

Gestione ventilatoria del paziente asmatico

Giuliano Ferrone, Roberta Costa e Giorgio Conti

L'asma è una sindrome clinica caratterizzata da un'ostruzione delle vie aeree variabile e reversibile, sulla base di una infiammazione e iperreattività del sistema bronchiale a diversi stimoli con occlusione delle vie aeree, che si risolve, completamente o parzialmente, spontaneamente o dopo somministrazione di farmaci dilatatori bronchiali.

Lo stato asmatico è un severo attacco asmatico che persiste, nonostante l'impiego della terapia standard possa durare anche 24 ore o più, con diversa intensità della sintomatologia; può assumere un carattere costante e mettere in pericolo la vita del paziente.

Gli attacchi asmatici possono presentare differenti pattern evolutivi.

- **Asma acuto grave:** è il gruppo più comune con progressione dei sintomi nell'arco di molte ore o giorni e può manifestarsi su uno sfondo di presentazioni ricorrenti. Risponde più lentamente al trattamento, probabilmente in conseguenza della maggiore presenza di secrezioni e del maggiore grado di infiammazione. La maggior parte dei pazienti è di sesso femminile.
- **Asma acuto asfittico:** la progressione dei sintomi è estremamente rapida, l'arresto respiratorio può accadere in meno di 3 ore (in alcuni casi in alcuni minuti). Questo quadro risponde rapidamente ai broncodilatatori e si ritiene sia dovuto perlopiù alla contrazione della muscolatura liscia bronchiale. Tende a manifestarsi nei soggetti giovani con funzione polmonare relativamente normale, ma con un'alta reattività bronchiale. È la presentazione meno comune (30% circa delle presentazioni minacciose per la vita) e la maggior parte dei pazienti è rappresentata da soggetti di sesso maschile.

FISIOPATOLOGIA

L'asma acuto severo è caratterizzato da iperinflazione polmonare, con un aumento della capacità residua funzionale (FRC), che nei casi più severi può arrivare anche a valori più

del doppio di quelli normali. L'iperinflazione è determinata da due principali fattori: in primo luogo si ha una limitazione del flusso espiratorio, dovuta sia a una diminuzione delle forze di ritorno elastico del polmone, sia alle concomitanti alterazioni della parete toracica che, in virtù della contrazione dei muscoli respiratori durante l'espirazione, si oppone allo svuotamento polmonare; in secondo luogo si ha un aumento delle resistenze al flusso, causato da una riduzione del calibro delle vie aeree e da una riduzione espiratoria dell'apertura glottica.

Queste alterazioni provocano un allungamento della costante di tempo del sistema respiratorio e un allungamento dell'espirazione. Conseguentemente la pressione alveolare di fine espirazione rimane positiva (PEEP, *Positive End Expiratory Pressure*), fenomeno chiamato auto-PEEP o PEEP intrinseca (PEEP_i). Con i successivi respiri il volume polmonare aumenta progressivamente, andando verso la capacità polmonare totale, e questo comporta un'autolimitazione dell'iperinflazione, perché a volumi polmonari maggiori il ritorno elastico polmonare maggiore aumenta il flusso espiratorio (Figura 14.1).

Durante un attacco asmatico le alterazioni del polmone, sia anatomiche (dovute all'accumulo di secrezioni, all'edema e al broncospasmo), sia funzionali (conseguenti alla compressione esterna che viene esercitata sugli alveoli distali dalla PEEP), sono distribuite in maniera estremamente irregolare e disomogenea. Schematicamente il polmone durante un attacco asmatico può essere descritto come una serie di compartimenti messi in parallelo (Figura 14.2 e 14.3): il compartimento A fa riferimento alla porzione di polmone senza ostruzione bronchiale né iperinflazione; nel compartimento B le vie aeree sono completamente ostruite durante tutta la durata del ciclo respiratorio (tappi di secrezioni); nel compartimento C l'ostruzione è presente esclusivamente durante l'espirazione, il che comporta la formazione di iperinflazione e di PEEP_i; nel compartimento D c'è una parziale

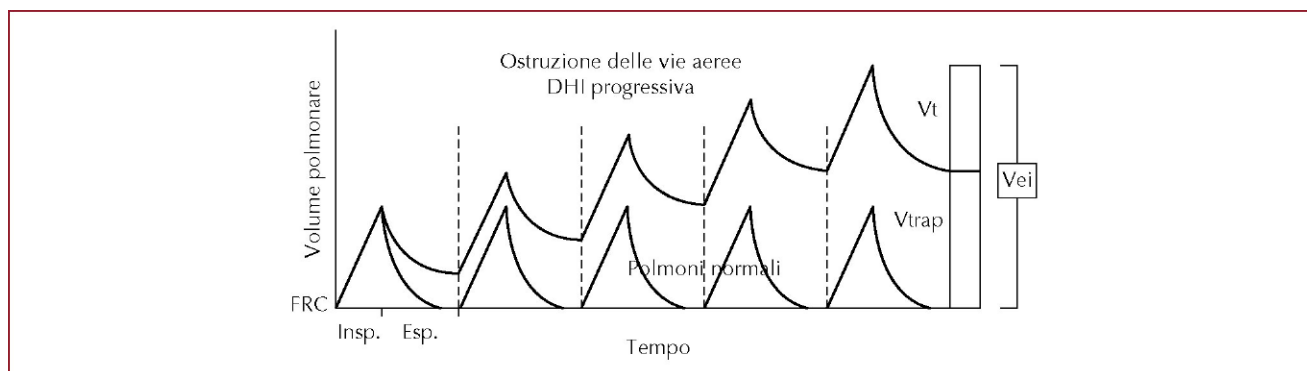


FIGURA 14.1 Iperinflazione dinamica (DHI); Capacità residua funzionale (FRC); Volume corrente (V_t); Volume al di sopra FRC (V_{ei}) causato dall'iperinflazione dinamica. (Modificata da Tuxen D. In: Tobin M, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*, 1994)

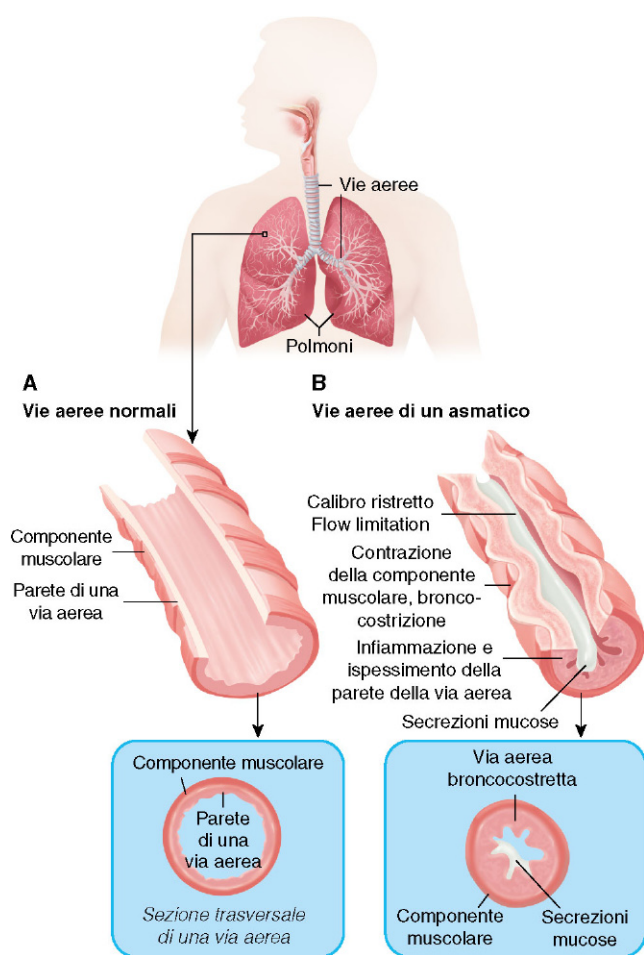


FIGURA 14.2 Sezione trasversale delle vie aeree di un paziente sano (a) e di uno asmatico (b).

ostruzione delle vie aeree presente durante tutto il ciclo respiratorio, che determina un grado di iperinflazione e un livello di $PEEP_i$ minore rispetto al compartimento C.

