

Correspondencia

Dr. Gustavo J. Rodrigo, Departamento de Emergencia,
Hospital Central de las FF.AA. Av 8 de Octubre 3020,
Montevideo 11600, Uruguay.
E-mail: gurodrig@adinet.com.uy

Recibido: 27/11/2009
Aceptado: 05/12/2009

Asma potencialmente fatal o de riesgo vital

Autor Gustavo J. Rodrigo

Departamento de Emergencia, Hospital Central de las Fuerzas Armadas

Definición

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 ser cuantificada mediante la medida de la función pulmonar¹⁻³. Para describir esta condición se utilizan términos tales como crisis asmática, asma aguda, exacerbación asmática, o estado de mal asmático. La severidad de estos episodios puede oscilar desde la crisis de carácter leve hasta otras de una extrema gravedad, que incluso pueden provocar la muerte. Esta forma clínica más severa se denomina *asma potencialmente fatal (APF) o de riesgo vital* y se define por la ocurrencia de diversos eventos tales como paro cardiorespiratorio, intubación orotraqueal y ventilación mecánica, ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), hipercapnia, o acidosis^{2,3}.

Aspectos epidemiológicos

Si bien la frecuencia de APF depende de la forma como se la defina, una estimación indica que podría afectar a 5 de cada 100.000 pacientes con asma por año⁴. En relación a los asmáticos que consultan en urgencias y son hospitalizados, el estudio EAGLE⁵ nos presenta información sobre la frecuencia de este tipo de episodios y su evolución entre 1994 y 2004 en España y Latinoamérica (Tabla 1). Según el criterio utilizado, entre 2.4% (paro cardiorespiratorio) y 6.3% (ingresos a UCI) de los asmáticos hospitalizados presentaron APF. Durante el período estudiado, se verificó un descenso significativo de las crisis más severas, un aumento también significativo del pH arterial mínimo inicial, así como una tendencia a la disminución de la frecuencia de paro cardiores-

piratorio. La mortalidad también mostro una tendencia a la baja.

Han sido identificados múltiples factores cuya presencia incrementa la probabilidad de desarrollar APF. 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 lo tanto, el valor predictivo de los mismos es relativo: su presencia incrementa la probabilidad pero la ausencia carece de valor. Probablemente el marcador epidemiológico más específicamente asociado con APF es la hospitalización durante el año precedente al evento^{6,7}. Esto es particularmente cierto si las hospitalizaciones son recurrentes, y los pacientes han requerido previamente intubación, ventilación mecánica e ingreso a una UCI. De todas formas, una historia con estas características solo se puede constatar en un número limitado de pacientes⁸. Por otro lado, la presencia de asma severa, un manejo inadecuado de la enfermedad, la dependencia a los esteroides y una mala adherencia al tratamiento antiinflamatorio, así como la intolerancia a la aspirina, también se han relacionado con la presencia de APF^{2,3,9}.

El incremento del riesgo de APF o muerte asociado a la utilización de agonistas beta ha recibido atención desde mucho tiempo atrás. Sin embargo, un consumo aumentado, más que la causa, sería el reflejo de un asma más severa y mal controlada¹⁰. También, el uso de broncodilatadores beta agonistas de larga duración, especialmente cuando se utilizan sin asociarse a corticoides inhalados, ha sido vinculado a un aumento de las exacerbaciones graves de asma, de los episodios de APF, así como de fallecimientos¹¹.

Una especial atención debe brindarse a las características de la personalidad de los pacientes, así como también a los factores psicológicos. Los pacientes hospitalizados por asma aguda presen-

Tabla 1. Características de todos los pacientes hospitalizados por asma aguda estratificados por año.*

	1994 (n=718)	1998 (n=1166)	2004 (n=1154)	P	Todos (n=3038)
FEM < 30% del óptimo (%)	33.9	26.2	22.7	0.01	27.2
pH arterial mínimo (media +/- DE)	7.38 (0.09)	7.40 (0.08)	7.40 (0.08)	0.001	7.39 (0.08)
Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (%)	7.8	6.1	6.8	0.3	6.3
Intubación/Ventilación mecánica (%)	5.0	5.6	6.6	0.3	5.3
Paro cardio-respiratorio (%)	2.9	2.7	1.8	0.2	2.4
Fallecimientos (%)	1.0	0.9	0.7	0.7	0.8

