatos* produjo en uno de los estudios un inusualmente alto 24% de presencia de este factor³³ en comparación con el 4% observado habitualmente en la población general de asmáticos⁴⁵. Este fenómeno no es mediado por IgE y se relacionaría con el bloqueo de la serie de enzimas de la ciclooxigenasa. Esto motiva una derivación del ácido araquidónico hacia la vía metabólica de la lipooxigenasa que produce potentes broncoconstrictores como los leucotrienos. Suele presentarse en pacientes mayores de 45 años, caracterizados por presentar muchos años de asma, rinitis vasomotora y pólipos nasales. La hipersensibilidad se extiende a todos los antiinflamatorios inhibidores de la ciclooxigenasa, siendo la crisis más severa cuanto más poder tiene el fármaco. Estos fármacos producen broncoconstricción inmediata por vía inhalatoria⁴⁶ y de esta forma se pueden estudiar los probables sujetos susceptibles. Puede desarrollarse una taquifilaxia con dosis diarias, orales, crecientes que se mantiene con 600 mg/día⁴⁷.

Metabisulfitos

Los *sulfitos*, potentes irritantes que actuarían por medio de bradicininas, pueden producir un severo ataque de asma tras su ingestión. Son conservantes muy usados y permitidos para vinos, fármacos, frutas secas, alimentos enlatados y en restaurantes⁴⁸. La prueba de provocación por vía inhalatoria con metabisulfito de sodio (MBS) es positiva sorpresivamente también en asmáticos que no tienen antecedentes de reacciones a estos conservantes (también en atópicos no asmáticos), pero es negativa en sujetos sanos no atópicos⁴⁹. La prueba de provocación con MBS es considerada segura, reproducible y se correlaciona con el grado de hiperreactividad a la histamina⁵⁰. En 10 sujetos con asma moderada a severa encontramos una media geométrica de Pc₂₀ para MBS de 1,95 mg/ml, con caídas mayores del 30% en el FEV₁ con concentraciones tan bajas como 0,6 mg/ml de metabisulfito de sodio nebulizado⁵¹. En la guía estadounidense⁴⁸ puntualizan que algunas soluciones de betaagonistas para nebulizar tienen sulfitos como antioxidante y en una dosis suficiente para causar un broncospasmo paradójico, aunque afirman que sólo en sujetos sensibles. Por el contrario, la publicación de Barnes et al⁵⁰ demostró que esta condición no es necesaria, dado que casi todos los asmáticos responden al MBS nebulizado.

El MBS actuaría en forma indirecta (no sobre el músculo liso bronquial) a través de receptores de bradicinina⁵² y sobre terminales nerviosas aunque también se ha sospechado una relación con el SO₂, a pesar que la prueba con este gas en concentraciones equimolares con MBS no fue similar⁵³. De todas formas, el MBS tendría un efecto broncoconstrictor indirecto, no mediado por la histamina (no mastocitario).

Bloqueadores beta

Estos fármacos, muy usados en enfermedades cardiovasculares, son capaces de producir broncoconstricción en asmáticos cuando son administrados tanto por vía oral, parenteral o inhalatoria. Este fenómeno no ocurre en sujetos normales. La prueba de provocación bronquial en asmáticos con propranolol tiene una latencia de 10 min y la reacción puede ser severa, prolongada y difícil de revertir⁵⁴. Estos hallazgos sugerían la posibilidad de una liberación de mediadores, tal como ocurre con alérgenos. Un trabajo con animales de experimentación previamente sensibilizados y provocados con alérgenos mostró que el propranolol no producía broncoconstricción cuando se habían administrado antagonistas específicos para receptores de tromboxano A₂ (un producto de la acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico, implicado en la broncoconstricción por antígenos). Estos datos recientes debilitan la hipótesis de un predominio fisiopatológico de la vía colinérgica en la broncoconstricción inducida por propranolol y se inclinan hacia un efecto bloqueador de los ya citados receptores beta de la superficie de los mastocitos; receptores que impiden la liberación de tromboxano A₂, leucotrienos e histamina⁵⁵. La importancia clínica nace en la descripción de casos severos aun con gotas oftálmicas⁵⁶.