In un sistema caratterizzato da costanti di tempo così variabili la maggior parte del volume corrente si distribui-

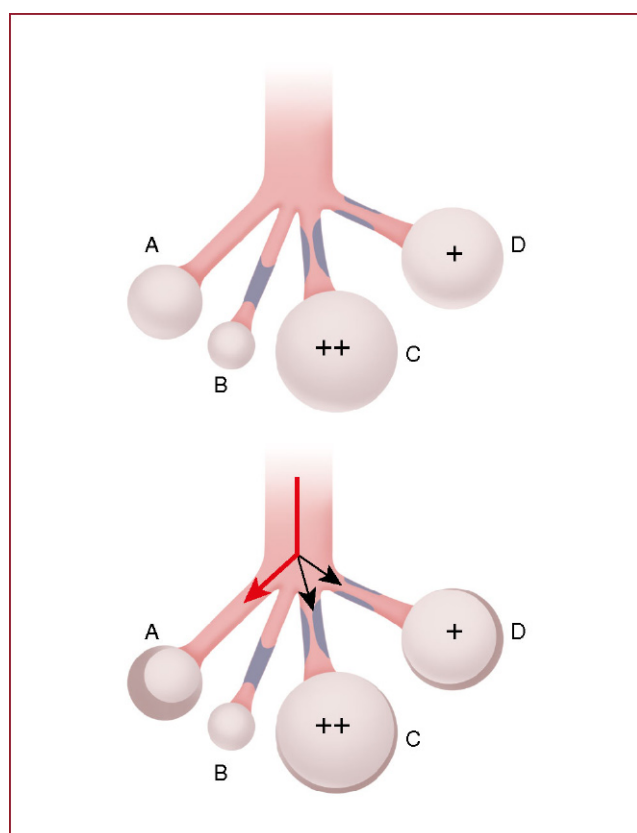


FIGURA 14.3 Effetti dei differenti gradi di ostruzione delle vie aeree su volumi e pressioni alveolari al termine dell'espirazione. Distribuzione attesa del volume corrente durante la ventilazione meccanica in un contesto di ostruzione delle vie aeree estremamente disomogeneo.

sce essenzialmente al compartimento A, che rappresenta la quota di parenchima polmonare con delle caratteristiche meccaniche normali. Dal momento che le zone di parenchima polmonare con caratteristiche meccaniche normali sono estremamente poche durante un attacco asmatico acuto,

il volume corrente si distribuisce verso le zone sane sovradi-stendendole (teoria del *baby lung*). Questo comporta diverse conseguenze negative:

1. alterazione del rapporto ventilazione-perfusione a causa della differente perfusione delle zone di parenchima normalmente ventilate
2. aumento del rischio di barotrauma
3. ostacolo al ritorno venoso con conseguente compromissione emodinamica, shock e arresto cardiocircolatorio.

Pertanto, quando si ventila un paziente con un attacco asmatico grave l'obiettivo principale è quello di impedire ogni ulteriore incremento di iperinflazione. A conferma di questa affermazione è ancora valido lo studio di Tuxen et al, effettuato 15 anni fa [1]; gli Autori arruolarono otto pazienti con ostruzione acuta delle vie aeree, tutti furono sedati e curarizzati, ventilati in modalità di volume controllato. L'iperinflazione è stata misurata effettuando un'apnea di 60 sec e misurando il volume espirato partendo dalla fine dell'inspirazione. In seguito a queste misurazioni gli Autori giunsero a varie affermazioni:

1. per ogni valore di ventilazione minuto che si desidera impostare (V_e), la distensione polmonare di fine espirazione è ridotta impostando bassi volumi correnti e alte frequenze respiratorie
2. per ogni valore di volume corrente che si desidera impostare, l'iperinflazione è minore aumentando il tempo espiratorio (T_e); ciò si ottiene riducendo la frequenza respiratoria e il volume minuto (Figure 14.4 e 14.5).

Quando si desidera mantenere costanti la frequenza respiratoria, il volume corrente e la ventilazione minuto, il tempo espiratorio rimane variabile e può essere aumentato modificando il tempo inspiratorio. In caso di elevati valori di V_e (da 16 a 26 L/min), si può aumentare il flusso inspiratorio e si ottiene una riduzione del tempo inspiratorio, e una riduzione dell'infrazione. Tuttavia, per bassi valori di V_e (10 L/min) e un tempo espiratorio un po' sopra i 4 sec, l'impatto sull'iperinflazione di allungare ulteriormente il tempo espiratorio a spese del tempo inspiratorio diventa trascurabile. La relativa inutilità di allungare il tempo espiratorio oltre i 4 sec nei pazienti asmatici ventilati con un volume minuto di 10 L/min o anche meno, è stata recentemente dimostrata da Leatherman et al, che hanno sottolineato la prevalenza dei bassi flussi espiratori in queste condizioni [2].

CLINICA

Lo stato asmatico viene frequentemente scatenato da una infezione acuta broncopulmonare; più raramente dall'inalazione di allergeni, di sostanze irritanti, gas o da ipersensibilità verso determinati farmaci.

Nel 40% dei casi non si riesce a risalire a una causa precisa.

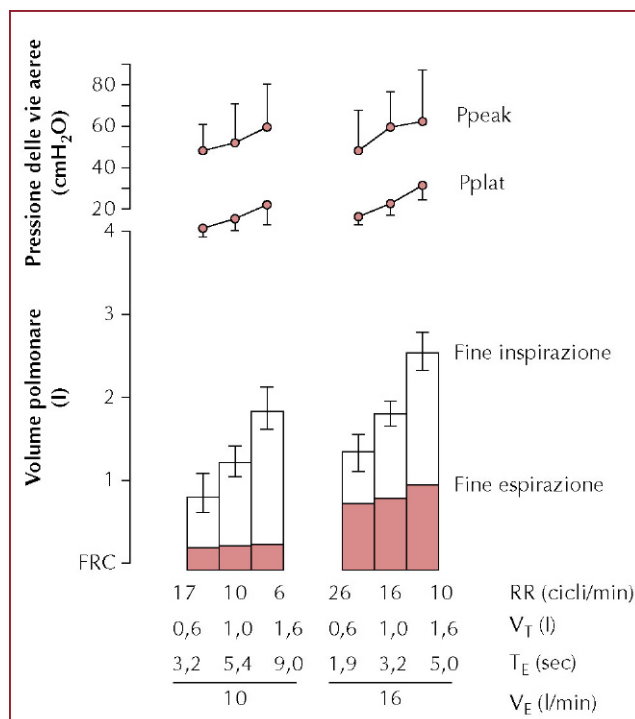


FIGURA 14.4 Effetti della variazione della frequenza respiratoria e del volume corrente sulle pressioni delle vie aeree e sui volumi polmonari durante ventilazione meccanica nei pazienti con asma acuto severo. Capacità residua funzionale (FRC); Pressione di picco inspiratorio (Ppeak); Pressione di plateau (Pplat); Frequenza respiratoria (RR); Volume corrente (V_T); Tempo espiratorio (T_E); Volume minuto (V_e). Il flusso inspiratorio impostato (100 L/min) ha un andamento a onda quadra. (Modificata da McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ. Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 1973;288:221-5)

I prodromi dello stato asmatico sono:

- riduzione delle prestazioni fisiche
- aumento della frequenza degli stati di insufficienza respiratoria, soprattutto notturni
- incremento dello stimolo tossivo
- aumento del fabbisogno di spasmolitici bronchiali.