* Estudio EAGLE [4]

tan una mayor frecuencia de factores psicológicos adversos¹². Algunos autores adjudican influencia a la alexitimia, un trastorno de la personalidad caracterizado por dificultad para percibir y expresar emociones¹³. También se ha demostrado que la ansiedad y la depresión incrementan la frecuencia de hospitalizaciones y recaídas por asma¹⁴.

Finalmente, una percepción disminuida de la obstrucción de la vía aérea ha sido indicada también como un factor de riesgo¹⁵. Esta característica predomina en pacientes de sexo femenino, de edad avanzada, con un 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 APF¹⁶. Aunque los factores que afectan la percepción de la disnea no son totalmente comprendidos (cambios en los volúmenes pulmonares, velocidad de la broncoconstricción, niveles 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 modificable¹⁵⁻¹⁶.

Fisiopatología

Existen dos escenarios patogénicos diferentes en la progresión de la exacerbación asmática hacia el APF¹⁷⁻¹⁹ (Tabla 2). 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 aún en semanas) constituyendo la *crisis asmática tipo I o de evolución lenta*. Su prevalencia se encuentra entre el 80 y el 90% de los adultos con asma aguda. Los factores desencadenantes más frecuentes son las infecciones respiratorias altas, presentan-

do además una respuesta terapéutica lenta. En el segundo escenario, el broncoespasmo constituye el mecanismo predominante, presentando los pacientes una *crisis asmática tipo 2 o de evolución rápida o asma asfíctico, o asma hiperaguda*, caracterizada por una evolución menor a las 3-6 horas luego del comienzo de los síntomas, aunque rara vez de minutos. Los alérgenos respiratorios, el ejercicio, y el estrés psicosocial constituyen los desencadenantes más frecuentes. A pesar de la mayor gravedad inicial, estos pacientes muestran una respuesta al tratamiento más rápida, hospitalizándose menos frecuentemente. Algunos estudios han objetivado un sustrato inflamatorio diferencial en función del tiempo de instauración de la crisis de APF. Los asmáticos fallecidos por un ataque de instauración rápida presentan en la submucosa bronquial un número significativamente mayor de neutrófilos y menor de eosinófilos que los fallecidos por una crisis de instalación más lenta; éstos además exhiben una mayor cantidad de secreción bronquial²⁰.

Una característica fisiopatológica distintiva del APF es que la combinación de hipercapnia y el aumento de las presión intratorácica pueden producir un incremento significativo de las presión intracraneana, manifestándose por la presencia de signos neurológicos focales (midriasis uni o bilateral, cuadriparesia, así como hemorragias subaracnoidea y conjuntival) durante el curso del episodio agudo²¹⁻²².

Reconocimiento

Si bien existen una serie de diagnósticos diferenciales a considerar (EPOC exacerbada, obstrucción respiratoria alta, tromboembolismo pul-

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

monar, insuficiencia cardíaca, o síndrome de hiper-ventilación), la crisis asmática severa y el APF pueden ser reconocidos más o menos fácilmente. Una combinación que incluya a un paciente de pie, con dificultad para hablar, uso de los músculos accesorios y finalmente alteración de su conciencia, nos está indicando la inminencia de una crisis extrema con riesgo de vida¹⁻³. Dentro de los signos clínicos, probablemente el de mayor utilidad es el tiraje alto, frecuentemente en forma de retracción a nivel del hueco supraesternal, producido por la utilización de la musculatura accesoria, y cuya presencia indica una obstrucción severa de la vía aérea. Otros signos de gravedad incluyen una saturación de oxígeno menor a 92%, una PaO₂ menor de 60 mm Hg y una PaCO₂ mayor a 40 mm Hg. Adicionalmente, una taquicardia mayor de 120 por minuto y un pulso paradójal (PP) mayor de 12 mm Hg se han señalado como elementos de severidad. Sin embargo, la evidencia procedente de los diferentes estudios clínicos nos indica que más del 50% de los pacientes adultos con asma aguda severa tienen una frecuencia cardíaca entre 90 y 120 por minuto, y solo un 15% de ellos se encuentran por encima de este rango. Con relación al PP, solamente valores mayores de 25 mm Hg son indicadores confiables de exacerbación severa, lo que junto con la dificultad práctica que presenta esta medida, desaconsejan su utilización¹⁻². Finalmente, tanto las sibilancias como la disnea se encuentran en virtualmente todas las exacerbaciones severas, presentando una muy pobre correlación con el grado de obstrucción.