Infecciones respiratorias altas

Las infecciones virales del tracto respiratorio producen un aumento de la hiperreactividad bronquial que perdura varias semanas tras la infección⁵⁷. A su vez, la infección nasal experimental con rinovirus (RV16) produjo un prolongado incremento de la capacidad de respuesta broncoconstrictora máxima a la metacolina y se correlacionó con un aumento de síntomas de asma⁵⁸. No obstante, se desconoce si desempeña un papel directo en casos de APF. De acuerdo con el análisis de los principales estudios, las infecciones respiratorias altas (IRA) se asociarían con los ataques de desarrollo lento, en clara oposición a los casos hiperagudos que se relacionan con la ingesta de aditivos y salicilatos. Uno de los trabajos sobre episodios de asma casi fatal describió las IRA como causa desencadenante en 11/21 casos, abandono del tratamiento en dos, sensibilidad al ácido acetilsalicílico en uno y se desconocía en el resto⁵. En otra descripción de 35 asmáticos que requirieron ventilación mecánica³⁶, los factores precipitantes estaban repartidos así: infección, 13; exposición alérgica notoria, tres; exposición ocupacional, dos, y sensibilidad al ácido acetilsalicílico, cinco. Nuevamente, los 5 casos atribuibles a la ingestión de aspirina habían experimentado un súbito deterioro.

Estrés y asma

Los factores emocionales y las tensiones psicológicas pueden influir negativamente sobre el sistema inmunológico. Por ejemplo, los estudiantes de medicina bajo la presión de los exámenes tenían una disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos T y de la expresión de receptores de interleucina 2⁵⁹. Existen evidencias sobre las múltiples vías a través de las que las interacciones entre el sistema nervioso central, el neuroendocrino y el inmunológico pueden afectar al asma. Más allá de estos probables lazos, los asmáticos con ansiedad, depresión y enfermedades psiquiátricas tienen mayor riesgo de muerte por asma⁴⁸. En este sentido, la experiencia del trasplante de pulmón bilateral a dos asmáticos crónicos terminales, que a 3 años del trasplante no tenían evidencia alguna de obstrucción con prueba de histamina negativa, es un argumento más en contra del falso rótulo de enfermedad psicósomática para el asma. Igualmente sorprendente fue el desarrollo de asma severa tras trasplantar pulmones de pacientes con asma muy leve (ante la escasez de donantes) fallecidos por otra causa, a un paciente con fibrosis quística y a otro con hipertensión pulmonar, ambos no atópicos previos. En los 2 casos se desarrolló asma severa y hubo que agregar altas dosis de corticoides tópicos a los inmunodepresores para controlar el asma. La calidad de vida, no obstante, fue mejor que antes del trasplante. Estos ejemplos extremos avalan la noción del asma como una enfermedad inflamatoria local donde la inervación no es esencial para generar o hacer perdurar la misma⁶⁰.

Factores que identifican mayor riesgo de muerte o de asma potencialmente fatal

La identificación de sujetos de alto riesgo no es sencilla; la siguiente serie pretende brindar algunos de los rasgos identificatorios más característicos:

- Sujetos jóvenes con asma de larga evolución.
- Antecedente de crisis potencialmente fatales, paro respiratorio o VM^{35,38}.
- Desarrollo súbito de la obstrucción⁵.
- Ingresos por asma en el último año⁶¹.
- Consumo de una o más unidades de aerosol beta-2-agonista en un mes¹⁸.
- Consultas urgentes por guardia.
- Variación diaria del flujo espiratorio pico mayor de 50%.
- Desconocimiento de un plan terapéutico para las reagudizaciones.
- Subestimación de la severidad de la crisis y retraso en la consulta.
- Dificultad para el rápido acceso a un centro especializado^{18,62-66}.

Estos y otros antecedentes facilitan, con desigual certeza, la identificación de sujetos con alto riesgo de muerte por asma con el objeto de incorporarlos a programas de control para reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida.

Consideraciones terapéuticas y prevención

Tratamiento del ataque potencialmente fatal

Facilitar el rápido acceso a unidades especializadas de cuidados intensivos respiratorios representa una prioridad ante los pocos minutos que se cuentan hasta la muerte por hipoxia. Un estudio en Francia mejoró este punto cuando se respondió a todas las consultas telefónicas por asma como si fuesen una emergencia⁶⁷.