Spesso i prodromi dello stato asmatico vengono sottovalutati da paziente e medico, che tralasciano, così, i necessari provvedimenti terapeutici. La maggior parte dei decessi per asma è da ricondurre a una errata valutazione.

Tuttavia, si descrivono delle forme insolite, per le quali non è possibile evidenziare una causa scatenante o particolari sintomi, che possono assumere nell'arco di ore o addirittura di minuti, proporzioni tali da mettere in pericolo la vita del paziente.

SINTOMATOLOGIA

Nello stato asmatico prevale una grave dispnea a riposo, che non si risolve con l'impiego dei comuni spasmolitici bronchiali. L'intensità dei disturbi può assumere un andamento differente. I più importanti segni e sintomi sono:

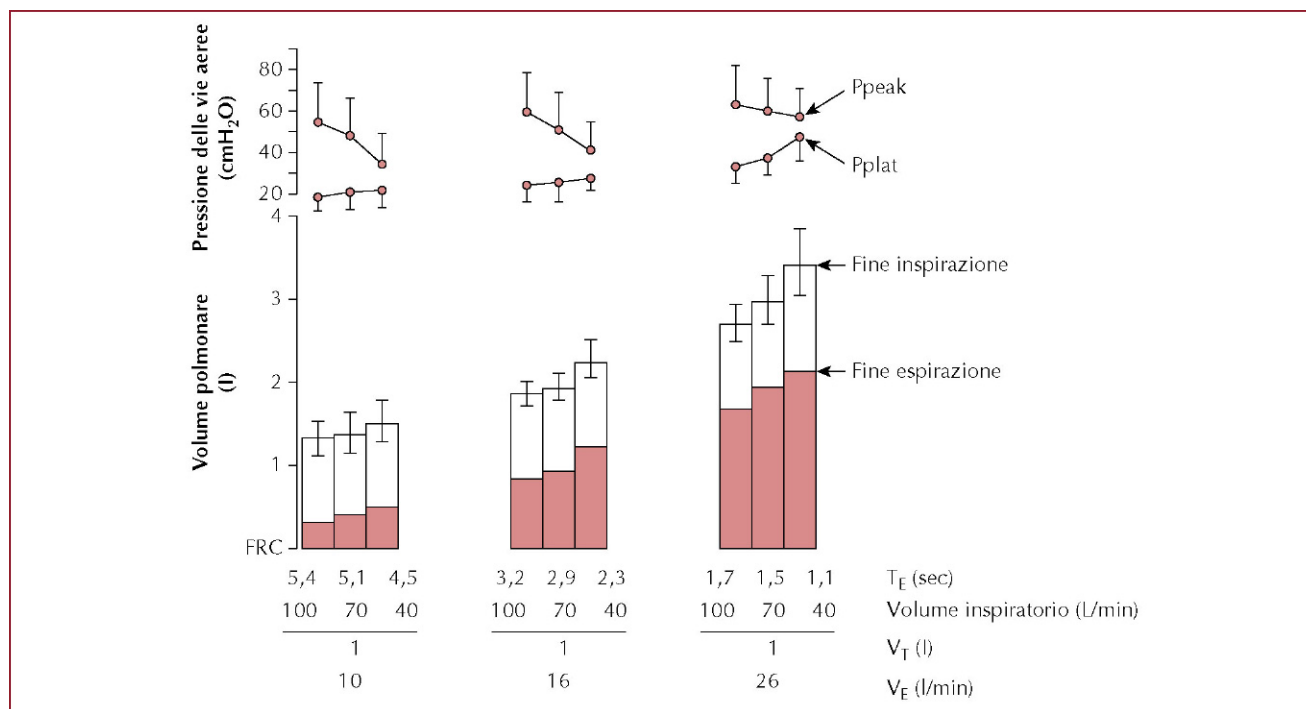


FIGURA 14.5 Effetti della variazione del flusso inspiratorio sulla pressione delle vie aeree e sui volumi polmonari durante ventilazione meccanica nei pazienti con asma acuto severo. Capacità residua funzionale (FRC); Pressione di picco inspiratorio (Ppeak); Pressione di plateau (Pplat); Frequenza respiratoria (RR); Volume corrente (Vt); Tempo espiratorio (Te); Volume minuto (Ve). Il flusso inspiratorio impostato (100 L/min) ha un andamento a onda quadra. (Modificata da McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ. Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 1973;288:221-5)

- grave dispnea
- tachipnea (> 25 atti/min)
- espirazione prolungata
- impiego della muscolatura respiratoria accessoria
- tachicardia > 120 bpm, per l'incrementato lavoro respiratorio, azione di spasmolitici bronchiali e "stress".

Segni prognostici sfavorevoli sono:

- frequenza respiratoria > 50 atti/min
- massimale impiego della muscolatura respiratoria accessoria
- "silenzio" polmonare all'auscultazione
- affaticamento fisico, alterazioni dello stato di coscienza
- scambio tra respirazione toracica e addominale
- tachicardia con valori superiori a 140 bpm
- polso paradossale, con abbassamento di pressione di entità maggiore di 20 mmHg in fase inspiratoria.

DIAGNOSI

La diagnosi si pone in base a segni clinici, anamnesi e visita clinica.

Test di funzionalità polmonare. Viene determinato il FEV1 (*Forced Expiratory Volume*) o il flusso di picco (massimo flusso espiratorio). È probabile che il paziente non sia in grado di eseguire questi test a causa della dispnea. Tuttavia, il GFEV1 e il picco di flusso espiratorio (PEFR, *Peak Expiratory*

Flow Rate) sono utili indicatori della gravità e della risposta al trattamento. Un FEV1 < 1 L o un PEFR < 100 L/min indicano la presenza di un asma acuto molto grave, con un significativo rischio di ventilazione meccanica. In alcuni pazienti, l'espirazione forzata può peggiorare i sintomi; queste misurazioni, in tali casi dovrebbero essere interrotte.

Emogasanalisi arteriosa. L'ipossiemia arteriosa è quasi sempre presente in un paziente con asma grave in respiro spontaneo in aria ambiente, sebbene risponda bene al supplemento di ossigeno [3]. La PaCO₂ arteriosa è un'importante misura della gravità. Durante un attacco acuto di asma, la ventilazione è inizialmente aumentata con ipocapnia e alcalosi respiratoria. Con il peggioramento dell'attacco asmatico, l'aumento del lavoro respiratorio, il mismatch V/Q e le complicanze cardiopolmonari aumentano. La Ve richiesta per mantenere la stessa ventilazione alveolare e PaCO₂ aumenta e alla fine il paziente non è in grado di soddisfare questa domanda e la PaCO₂ sale. Pertanto, una PaCO₂ che sale verso valori normali può rappresentare un deterioramento della situazione anziché un miglioramento. La presenza di acidosi ipercapnica è associata a un FEV1 < 20% del predetto [4] e indica che l'asma è severo. Può anche essere presente un'acidosi metabolica, che varia da lieve, con gap anionico normale, dovuta a compenso renale dell'ipocapnia, a grave, con gap anionico aumentato per l'acidosi lattica.

Radiografia del torace. È importante per la diagnosi differenziale. Nei casi tipici, si evidenzia un polmone pieno

d'aria con appiattimento diaframmatico e occasionalmente atelettasie per occlusioni mucose.