Debido a que la estimación del nivel de severidad de la crisis basada en la historia y el examen

clínico puede ser poco precisa, resulta mandatorio realizar la medida objetiva de la obstrucción de la vía aérea, mediante la determinación del flujo espiratorio máximo (FEM) o la espirometría (VEF₁), tanto como determinación de la severidad inicial de la crisis (evaluación estática), así como evaluación de la respuesta al tratamiento y la necesidad de hospitalización (evaluación dinámica)²⁻³. Sin embargo, a pesar de su importancia, esta medida es realizada en menos del 30% de los asmáticos que requieren hospitalización⁵. Adicionalmente, en todos los pacientes deberá medirse en forma continua la saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso como forma de valorar y corregir la hipoxemia. Por el contrario, los gases en sangre solo se requerirán en aquellos pacientes que no responden a un tratamiento bien conducido. En suma, si bien los aspectos clínicos del paciente deben ser tenidos en cuenta, la evaluación repetida del FEM o VEF₁ junto con la medida continua de la saturación de oxígeno mediante saturimetría de pulso, constituyen los elementos críticos a la hora de evaluar la severidad de la obstrucción de la vía aérea, el intercambio gaseoso y la respuesta al tratamiento.

Prevención y tratamiento

Considerando la multifactorialidad del APF, la prevención y el tratamiento tendrán que tener también dicho carácter. La identificación de aquellos 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

lo tanto de escaso valor predictivo. Por otro lado, la reducción de los estímulos o factores precipitantes constituye también un importante objetivo. Sin embargo, esto puede ser difícil de lograr debido a que muchas veces no se encuentran claramente identificados. En particular, la medida de la percepción a la obstrucción de la vía aérea debería llevarse a cabo por lo menos en una oportunidad en aquellos pacientes que han presentado crisis severas y/o APF²³.

En cuanto al manejo de la enfermedad, el apego a las recomendaciones establecidas por las guías por parte de los pacientes que han sufrido episodios previos de APF constituye la forma más eficaz de reducir su morbilidad²⁴. Con relación a las exacerbaciones, resulta fundamental un adecuado reconocimiento de la severidad y de la respuesta al tratamiento. Esto implica particularmente el uso generalizado de medidores de FEM tanto por parte del personal médico como de los pacientes. El tratamiento administrado deberá estar vinculado a la severidad inicial de la crisis y a la respuesta a la terapéutica. Los objetivos consisten en el mantenimiento de una adecuada saturación de oxígeno mediante la administración del mismo, el alivio de la obstrucción de la vía aérea a través de la administración repetida de broncodilatadores inhalados, y la reducción de la inflamación y prevención de las recaídas a través del uso de corticosteroides sistémicos¹⁻³.

La hipoxemia en estos pacientes es producida por desigualdades regionales en la relación ventilación/perfusión, por lo que puede ser corregida mediante la administración de concentraciones modestas de oxígeno. Debe tenerse en cuenta que el uso de concentraciones elevadas de este gas puede asociarse con deterioro del intercambio gaseoso en los pacientes con obstrucción más severa²⁵. Así, debe enfatizarse 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 acción corta, por vía inhalada, y administrados en forma secuencial constituyen las drogas de primera línea en el tratamiento de la crisis asmática. El uso conjunto de agonistas beta y anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) se encuentra particularmente indicado en las crisis severas²⁶. Si bien las guías establecen que en los inhaladores de dosis fijas (IDF) con inhalocámara resultan por lo menos equivalentes