Los avances tecnológicos y las modalidades ventilatorias que permiten la hipoventilación controlada⁶⁸ para evitar el barotrauma hicieron descender la mortalidad de la VM. En la mayoría de las series actuales, a diferencia de 20 años atrás, las muertes corresponden a pacientes ingresados en paro cardiorrespiratorio en los que se constata posteriormente la muerte cerebral. De más de 20 trabajos relacionados con APF o VM en el asma, sólo unos pocos puntualizan la administración de beta-2-agonistas por vía inhalatoria durante la VM; aun en estos pacientes, supuestamente en mal asmático, persiste la respuesta a los beta-2. En crisis asmática con hipercapnia está confirmada la mayor respuesta al salbutamol por vía inhalatoria que por vía intravenosa⁶⁹. El resto de las medidas farmacológicas y terapéuticas son las mismas aconsejadas por unanimidad^{148,70}, en particular la administración precoz de corticoides.

La monitorización de la asistencia respiratoria y la aplicación de recursos aritméticos, como el volumen al final de la inspiración (VEI) estudiado por Tuxen, permitirían reducir las complicaciones de la VM, como el barotrauma y la hipotensión arterial cuando el VEI permanece inferior a 1.300 ml⁷¹. El VEI se mide al término de la inspiración con el paciente curarizado y en apnea durante 20-40 s, suficiente para que el sistema respiratorio alcance el equilibrio elástico. No parece ser otra cosa que la expresión volumétrica del auto-*peep*. De todas formas, un volumen corriente entre 8 y 10 ml/kg, frecuencia respiratoria 8-12/min, relación I:E = 1:3 y un umbral de presión *plateau* inspiratoria > 30 cmH₂O, con sedación y relajación muscular total en las primeras horas de la VM, constituye una estrategia que lleva a una hipoventilación con hipercapnia que puede estar condicionada por caídas del pH a menos de 7,20^{35,72}. En este caso es discutido el aporte de bicarbo-

nato que equilibraría momentáneamente el estado ácido-base para que supuestamente los adrenérgicos puedan actuar, permitiendo un aumento de la VE minuto que depuraría el CO₂ producto del bicarbonato infundido^{73,74}. Este tratamiento requiere de respiradores versátiles y de una estricta monitorización de las variables, dado que se trata de transitar por un endeble equilibrio (tabla IV). Para la etapa de desconexión, la presión de soporte parece ofrecer ventajas sobre otros métodos como la IMV, aunque la prueba final con tubo en T es irremplazable^{70,75}. También es útil considerar la desaparición del auto-*peep* a un valor menor de 5 cmH₂O, el FEV₁ a través del tubo orotraqueal y la presión inspiratoria estática máxima³⁵.

Tratamiento a largo plazo tras el ataque potencialmente fatal

Siempre se prefiere la prevención al mejor de los tratamientos. El seguimiento a través de un centro especializado permitirá establecer estrategias que, como mínimo, deberían orientarse en lograr una estrecha relación médico-paciente mediante frecuentes consultas programadas. Es conveniente la provisión gratuita de fármacos y la atención libre y abierta en el centro de asma para sortear las barreras económicas.

Para lograr un control de la enfermedad en estos pacientes con asma de extrema labilidad es altamente conveniente un plan que abarque toda su complejidad; desde la educación permanente, hasta la unidad intensiva de rápido acceso. La monitorización diaria con un medidor del flujo pico (PEF) permite detectar las grandes oscilaciones circadianas que identifican una mayor labilidad. La evaluación periódica de la hiperreactividad, ya sea mediante agentes indirectos (ejercicio, adenosina, soluciones no isotónicas, metabisulfitos) o directos (metacolina/histamina), no ha demostrado beneficios clínicos, aunque se aplica para graduar la severidad y acomodar el tratamiento. Los asmáticos con labilidad extrema pueden experimentar caídas con las maniobras espiratorias forzadas repetidas o en las pruebas de provocación con la solución inicial de fosfato *buffer* o de solución salina o con las primeras concentraciones del agente broncoconstrictor resultando en una muy baja PC₂₀. Según este dato se justificaría incrementar las dosis de los corticoides inhalatorios con el objeto de revertir esta reactividad, aunque se trate de un paciente momentáneamente asintomático. Los fármacos disponibles, fluticasona, budesonida, beclometasona y flunisolida (potencia de mayor a menor⁷⁶), suelen requerirse en dosis más altas que las habituales como, por ejemplo, 2.000 µg de beclometasona. La aparición de aerosoles con altas concentraciones de corticoides facilitó el cumplimiento de estas dosis, que en los años ochenta, con el grupo de APF descrito^{35,38} era imposible de lograr. La controversia sobre la indicación a demanda o regularmente de los beta-2-agonistas de acción rápida no está resuelta en este subgrupo de sujetos de alto riesgo, dado que la mayoría de los estudios incluyeron pacientes de menor severidad^{18,20,24,29,77}. Las teofilinas y el salmeterol