Elettrocardiogramma. Spesso si può riscontrare uno stato di tachicardia, accompagnato dai segni di sovraccarico del cuore destro.

Esami di laboratorio. Importanti sono il quadro ematico generale, l'ematocrito e gli elettroliti. Nei pazienti trattati con teofillina, è consigliabile effettuare la determinazione della relativa concentrazione ematica.

Diagnosi differenziale

Nelle condizioni di spasmo bronchiale acuto, non responder ai broncodilatatori e ai cortisonici soprattutto nei pazienti con una precedente storia di asma negativo, si devono considerare come ulteriori ipotesi diagnostiche:

- BPCO
- edema polmonare di origine cardiaca o tossica
- polmonite diffusa
- embolia polmonare
- aspirazione polmonare
- stenosi delle vie aeree superiori
- anafilassi.

SUDDIVISIONE IN STADI

Durante lo stato asmatico, il FEV1 assume, di regola, un valore inferiore a 1 e il flusso di picco a 100 litri al minuto. Tuttavia, in queste condizioni è difficile definire correttamente i parametri di funzionalità polmonare. Per tale motivo, vengono definiti i valori dei gas arteriosi per la suddivisione dei gradi di severità e l'osservazione dell'andamento della patologia.

Suddivisione dei gradi di severità dello stato asmatico in base ai valori dei gas nel sangue:

- Stadio 1: PaO_2 normale, PaCO_2 ridotta per l'iperventilazione
- Stadio 2: PaO_2 53-58 mmHg, PaCO_2 normale
- Stadio 3: $\text{PaO}_2 < 53$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 49$ mmHg, acidosi respiratoria (spesso anche metabolica), $\text{pH} < 7,35$.

Una normalizzazione dell'iniziale basso livello di PaCO_2 e una riduzione di pH sono segni dell'iniziale esaurimento. L'insufficienza respiratoria acuta generalizzata nello stato asmatico (ipossia e ipercapnia), sono segni prognostici sfavorevoli.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'ASMA

Ossigeno

Diversi pazienti con stato asmatico sono ipossiemicici e questo contribuisce alla gravità del quadro clinico. Pertanto,

un supplemento di ossigeno umidificato dovrebbe essere somministrato tramite una maschera Venturi, cannule nasali o maschera facciale e titolato per raggiungere una SpO_2 del 94-98% [5-7].

Qualora ci si preoccupi dell'ipercapnia da eccesso di ossigeno con coesistente limitazione cronica del flusso aereo, l'ossigeno può essere titolato per raggiungere una SpO_2 inferiore, per esempio del 90-92%. In assenza di preesistenti pneumopatie croniche non esiste alcuna evidenza che l'ossigeno sopprima il drive respiratorio [8].

β_2 simpaticomimetici

I β_2 simpaticomimetici rimangono i broncodilatatori di prima scelta; in molti casi, quando vengono somministrati per via inalatoria ad alti dosaggi, agiscono molto rapidamente e risolvono il broncospasmo con pochi effetti collaterali [9-11]. Il salbutamolo è in genere l'agente di prima scelta perché ha una relativa selettività per i recettori β_2 , con una diminuzione della tossicità cardiovascolare mediata dai β_1 .

Non ci sono evidenze rilevanti in termini di efficacia tra il salbutamolo e la terbutalina. L'adrenalina, che è un β_2 agonista non selettivo, non ha una maggiore efficacia del salbutamolo [12].

L'approccio standard prevede di iniziare con una nebulizzazione di salbutamolo. La dose iniziale per gli adulti è di 5-10 mg ogni 2-4 ore, ma nei casi di asma grave sono necessarie dosi più frequenti per un dosaggio totale maggiore. In più è bene ricordare che anche in presenza di condizioni ideali, meno del 10% della dose nebulizzata raggiunge il polmone. La nebulizzazione continua sembra quindi essere superiore a quella intermittente ed è quella che viene utilizzata all'inizio del trattamento dell'asma grave [13, 14].

Il nebulizzatore dovrebbe essere utilizzato con ossigeno a un flusso di 10-12 L/min e la dose totale dovrebbe essere modulata in base alla risposta al trattamento e agli effetti collaterali.

I β_2 agonisti possono essere somministrati via MDI (*Metered-Dose Inhaler*). Si è dimostrato che nei pazienti non intubati gli MDI con spaziatori sono efficaci come i normali nebulizzatori [15], mentre nei pazienti intubati ci sono dubbi sull'efficacia degli MDI quando usati con un semplice adattatore [16].

La somministrazione di β_2 agonisti per via endovenosa dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti che non rispondono alla nebulizzazione continua. La dose tipica è di 5-20 $\mu\text{g}/\text{min}$ e gli effetti collaterali, quali tachicardia, ipertensione, ipotensione, tremori, ipokaliemia e iperglicemia, devono essere attentamente monitorati.

Anticolinergici

L'ipratropio bromuro è il farmaco più usato per l'asma ma non dovrebbe essere considerato il farmaco di prima linea

per l'asma acuto. L'aggiunta di ipratropio bromuro ai β_2 agonisti permette una migliore broncodilatazione rispetto a quella ottenuta con i soli β_2 agonisti [17-19].

La dose ottimale negli adulti non è nota, ma un regime ragionevole sembra essere l'aggiunta di 500 μg di ipratropio bromuro alla nebulizzazione di salbutamolo ogni 2-6 ore. L'ipratropio bromuro non è assorbito nella circolazione e pertanto ha minimi effetti collaterali cardiovascolari.

Corticosteroidi

Il ruolo dei corticosteroidi nell'asma acuto è ben definito [20] con l'inizio dell'effetto entro 6-12 ore dalla somministrazione. I benefici includono un aumento della responsività β della muscolatura liscia, una diminuzione della risposta infiammatoria cellulare e una riduzione delle secrezioni. È stato dimostrato che il trattamento precoce è utile nel ridurre il tasso di ospedalizzazione e di mortalità [21, 22].

L'idrocortisone o il metilprednisolone sono gli agenti maggiormente utilizzati per via parenterale; la dose consigliata è di 2-4 mg/kg di idrocortisone ogni 6 ore o 0,5-1 mg/kg di metilprednisolone ogni 4-6 ore.

Un ciclo di prednisolone per via orale iniziato alla dose di 40-60 mg al dì generalmente rimpiazza la somministrazione parenterale. Se il trattamento viene richiesto per periodi più lunghi di 5-10 giorni, si raccomanda una riduzione lenta della dose.

Gli steroidi per via inalatoria hanno effetti a lungo termine ben stabiliti e si ritiene siano i principali fautori della riduzione della mortalità per asma [23, 24]. Il loro ruolo durante la fase acuta non è stabilito, ma possono essere usati per ridurre più rapidamente la dose di steroidi per via parenterale, riducendone pertanto i potenziali effetti collaterali.

Magnesio solfato

Varie prove dimostrano l'efficacia del magnesio solfato in qualità di broncodilatatore [25]; il suo ruolo è quello di bloccare i canali del calcio, determinando in questo modo il rilasciamento della muscolatura liscia e la conseguente broncodilatazione [26].

Il magnesio può essere somministrato per via endovenosa o per via aerosolica e vari trial sono attesi per comparare le diverse vie di somministrazione.

Per via aerosolica può essere somministrato in associazione ai β_2 agonisti con dosi da 135 mg a 1150 mg.

Una singola somministrazione endovenosa di magnesio solfato (1,2-2 g in 20 min) può migliorare la funzionalità respiratoria nei pazienti con asma acuto grave [27], e quindi una somministrazione può essere indicata soprattutto nei pazienti che non rispondono a una iniziale terapia con i broncodilatatori.