a los nebulizadores, los primeros presentan menores efectos secundarios²⁷. Sin embargo, esta equivalencia no ha sido demostrada en los pacientes con APT, ya que habitualmente este tipo de paciente no es incluido en los estudios. En ellos, el uso del IDF con inhalocámara presenta ventajas. Así, cada tratamiento puede llevar entre 1 a 2 minutos, comparados con los 15-20 minutos de un nebulizador. En nuestra experiencia, el uso de un IDF junto con una cámara de inhalación univalvulada constituye la única forma de administrar rápidamente altas dosis de broncodilatadores en aquellos pacientes con APF que presentan alteración de su conciencia, evitando muchas veces la intubación. Finalmente, los corticosteroides sistémicos constituyen la forma más eficaz de actuar sobre la inflamación y reducir las recaídas²⁸⁻²⁹. Las vías oral y sistémica resultan equivalentes. También existe evidencia que sugiere que la administración de corticoides inhalados en dosis múltiples y en intervalos no mayores a 30 min pueden mostrar efectos terapéuticos rápidos (90-120 min), constituyendo una alternativa para aquellos pacientes con una mala respuesta terapéutica inicial³⁰.

Las alternativas terapéuticas para pacientes con mala respuesta o refractarios al tratamiento incluyen la teofilina, el sulfato de magnesio intravenoso o nebulizado, la adrenalina intravenosa o nebulizada, y el heliox. En términos generales, todos comparten una eficacia terapéutica muy limitada^{2,31-35}. Una proporción reducida de pacientes desarrolla falla respiratoria a pesar de un tratamiento agresivo. En ellos, el rol de la ventilación no invasiva es actualmente incierto³⁶.

Debe procederse a la intubación traqueal cuando el paciente deteriora su función respiratoria a niveles críticos pese al tratamiento. Si bien la presencia de paro cardiorespiratorio y deterioro de la conciencia son indicadores absolutos de intubación, su necesidad está determinada por el juicio clínico³⁷. Son objetivos de la ventilación mecánica invasiva mejorar el intercambio gaseoso, incrementar la ventilación alveolar, minimizar el atrapamiento aéreo (PEEP intrínseca), así como evitar la injuria pulmonar inducida por el ventilador, a la espera de que los efectos beneficiosos de los fármacos broncodilatadores y antiinflamatorios tengan lugar. No existen estudios prospectivos, aleatorizados y controlados a los efectos de determinar cuál es el mejor modo ventilatorio en el APF.

Probablemente, lo más importante consiste en establecer parámetros ventilatorios que minimicen la hiperinsuflación dinámica y la PEEP intrínseca. La mortalidad intrahospitalaria de los asmáticos que requieren intubación/ventilación ha sido estimada en 2.5%⁵.

Finalmente, un capítulo particularmente importante es la educación en asma. Gran parte de la morbilidad de esta enfermedad es debida a factores tales como la negación, la demora en buscar atención médica y el tratamiento insuficiente, aspectos que pueden ser modificados 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. 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 medicaciones^{1-2,38}. 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 severidad de su enfermedad de acuerdo con criterios predeterminados, ha demostrado su impacto beneficioso sobre las principales variables estudiadas, incluida la mortalidad^{1-2,39}.

Conclusión

El APF o de riesgo vital constituye un evento poco frecuente en la historia natural de esta enfermedad. Si bien se ha querido ver en él a una entidad clínica bien definida caracterizada por una evolución súbita e imprevista que ocurre en sujetos predispuestos, la evidencia nos 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 variable con cada paciente. Su manejo pasa fundamentalmente por la evaluación objetiva de la severidad así como por un tratamiento ajustado a las guías. Finalmente, la educación en forma de planes de automanejo de

la enfermedad presenta un impacto beneficioso sobre las principales variables incluida la mortalidad.