TABLA IV
Evolución del estado ácido-base de un paciente asmático, ventilado mecánicamente por paro respiratorio que recibió 400 mEq de bicarbonato i.v. en las primeras 3 h de ventilación mecánica

Hora	pH	PaCO ₂	CO ₃ H ⁻
18.30	7,11	63	19
19.30	7,13	81	26,5
20.00	7,26	75	33,6
22.00	7,26	53	23,6
23.30	7,27	39	17,5
09.00	7,40	31	19,1

PaCO₂: en mmHg. CO₃H⁻: en mEq/l. La administración de bicarbonato comenzó a las 19.00 h hasta las 22.00 h. A su vez, fue tratado con salbutamol nebulizado a través del respirador (datos no publicados).

(beta-2-agonista de acción prolongada) se recomiendan para aumentar el control sintomático nocturno, aunque carecen de acción antiinflamatoria. Puede haber éxito en retirar los corticoides sistémicos, pero es frecuente que se requieran cursos cortos por vía oral (30-40 mg/día de metilprednisona durante 5 días), ante la mínima evidencia de un retroceso en el control de la enfermedad. La identificación de posibles detonantes del ataque debería incluirse metódicamente en la anamnesis para confeccionar una lista de fármacos o sustancias "prohibidas" en cada caso.

Medidas poco convencionales

El $\text{SO}_4 \text{Mg}^{++}$ intravenoso en dosis tan variables como de 2 g en 20 min a 20 g en 1 h parece ejercer un efecto benéfico en casos de APF⁷⁸⁻⁸¹. La ventilación no invasiva con CPAP⁸², al igual que la administración de gases anestésicos como el enflurano⁸³, la ventilación con mezclas de O_2 y helio⁸⁴ han sido publicados como recursos favorables. La remoción de CO_2 con circulación extracorpórea venosa⁸⁵ fue aplicada en una paciente como un recurso final; pero el patrón ventilatorio con tiempo espiratorio corto y una frecuencia respiratoria de 32 ciclos/min condujeron a un aumento de la hiperinsuflación dinámica⁸⁶. Se supone que en este caso la indicación de esta técnica cara e invasiva se habría podido evitar si se hubiese adoptado un patrón ventilatorio a favor de la hipoventilación.

La disponibilidad de adrenalina de aplicación subcutánea y automática indicada en el shock anafiláctico se ha sugerido para los casos hiperagudos⁷⁰, aunque agrega más temores que una solución verdadera.

Conclusiones

De numerosos estudios^{5,7,11,18,28,36,37,40,67-69,71,73,74,78-85,87-98} dedicados a diferentes aspectos del APF, solamente nueve señalaban las presumibles causas. El total de los casos publicados en estos estudios sumaba 2.030 episodios, con una edad promedio de 38 años. Del total de 2.030 episodios de APF, sólo en 142 (7%) se estableció el desencadenante: con 64 infecciones, 42 por hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, 22 por alérgenos, cinco por aditivos y nueve por causa emocional.

Resulta inevitable destacar en las conclusiones que la educación sobre asma, tanto para el paciente, su familia, como para el personal de salud, constituye gran parte de la solución cuando más del 80% de las muertes se podrían evitar. De qué vale arrogar con sofisticadas unidades de cuidados intensivos cuando la mayoría de las muertes por asma ocurren fuera de los hospitales^{14,63}. La falta de aplicación de las guías por consenso para control y tratamiento del asma parecería conspirar más para la no solución del problema que la notoria discordancia entre tales guías en puntos cruciales como el valor del PEF que decide el alta de una crisis asmática tratada en urgencias⁹⁹.