L'efficacia di multiple somministrazioni di magnesio per via endovenosa non è stata dimostrata: bisogna porre

particolare attenzione ai principali effetti collaterali conseguenti all'ipermagnesemia, quali ipotensione, arrossamento, sedazione, ipostenia, areflessia, depressione respiratoria e aritmie cardiache, che si possono presentare per concentrazioni sieriche elevate ($> 5 \text{ mmol/dL}$), e che, pertanto, devono essere ripetutamente monitorate.

Aminofillina

Il ruolo dell'aminofillina nell'asma acuto resta ancora controverso. Il meccanismo dell'effetto non è chiaro: le azioni postulate includono una inibizione delle fosfodiesterasi, β agonismo, aumento della contrattilità diaframmatica e aumento dell'AMP ciclico.

Esistono studi contrastanti sulla sua efficacia nell'asma acuto; alcuni non riportano alcun beneficio quando l'aminofillina viene aggiunta alla terapia broncodilatatoria standard e riportano un aumento dell'incidenza degli effetti collaterali, quali aritmie cardiache e aumento del vomito [28]. Altri studi invece dimostrano un miglioramento della funzionalità respiratoria dopo somministrazione di aminofillina [29].

L'aminofillina non è un farmaco di prima scelta per il trattamento dell'asma acuto, ma può essere indicata per i pazienti che non mostrano una risposta positiva al trattamento iniziale con β agonisti e corticosteroidi. È necessaria una somministrazione e un attento monitoraggio con una dose di carico iniziale di 5 mg/kg seguita da una infusione continua di 0,5-0,7 mg/kg/h.

Se l'aminofillina viene somministrata per via endovenosa a pazienti che già sono in trattamento con la stessa per via orale, i livelli ematici devono essere accuratamente monitorizzati prima di intraprendere il nuovo trattamento. Il dosaggio della concentrazione dovrebbe essere ripetuto ogni giorno finché non si raggiunga la stabilità, mentre la durata si dovrebbe basare sulla risposta al trattamento.

Antagonisti dei recettori dei leucotrieni

Al momento non ci sono prove evidenti sull'efficacia degli antagonisti dei recettori dei leucotrieni nel trattamento dell'asma acuto.

Antibiotici

Gli antibiotici non sono indicati nel trattamento routinario dell'asma acuto, anche perché la maggior parte delle infezioni che possono determinare una esacerbazione di uno stato asmatico ha una eziologia virale [30].

Elio

Non ci sono evidenze sull'efficacia del trattamento dell'asma acuto con l'inalazione di una miscela di elio e ossigeno (80:20 o 70:30). Una review su dieci trial, che includeva

544 pazienti affetti da asma acuto, non ha trovato nessun miglioramento della funzionalità respiratoria o dell'outcome nei pazienti trattati con elio; anche se la miscela nei casi in cui c'è un'ostruzione delle vie aeree particolarmente grave può avere un qualche beneficio [31, 32]. La miscela, infatti, riduce la densità e la turbolenza dei gas con riduzione delle resistenze delle vie aeree.

L'elio per poter essere somministrato necessita di particolari circuiti respiratori e ventilatori adeguati.

Idratazione

I pazienti con attacchi gravi di asma possono presentarsi in uno stato di disidratazione a causa dello scarso introito fluidico. Il bilancio dovrebbe essere mantenuto in positivo di 2-3 L durante le prime 24 ore di ventilazione meccanica. Sebbene si pensi che ciò sia dovuto alla disidratazione, spesso è dovuto all'effetto vasodilatatorio della sedazione, all'ipercapnia e agli effetti depressori sulla circolazione dell'iperinflazione dinamica e della ventilazione meccanica. La terapia con liquidi deve essere sospesa alla ripresa delle condizioni cliniche.

Particolare attenzione si deve porre ai disturbi elettrolitici, in particolare all'ipokaliemia, che può essere conseguente al trattamento con $\beta 2$ agonisti e con gli steroidi.

Furosemide per via inalatoria

Anche se teoricamente la furosemide per via aerosolica può determinare broncodilatazione, una review di tre piccoli trial non ha mostrato alcun beneficio nei pazienti trattati con furosemide rispetto a quelli trattati con $\beta 2$ agonisti [33].

Ketamina

La ketamina è stata usata nell'asma grave, può causare broncodilatazione sia per potenziamento simpaticomimetico, sia per effetto diretto sulla muscolatura liscia delle vie aeree. La ketamina può essere d'aiuto nell'induzione per facilitare l'intubazione endotracheale (1-2 mg/kg), migliorando la risposta broncomotoria all'intubazione [34]. È stata usata in infusione continua a 0,5-2 mg/kg/h nel trattamento dell'asma refrattario.

Gli effetti collaterali includono un aumento della secrezione bronchiale, una risposta iperdinamica a livello cardiovascolare e allucinazioni; queste ultime possono essere controllate dalla contemporanea somministrazione di benzodiazepine.

Mucolitici

I mucolitici come la N-acetilcisteina non sono indicati nel trattamento dello stato asmatico, perché possono stimolare le vie aeree e rafforzare l'iperreattività bronchiale nelle condizioni di spasmo bronchiale.

ASSISTENZA VENTILATORIA INVASIVA

Intubazione nell'asma acuto

La ventilazione meccanica invasiva nell'asma acuto grave è salvavita, ma l'intubazione e la conseguente applicazione di una pressione positiva possono essere associate a varie complicanze. L'inizio della ventilazione invasiva con intubazione orotracheale presenta il rischio di iperinflazione polmonare involontaria [35, 36] e di potenziale aggravamento del broncospasmo [37]. Inoltre, sono presenti i normali problemi dell'intubazione, come il danno alle vie aeree, l'aspirazione del contenuto gastrico e l'aumento del rischio delle polmoniti nosocomiali. Pertanto, non può essere considerata la terapia ideale e tutti gli sforzi terapeutici, quando possibile, dovrebbero essere attuati per evitare l'intubazione.

La decisione di intubare un paziente con stato asmatico grave è principalmente clinica. Le indicazioni assolute per l'intubazione includono l'arresto respiratorio o cardiaco, l'ipossia grave o il rapido deterioramento dello stato di coscienza [13, 38]. La progressiva fatica respiratoria e l'ipercapnia sono indicazioni relative e devono essere attentamente valutate rispetto al rischio di intubazione. L'ipercapnia di per sé, infatti, non è una indicazione assoluta all'intubazione; spesso i pazienti ipercapnici rispondono molto bene alla terapia broncodilatatoria e, inoltre, possono evitare l'intubazione grazie alla ventilazione non invasiva (NIV, *Non Invasive Ventilation*) [39-41].

L'intubazione orotracheale dovrebbe essere preferita a quella nasotracheale, dal momento che con la prima tecnica si ha la possibilità di adoperare un tubo di dimensioni maggiori, che può rendere più agevole e più efficace l'aspirazione delle secrezioni; inoltre un tubo di dimensioni maggiori offre minori resistenze [42, 43].

Gli approcci all'intubazione sono numerosi. Un'alternativa sicura consiste nell'intubazione a sequenza rapida usando un approccio orotracheale eseguito da personale esperto, dal momento che ripetuti tentativi di intubazione possono essere estremamente pericolosi; infatti, manipolazioni prolungate delle vie aeree possono causare spasmo laringeo e accentuare quello bronchiale.

Diversi sono i farmaci che possono essere adoperati per facilitare l'intubazione. La ketamina, prima citata, può offrire diversi vantaggi dal momento che non provoca depressione respiratoria o ipotensione, tuttavia può aumentare i riflessi laringei e predisporre a un laringospasmo [44].

Il propofol, ipnotico a rapido inizio di azione, offre il vantaggio di ridurre le resistenze delle vie aeree dopo l'intubazione, ma può causare una severa ipotensione.