Referencias

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2008. Acceso en <http://www.ginasthma.com> Noviembre 25, 2009.
2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. (ALERTA). Acceso en <http://www.separ.es/publicaciones/consensos.html>. Noviembre 25, 2009.
3. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. A review. *Chest* 2004; 125: 1091-102.
4. Sly RM. Decreases in asthma mortality in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 121-7.
5. Rodrigo GJ, Plaza V, Bellido-Casado J et al. The study of severe asthma in Latin America and Spain (1994-2004): characteristics of patients hospitalized with acute severe asthma. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 635-44.
6. Dhuper S, Maggiore D, Chung V, Shim C. Profile of near-fatal asthma in an inner-city hospital. *Chest* 2003; 124: 1880-4.
7. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 552-7.
8. Mauad T, Ferreira DS, Costa MBG et al. Characterization of autopsy-proven fatal asthma patients in Sao Paulo, Brazil. *Pan Am J Public Health* 2008; 23: 418-23.
9. Rodrigo GJ, Plaza V, Neffen H, Levy G, Perpiña M. Relationship between the characteristics of hospitalised acute asthma patients and severity of their asthma. A case-control study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37: 225-9.
10. Suissa S, Ernst P. Optical illusions from visual data analysis: example of the New Zealand asthma mortality epidemic. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1079-88.
11. Rodrigo GJ, Plaza V, García Marcos L, Castro Rodríguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 9-19.
12. 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.
13. Serrano J, Plaza V, Sureda B et al. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2006; 28: 296-302.
14. 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.
15. 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.
16. 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(2): 67-73.
17. Barr RG, Woodruff PG, Clarke S, Camargo CA. Sudden-onset asthma exacerbations: clinical features, response to

- therapy, and 2-week follow-up. *Eur Respir J* 2000; 15: 266-73.
18. 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.
 19. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 846-52.
 20. James AL, Elliot JG, Abramson MJ, Walters EH. Time to death, airway wall inflammation and remodeling in fatal asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 429-34.
 21. Zender HO, Eggimann 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.
 22. Rodrigo C, Rodrigo G. Subarachnoid hemorrhage following permissive hypercapnia in a patient with severe acute asthma. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 697-9.
 23. Nannini LJ, Zaietta GA, Guerrero AJ, Varela JA, Fernandez OM, Flores DM. Breath-holding test in subjects with near-fatal asthma. A new index for dyspnea perception. *Respir Med* 2007; 101: 246-53.
 24. Rodriguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchis J. El tratamiento según la guía de la Global Initiative for Asthma (GINA) reduce la morbimortalidad de los pacientes con asma de riesgo vital. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 192-6.
 25. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma. A randomized trial. *Chest* 2003; 124: 1312-7.
 26. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 740-6.
 27. Cates C. Spacers and nebulizers for the delivery of beta-agonists in non-life-threatening acute asthma. *Respir Med* 2003; 97: 762-9.
 28. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma. An evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 116: 285-95.
 29. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff J, Bota G. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002178. DOI:10.1002/14651858.CD002178.
 30. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1231-6.
 31. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. N°: CD002742. DOI: 10.1002/14651858.CD002742.
 32. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. N°: CD001490. DOI: 10.1002/14651858.CD001490.
 33. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Is there a place for nebulized magnesium sulfate in the treatment of acute asthma? A systematic review. *Curr Drug Ther* 2006; 1: 181-5.
 34. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Comparison between nebulized adrenaline and beta2-agonists for the treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 217-22.
 35. Rodrigo GJ, Pollack CV, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for non-intubated acute asthma patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD002884. DOI: 10.1002/14651858.CD002884.pub2.
 36. Meduri GU. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with asthma. In: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ. Editors. *Acute asthma. Assessment and Management*. New York: McGraw-Hill, 2000: 191-207.
 37. Tuxen DV, Anderson MB, Scheinkestel CD. Mechanical ventilation for severe asthma. In: Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo GJ. Editors. *Acute asthma. Assessment and Management*. New York: McGraw-Hill, 2000: 209-28.
 38. Gibson PG, Powell H, Wilson A et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD001005. DOI: 10.1002/14651858.CD001005.
 39. Gibson PG, Powell H, Wilson A et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. N°: CD001117. DOI: 10.1002/14651858.CD001117.