Se cree que la asfixia es la vía final común iniciada a partir de detonantes que, en su mayoría, no tienen una relación causa-efecto claramente establecida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel SC. History of asthma deaths from antiquity. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 458-462.
2. Jackson R, Sears MR, Beaglehole R, Rea HH. International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. *Chest* 1988; 94: 914-919.
3. Crane J, Burgess C, Beasley R, Pearce N. Withdrawal of fenoterol and the end of the asthma mortality epidemic in New Zealand. *Thorax* 1993; 48: 1.056.
4. Sears MR, Rea HH, Rothwell RPG, O'Donnell TV, Holst PE, Gillies AJD et al. Asthma mortality: comparison between New Zealand and England. *Br Med J* 1986; 293: 1.342-1.345.
5. 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: 265-272.
6. Richards GN, Kolbe J, Fenwick J, Rea HH. Demographic characteristics of patients with severe life threatening asthma: comparison with asthma deaths. *Thorax* 1993; 48: 1.105-1.109.
7. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, Latimer KM et al. A comparison of asthma deaths and near fatal asthma attacks in South Australia. *Eur Respir J* 1994; 7: 490-497.
8. Hudgel DW, Capehart M, Hirsch J. Ventilation response and drive during hypoxia in adult patients with asthma. *Chest* 1979; 76: 294-299.
9. Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975; 23: 181-199.
10. Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, Nelsen CP, Vestal RE. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. *Thorax* 1992; 47: 410-413.
11. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, Takishima T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1.329-1.334.
12. McFadden ER Jr. Fatal and near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 409-411.
13. Wilson JD, Sutherland DC, Thomas AC. Has the change to beta-agonists combined with oral theophylline increased cases of fatal asthma? *Lancet* 1981; 1: 1.235-1.237.
14. Nannini LJ. Mortalidad asociada al asma en el municipio de Rosario. *Medicina* 1995; 55: 647-651.
15. Inman WHM, Adelstein AM. A rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurized aerosols. *Lancet* 1969; 2: 279-283.
16. Brooks SM, Mintz S, Weiss E. Changes occurring after freon inhalation. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 640-643.
17. McFadden Jr E Regis. Inhaled aerosol bronchodilators. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986.
18. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-506.
19. Grainger J, Woodman K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Keane A et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-87: a further case-control study. *Thorax* 1991; 46: 105-111.
20. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Quingqing L, Flannery EM et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *The Lancet* 1990; 336: 1.391-1.396.
21. Barnes PJ, Fan Chung K. Questions about inhaled beta, adrenoceptor agonists in asthma. *Trends in Pharmacol Sci* 1992; 13: 20-23.
22. 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: 713-719.
23. Wang ZL, Bramley AM, McNamara A, Paré PD, Bai TR. Chronic fenoterol exposure increases in vivo and in vitro airway responses in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 960-965.
24. Barret TE, Strom BL. Inhaled beta-adrenergic receptor agonists in asthma: more harm than good? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 574-577.
25. Molfino NA, Nannini Jr LJ, Chapman KR, Slutsky AS. Trends in pharmacotherapy for chronic airflow limitation in Argentina: 1983-1990. *Medicina* 1994; 54: 103-109.
26. Crieé CP, Groeneveld GL, Quast CH, Lütke R, Hüttermann U. Use of beta-agonists and mortality in patients with stable COPD. *Chest* 1993; 102: 114.