Eventualmente il paziente può essere rilassato con succinilcolina o rocuronio.

Molti dei farmaci che vengono utilizzati per facilitare l'intubazione determinano una riduzione del tono vascolare, che, sommandosi al ridotto ritorno venoso conseguente dell'iperinflazione dinamica, può contribuire all'instabilità emodinamica

al momento dell'intubazione [45]. L'ipotensione può essere evitata con un adeguato riempimento volêmico.

Gestione della ventilazione invasiva

Gli obiettivi tradizionali della ventilazione meccanica nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta sono quelli di garantire un'adeguata ossigenazione senza ricorrere a livelli inspiratori tossici di ossigeno e di garantire un adeguato volume minuto in modo da raggiungere dei valori normali di PaCO_2 e di pH.

Tuttavia, aumentando la ventilazione minuto per correggere l'ipercapnia si aumenta anche l'iperinflazione. Le conseguenze dell'iperinflazione sono l'ipotensione (a causa dell'aumento della pressione intratoracica e della diminuzione del ritorno venoso) e il barotrauma. Nei pazienti asmatici l'obiettivo principale è quello di limitare il grado di iperinflazione e, quindi, correggere l'acidosi respiratoria con un aumento del volume minuto può essere estremamente dannoso.

Per questo motivo si deve ricorrere a una ipoventilazione controllata con una "ipercapnia permissiva", strategia ventilatoria proposta 20 anni fa da Darioli e Perret [46]. Il razionale di questo approccio è che l'ipercapnia è meno pericolosa e meglio tollerata rispetto ai rischi che possono essere conseguenti all'impostazione di una strategia ventilatoria non protettiva. Anche se non ci sono degli studi randomizzati sulla ipoventilazione controllata nei pazienti asmatici, una analisi retrospettiva suggerisce che questa strategia offre un migliore outcome rispetto alla strategia ventilatoria convenzionale che aveva come obiettivo principale il ripristino della normocapnia [47].

Per poter ricorrere alla ipoventilazione controllata è essenziale monitorizzare la severità dell'iperinflazione polmonare e di come questa si modifichi in base ai differenti setting ventilatori [1, 2].

Settaggi ventilatori

Il grado di iperinflazione polmonare può essere controllato essenzialmente con il volume minuto che non deve superare i 10 L/min, infatti se si riduce il volume minuto si riduce anche il grado di iperinflazione.

Altro fattore importante è il tempo espiratorio, più è lungo minore sarà l'iperinflazione; si consiglia di settare un tempo espiratorio di almeno 4 secondi. Una volta che una strategia ventilatoria coerente con questi concetti chiave è stata imposta, ci sono poche altre modifiche vantaggiose da poter fare con i differenti setting del ventilatore (Figura 14.3).

Per ogni valore di volume corrente e di frequenza respiratoria che si imposta, l'aumento del flusso inspiratorio comporta una riduzione del tempo inspiratorio e, quindi, un conseguente allungamento del tempo espiratorio. Valori di flusso inspiratorio di 60-80 L/min sono ottimali. Si ottengono solo marginali miglioramenti incrementando il flusso inspiratorio, infatti si ha un aumento di meno di 1 secondo

del tempo espiratorio quando il flusso inspiratorio viene incrementato a 100-120 L/min.

Non è ancora del tutto chiaro su come settare il flusso inspiratorio nei pazienti asmatici durante il volume controllato. Un flusso inspiratorio con un andamento a onda quadra accorcia il tempo inspiratorio, prolungando così quello espiratorio. Per stessi valori di volume corrente, tempo inspiratorio e pressione di plateau (P_{plat}), il flusso inspiratorio con un andamento a onda quadra genera dei valori di pressione di picco (P_{peak}) delle vie aeree più elevati rispetto a quelli generati da un flusso inspiratorio con un andamento decelerato. Questa considerazione, tuttavia, ha una scarsa rilevanza clinica del momento che la P_{peak} è influenzata molto dalla componente resistiva delle vie aeree e non riflette la pressione di distensione alveolare [48].

Un motivo più pratico e importante che spinge a preferire un flusso inspiratorio con un andamento decelerato, ottenendo una P_{peak} minore, è che in questo modo il volume corrente che viene impostato può essere erogato completamente. Infatti, in questo modo, viene meno facilmente interrotto dall'apertura della valvola di sicurezza pop-off, e si ha la possibilità di avere un volume minuto più stabile.

Per gli altri settaggi ventilatori vedi Tabella 14.1.

PEEP esterna

In uno studio Tuxen [49] ha esaminato gli effetti di differenti valori di PEEP esterna (PEEP_e) in sei pazienti con una severa ostruzione delle vie aeree. L'aumento graduale e progressivo della PEEP da 5 a 15 cmH_2O ha portato a un aumento proporzionale e significativo del volume di fine espirazione e della capacità residua funzionale. Parallelamente si è registrato anche un aumento della P_{plat} . Gli Autori, inoltre, hanno riscontrato un aumento contemporaneo della pressione esofagea e della pressione venosa centrale con una riduzione contemporanea della gittata cardiaca e della pressione arteriosa.

Si è dimostrato quindi che non si hanno grossi vantaggi nell'impostare una PEEP_e per ventilare i pazienti asmatici quando questi non hanno ancora la capacità di triggerare il ventilatore.

Questi dati sono coerenti con le osservazioni di McFadden et al [50] i quali indicano che, al culmine di un attacco asmatico, la regione in cui si verifica una maggiore resistenza al flusso si trova nelle vie aeree centrali, non collassabili, e che la pressione trasmurale delle vie aeree periferiche, ovvero bronchi e bronchioli (collassabili) resta quindi positiva per l'intera espirazione. In queste condizioni l'espirazione passiva non è *Flow limitation* e la PEEP_e applicata determina una espansione delle vie aeree fino agli alveoli. Quindi, durante le modalità di ventilazione controllata, l'applicazione della PEEP_e non offre nessun vantaggio in termini di riduzione del lavoro respiratorio; inoltre, dal momento che questi pazienti non hanno una *Flow limitation* espiratoria

TABELLA 14.1 Settaggi iniziali da impostare nei pazienti asmatici che vengono intubati

Parametri ventilatori	Settaggi
Modalità	Volume controllato
Volume minuto	< 8-10 L/min
Volume corrente	6-8 mL/kg del peso corporeo ideale
Frequenza respiratoria	10-12 atti/min
Pressione di plateau	< 30 cmH ₂ O
Flusso inspiratorio	60-80 L/min
Andamento del flusso inspiratorio	Onda decelerata o quadra
Tempo espiratorio	4-5 sec
PEEP	0-5 cmH ₂ O
FiO ₂	Tale da raggiungere una SpO ₂ > 90%

(a differenza dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, BPCO), il settaggio di una PEEP_e comporta solo un aumento del volume di fine espirazione.

Invece, bassi valori di PEEP_e possono essere impostati tranquillamente quando la capacità contrattile dei pazienti si ristabilisce, anche solo parzialmente, e quindi la loro possibilità di triggerare il ventilatore viene recuperata. In questa fase si ha una normalizzazione della resistenza offerta dalle vie aeree centrali, mentre un'ostruzione prolungata può persistere nelle aree periferiche del polmone [50], creando le condizioni per una limitazione del flusso espiratorio, come avviene durante l'aggravamento di una BPCO. Pertanto, quando i pazienti hanno ripreso la capacità di triggerare il ventilatore e soprattutto durante la fase di weaning, la PEEP_e può diminuire lo sforzo muscolare richiesto per attivare il ventilatore.