27. Martelli NA, Nannini LJ, Moncalvo JR, Menga G. Lack of arrhythmias in patients with acute severe asthma nebulized with salbutamol in air. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 2/4, A400. 2.
28. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near fatal asthma. *New Engl J Med* 1991; 324: 285-288.
29. Cockcroft DW, McParland CP, Brito SA, Swystun VA, Rutherford BC. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993; 342: 833-837.
30. O'Connor BJ, Aikman SL, Barnes PJ. Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled beta₂ agonists in asthma. *New Engl J Med* 1992; 327: 1.204-1.208.
31. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982; 72: 521-535.
32. Roncoroni AJ, Adroque JHA, DeObrutsky CW et al. Metabolic acidosis in status asthmaticus. *Respiration* 1976; 33: 85-94.
33. Martelli AN, Otero C, Gil B, González S. Fenoterol and serum potassium. *Lancet* 1989; 1: 1.197.
34. Bodenhamer J, Bergstrom R, Brown D, Gabow P, Marx JA, Löwenstein SR. Frequently nebulized β agonists for asthma: effects on serum electrolytes. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 1.337-1.342.
35. Nannini LJ, Molfino NA. Asma potencialmente fatal. *Mar del Plata: Actas del XXI Congreso Argentino de Tisiología y Neumología*, 1987.
36. Bellomo R, McLaughlin P, Tai E, Parkin G. Asthma requiring mechanical ventilation. *Chest* 1994; 105: 891-896.
37. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarq JM et al. Long term prognosis of near-fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 76-81.
38. Molfino NA, Nannini LJ, Rebeck A, Slutsky AS. The fatality prone asthmatic patients. Follow up study after near fatal attacks. *Chest* 1992; 101: 621-623.
39. Ferrer A, Torres A, Roca J, Sunyer J, Antó JM, Rodríguez Roisín R. Characteristics of patients with soybean dust-induced acute severe asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1990; 3: 429-433.
40. Antó JM, Sunyer J, Rodríguez Roisín R, Suárez-Cervera M, Vázquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *N Engl J Med* 1989; 320: 1.097-1.102.
41. Aceves M, Grimalt JO, Sunyer J, Antó JM, Reed CE. Identification of soybean dust as an epidemic asthma agent in urban areas by molecular marker and RAST analysis of aerosols. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 124-134.
42. Picado C. Barcelona's asthma epidemics: clinical aspects and intriguing findings. *Thorax* 1992; 47: 197-200.
43. 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: 359-363.
44. Packe GE, Ayres JG. Asthma outbreak during a thunderstorm. *Lancet* 1986; 2: 199-204.
45. Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin-sensitive asthma. *Chest* 1985; 85: 386-391.
46. Martelli NA. Bronchial and intravenous provocation tests with indomethacin in aspirin-sensitive asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1.073-1.079.
47. Chiu JT. Improvement in aspirin-sensitive asthmatic subjects after rapid aspirin desensitization and aspirin maintenance treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 50.
48. NHLBI. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88 (Supl 3): 2.
49. Wright W, Zhang YG, Salome CM, Woolcock AJ. Effect of inhaled preservatives on asthmatic subjects (I). Sodium metabisulfite. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.400-1.404.
50. Nichol GM, Nix A, Chung KF, Barnes PJ. Characterisation of bronchoconstrictor responses to sodium metabisulphite aerosol in atopic subjects with and without asthma. *Thorax* 1989; 44: 1.009-1.014.
51. Nannini Jr LJ, Hofer D. Effect of inhaled magnesium sulfate on sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* 1997; 111: 000-000.
52. Mansour E, Ahmed A, Cortés A, Caplan J, Burch RM, Abraham WM. Mechanisms of metabisulfite-induced bronchoconstriction: evidence for bradykinin B₂ receptor stimulation. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1.831-1.837.
53. Field PI, McClean M, Simmul R, Berend N. Comparison of sulphur dioxide and metabisulphite airway reactivity in subjects with asthma. *Thorax* 1994; 49: 250-256.
54. McNeill RS. Effect of beta-adrenergic-blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet* 1964; 2: 1.101-1.102.
55. Songür N, Fujimura M, Mizuhashi K, Saito M, Xiu Q, Matsuda T. Involvement of thromboxane A₂ in propranolol-induced bronchoconstriction after allergic bronchoconstriction in guinea pigs. *Am J Respir Care Med* 1994; 149: 1.488-1.493.
56. Toogood JH. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *Can Med Assoc J* 1987; 136: 929-933.
57. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 131-139.
58. Cheung D, Dick EC, Timmers MC, De Klerk EPA, Spaan WJM, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1.490-1.496.
59. Busse WW, Kiecolt-Glaser JK, Coe C, Martin RJ, Weiss ST, Parker SR. Stress and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 249-252.
60. Corris PA, Dark JH. Aetiology of asthma: lessons from lung transplantation. *Lancet* 1993; 341: 1.369-1.371.
61. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of death from asthma. *Thorax* 1986; 41: 833-839.
62. Hetzell MR, Clark TJH, Branthwaite MA. Asthma: analysis of sudden deaths and ventilatory arrests in hospital. *Br Med J* 1977; 1: 1.808-1.811.
63. British Thoracic Association. Death from asthma in two regions of England. *Br Med J* 1982; 285: 1.251-1.255.
64. Benatar S. Fatal asthma. *New Engl J Med* 1986; 314: 423-429.
65. Leatherman J. Life-threatening asthma. *Clin Chest Med* 1994; 15: 453-479.
66. Molfino NA, Slutsky AS. Near fatal asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 981-990.
67. Barriot P, Riou B. Prevention of fatal asthma. *Chest* 1987; 92: 460-466.
68. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 385-387.
69. Salmeron S, Brochard L, Mal H, Tenailon A, Henry-amar M, Renon D et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1.466-1.470.
70. Corbridge TC, Hall JB. The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1.296-1.316.
71. Tuxen DV, Williams TJ, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G. Use of a measurement of pulmonary hyperinflation to control the level of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.136-1.142.
72. Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1.722-1.737.
73. Menitove SM, Godring RM. Combined ventilator and bicarbonate strategy in the management of status asthmaticus. *Am J Med* 1983; 74: 898-901.
74. Raimondi AC, Olmedo G, Roncoroni AJ. Terapia intensiva en el mal asmático. *Rev Clin Española* 1970; 118: 547-558.
75. Slutsky AS. Consensus conference. Mechanical ventilation Chest 1993; 104: 1.833-1.859.
76. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *New Engl J Med* 1995; 332: 868-875.
77. Taylor DR, Sears MR. Regular beta-adrenergic agonists. *Chest* 1994; 106: 552-559.
78. McNamara RM, Spivey WH, Skobelloff E, Jacobowitz S. Intravenous magnesium sulfate in the management of acute respiratory failure complicating asthma. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 197-199.
79. Kuitert LM, Kletchko SL. Intravenous magnesium sulfate in acute, life threatening asthma. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1.243-1.245.
80. Sydow M, Crozier TA, Zielmann S, Radke J, Burchardi H. High dose intravenous magnesium sulfate in the management of life threatening status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1993; 19: 467-471.
81. Okayama H, Okayama M, Aikawa t, Sasaki H, Takishima T. Treatment of status asthmaticus with intravenous magnesium sulfate. *J Asthma* 1991; 28: 11-17.
82. Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC, Jones CB, Leeper KV, Wunderink RG. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 445-454.

83. Echeverría M, Gelb AW, Wexler HR, Ahmad D, Kenefick P. Enflurane and halothane in status asthmaticus. *Chest* 1986; 89: 153-154.
84. Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest* 1995; 107: 757-760.
85. Shapiro MB, Kleaveland AC, Bartlett RH. Extracorporeal life support for status asthmaticus. *Chest* 1993; 103: 1.651-1.654.
86. Cooper DJ, Tuxen DV, Fisher MM. Extracorporeal life support for status asthmaticus. *Chest* 1994; 106: 978.
87. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, Latimer KM et al. Near fatal asthma attacks: the reliability of descriptive information collected from close acquaintances. *Thorax* 1993; 48: 1.099-1.104.
88. Boulet LP, Deschesnes F, Turcotte H, Gignac F. Near-fatal asthma: clinical and physiologic features, perception of bronchoconstriction, and psychologic profile. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 838-846.
89. Higgins B, Greening AP, Crompton GK. Assisted ventilation in severe acute asthma. *Thorax* 1986; 41: 464-467.
90. Luksza AR, Smith P, Coakley J, Gordan IJ, Atherton ST. Acute severe asthma treated by mechanical ventilation: 10 years' experience from a district general hospital. *Thorax* 1986; 41: 459-463.
91. Miller TP, Greenberger PA, Patterson R. The diagnosis of potentially fatal asthma in hospitalized adults. *Chest* 1992; 102: 515-518.
92. Ruffin RE, Latimer KM, Schembri D. Longitudinal study of near fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 68.
93. Scoggin CH, Sahn SA, Petty TL. Status asthmaticus. A nine-year experience. *JAMA* 1977; 238: 1.158-1.162.
94. Sheehy AF, DiBenedetto R, Lefrak S, Lyons HA. Treatment of status asthmaticus. *Arch Intern Med* 1972; 130: 37-42.
95. Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 108-111.
96. Westerman DE, Benatar SR, Potgieter PD, Ferguson AD. Identification of the high-risk asthmatic patient. *Am J Med* 1979; 66: 565-572.
97. Zimmerman JL, Dellinger PR, Shah AN, Taylor RW. Endotracheal intubation and mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care Med* 1993; 21: 1.727-1.730.
98. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1.686-1.690.
99. Nannini Jr LJ. Which PEF values is the best? *Chest* 1995; 107: 1.475-1.476.