È consigliabile eseguire un test con un livello di PEEP_e basso (≤ 8 cmH₂O), che può essere ben tollerato dal paziente, ma occorre effettuare svariate rivalutazioni poiché l'impostazione di un adeguato livello di PEEP_e può essere soggetto a varie modifiche conseguenti a continui mutamenti della meccanica polmonare.

In conclusione, si può affermare che impostare la PEEP_e quando i pazienti con asma acuto sono ventilati in modalità controllate non offre nessun vantaggio. Invece, non appena i pazienti hanno la possibilità di triggerare spontaneamente il ventilatore, un livello di PEEP_e, sempre inferiore alla PEEP_i, può essere settato tranquillamente.

Modalità ventilatoria

Generalmente si ricorre a una modalità di ventilazione controllata subito dopo aver sedato profondamente il paziente per l'intubazione (con o senza l'ausilio dei curari). Non esi-

stono dei dati univoci e concordanti se preferire una modalità pressometrica (pressione controllata) o volumetrica (volume controllato). Solitamente si preferisce ventilare questi pazienti in volume controllato, che offre una serie di vantaggi rispetto alle modalità pressometriche.

In pressione controllata, infatti, in questi pazienti che presentano un grado estremamente variabile di ostruzione delle vie aeree e di auto PEEP, si corre il rischio di erogare dei volumi correnti troppo piccoli e di incorrere in una eccessiva ipoventilazione. Questi problemi non si verificano in volume controllato, dove invece si deve porre particolare attenzione alle pressioni che vengono erogate, con il conseguente rischio di barotrauma.

Appena possibile però si consiglia di passare a forme di ventilazione assistita come il *Pressure Support Ventilation* (PSV), promuovendo in questo l'interazione paziente-ventilatore ed eliminando la necessità di una eccessiva sedazione e paralisi, che possono comportare alla lunga tutta una serie di effetti collaterali (vedi oltre).

Valutazione ventilazione

Dopo aver avviato la ventilazione meccanica ci sono una serie di parametri che possono essere misurati per valutare l'iperinflazione dinamica:

- *pressione di plateau* delle vie aeree che si può calcolare con un'occlusione teleinspiratoria. Questa misura è la più semplice e immediata per stimare la pressione alveolare a fine inspirazione; idealmente dovrebbe mantenersi a valori inferiori a 25 cmH₂O
- *PEEP_i*. Effettuando un'occlusione telespiratoria si calcola la PEEP totale e sottraendo a questa la PEEP_e, si ottiene la PEEP_i, che deve essere al di sotto di 12 cmH₂O, anche se l'esatto livello di sicurezza non è ben conosciuto
- *controllo diretto e continuo della pressione arteriosa*, con sistemi appositi che consentano la regolare valutazione dei valori dei gas nel sangue
- *ossimetro*, per la valutazione dell'adeguata concentrazione inspiratoria di ossigeno
- *capnometria*, di scarsa utilità, tuttavia, nelle condizioni di stato asmatico in virtù del maggiore spazio morto e della disomogenea ventilazione
- *elettroliti sierici e livelli di fosfato*
- *controllo radiologico del torace*.

Complicanze della ventilazione invasiva

La ventilazione meccanica nello stato asmatico può comportare una serie di complicanze che possono, talvolta, mettere in pericolo la vita del paziente. In parte sono evitabili ed è possibile riconoscerne tempestivamente lo sviluppo. Le più importanti complicanze sono:

- *ipotensione*, che può essere la conseguenza di sedazione, iperinflazione dinamica, pneumotorace o di aritmie [1, 35]

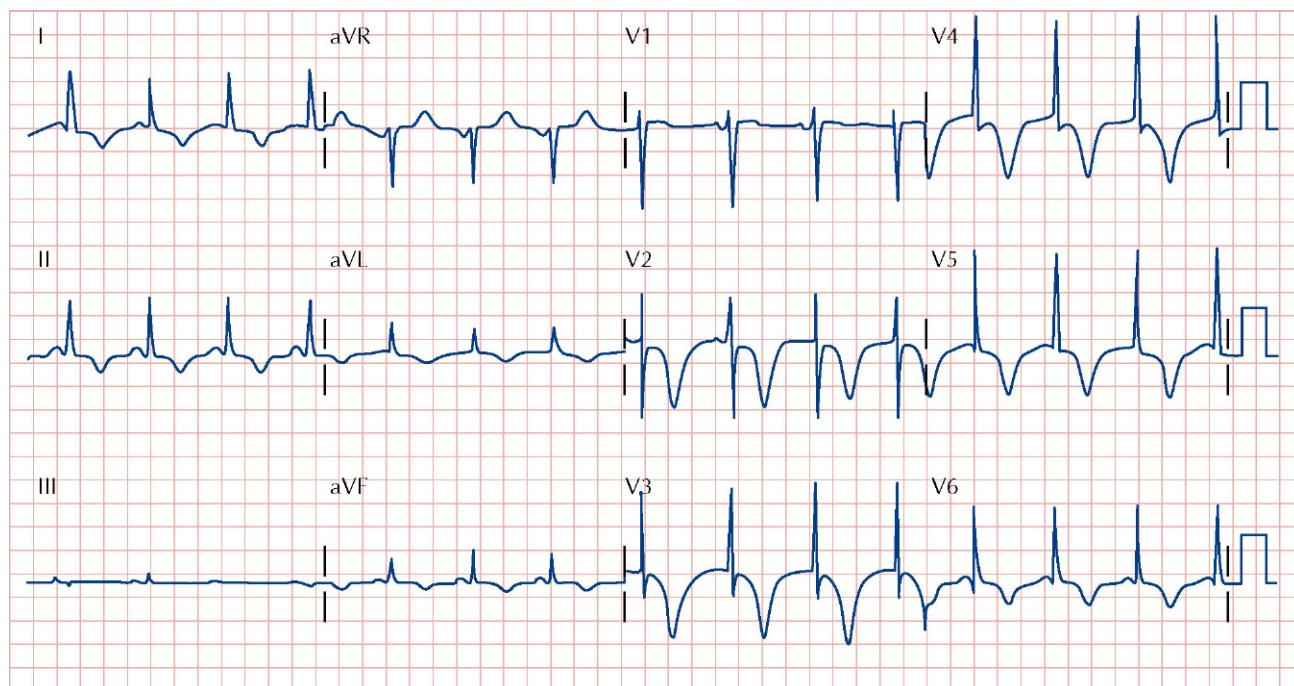


FIGURA 14.6 Elettrocardiogramma di un paziente con disfunzione reversibile del ventricolo sinistro causata dallo stato asmatico. Le onde T invertite nelle derivazioni precordiali anteriori si possono comunemente riscontrare in questa condizione. (Modificata da Levine, et al. *Chest* 1995;107:1469-73)

(Figura 14.6). Anche l'ipovolemia può essere un fattore contribuyente, ma raramente ne è la causa

- **arresto cardiocircolatorio** con evidente dissociazione elettromeccanica, che può presentarsi in una piccola percentuale di pazienti con asma grave che sviluppano rapidamente una eccessiva iperinflazione dinamica durante una iniziale ventilazione non controllata
- **pneumotorace**, estremamente frequente prima dell'avvento delle modalità ventilatorie protettive; l'iperinflazione dinamica in corso di ventilazione era presumibilmente il principale fattore coinvolto [1, 35];
- **miopatia acuta**: è una complicanza comune nei pazienti ventilati invasivamente con asma [51-53], ed è caratterizzata da ipostenia con evidenze elettromiografiche di miopatia e aumento della concentrazione sierica di creatinichinasi. L'eziologia della miopatia sembra essere correlata alla combinazione degli effetti degli steroidi e dei bloccanti neuromuscolari, in cui la durata della paralisi è un fattore predittivo di miopatia [52]
- **sepsi e polmoniti nosocomiali**.

WEANING

A differenza di ciò che si presenta nei pazienti con BPCO, lo svezzamento dei pazienti con stato asmatico generalmente avviene senza particolari problemi [54, 55]. Spesso è possibile già dopo 24-48 ore dall'inizio della terapia. Una volta che si è ottenuta una netta riduzione del grado di iperinflazione

dinamica (valutabile con la misurazione della $PEEP_i$ che deve essere al di sotto di 5 cmH₂O o con la riduzione dei sibili respiratori), si può iniziare un trial in PSV seguito, se ben tollerato, dalle altre procedure standard di weaning [56-59].

In caso di weaning difficoltoso, in assenza di una grave e persistente ostruzione delle vie aeree, bisogna porre il sospetto di una miopatia, come precedentemente descritto.

VENTILAZIONE NON INVASIVA

La ventilazione non invasiva (NIV, *Non Invasive Ventilation*) è stata per anni adoperata nel trattamento dei pazienti asmatici, tuttavia il suo uso routinario non può essere a oggi ancora raccomandato. Ci sono pochi trial randomizzati e controllati che sono a supporto di un suo uso su larga scala [60-64] nonostante ci siano diverse affinità fisiopatologiche con la BPCO riacutizzata. Inoltre, esistono ancora diverse questioni aperte: per esempio su quali settaggi adoperare, se la NIV sia migliore della CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) nel trattamento dei pazienti asmatici, sul timing di inizio del trattamento non invasivo e anche sul personale cui deve essere affidata la gestione di questo tipo di trattamento.

Non sono disponibili delle linee guida basate sull'evidenza, che possano permettere di individuare dei pazienti con asma candidabili a un approccio non invasivo. I pazienti che potrebbero trarre maggiori benefici sono quelli che mostrano fatica respiratoria, in virtù dell'aumentato lavoro respiratorio, ma che presentano una relativa stabilità delle condizioni

TABELLA 14.2 Caratteristiche dei pazienti con asma acuto che possono essere candidati a un trial di NIV (vedi commenti inerenti le limitazioni nel testo)

- Giudizio clinico (+++)
- Elevato lavoro respiratorio (frequenza respiratoria > 30 atti/min, uso dei muscoli respiratori accessori, dispnea severa)
- Affaticamento progressivo (ma non sfinimento)
- Paziente vigile e pienamente collaborante
- SpO₂ > 90% in aria ambiente
- PaCO₂ < 45 mmHg
- Assenza di secrezioni eccessive
- Assenza di vomito
- Stabilità emodinamica
- Consenso del paziente
- Equipe già esperta nell'uso della NIV
- Nursing ottimale
- Possibilità di intubazione rapida H24

cliniche e che potrebbero rispondere a un approccio terapeutico standard aggressivo nel giro di poche ore o meno. Generalmente questi pazienti hanno un'ostruzione significativa delle vie aeree (FEV1 < 60% del valore predetto), ma non sono ipercapnici. Inoltre, solitamente hanno una buona ossigenazione (SpO₂ > 90% in aria ambiente) e sono vigili e collaboranti (Tabella 14.2).

L'obiettivo principale della NIV è quello di evitare l'intubazione endotracheale riducendo il carico resistivo dei muscoli respiratori, consentendo così ai pazienti di ridurre il lavoro respiratorio e dando il tempo necessario alle altre terapie di agire efficacemente (Figura 14.7).

Se il paziente non sembra migliorare nei primi 15-30 minuti dopo l'inizio della NIV, bisogna riconsiderare il settaggio iniziale. Il problema dell'interazione paziente-ventilatore durante un attacco asmatico è molto importante e difficilmente ottenibile dal momento che questi pazienti possono essere molto tachipnoici e molto agitati. La NIV, inoltre, può favorire la ritenzione delle secrezioni e aumentare quindi la gravità dell'attacco asmatico, per di più un elevato flusso inspiratorio può aggravare il grado di iperreattività delle vie aeree.

Se il settaggio iniziale è appropriato, ma il paziente è ancora in distress, può essere presa in considerazione una sedazione con oppioidi e sedativi a breve durata di azione e se il quadro clinico non migliora l'eventualità di una possibile intubazione deve essere sempre presa in considerazione.

Nella maggior parte dei casi degli attacchi asmatici gravi l'approccio più sicuro è quello di sedare i pazienti, procedere quindi a intubazione endotracheale e ventilazione meccanica invasiva. Nelle circostanze nelle quali l'intubazione non è possibile o è inevitabilmente ritardata, la NIV può essere continuata per correggere una pericolosa

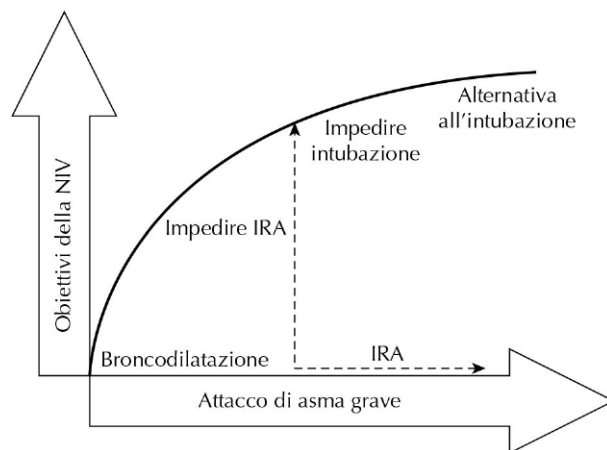


FIGURA 14.7 Potenziali obiettivi della ventilazione non invasiva (NIV) nell'asma acuto severo. IRA (Insufficienza respiratoria acuta) (Modificata da Scala R. Noninvasive Ventilation in Severe Acute Asthma? Still Far From the Truth Respiratory Care May 2010;55:5)

ipossiemia e un'acidosi estrema mentre si organizza un supporto definitivo.

PROGNOSI

Esistono dati incoraggianti sul fatto che la mortalità da asma sia in declino [23, 24]. Negli ultimi 10 anni ci sono stati svariati cambiamenti nella gestione e nella prevenzione dell'asma: un migliore trattamento primario con approcci di gestione dell'asma formalizzati e un maggior uso degli steroidi per via inalatoria. Inoltre, ci sono state importanti modifiche nell'approccio ventilatorio, si è presa consapevolezza dell'iperinflazione dinamica e il concetto di ipercapnia permissiva è diventato sempre più predominante [35].

Poco meno della metà dei decessi avviene in ospedale e in quasi l'85% delle morti l'episodio finale ha una durata > 12 ore, suggerendo il fallimento della terapia [65].

Alcune evidenze suggeriscono che l'inadeguatezza della valutazione e del trattamento resti un problema [65, 66]. I pazienti che in seguito a uno stato asmatico devono essere intubati e ventilati meccanicamente, appartengono al gruppo dei pazienti ad alto rischio. I pazienti che hanno avuto insufficienza respiratoria con un episodio di asma tendono ad avere insufficienza respiratoria negli episodi successivi.

È necessario, quindi, che i pazienti che hanno avuto un episodio di asma particolarmente grave da richiedere il ricovero ospedaliero in terapia intensiva vengano sottoposti a un follow up attento, che dovrebbe includere l'identificazione e la conseguente eliminazione dei fattori precipitanti, una terapia aggressiva con broncodilatatori, inclusi gli steroidi per via inalatoria, una revisione regolare della terapia medica, la misurazione regolare della funzione polmonare, piani di gestione in caso di peggioramento delle condizioni e accesso tempestivo ai servizi di emergenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Tuxen DV, Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:872-9.
2. Leatherman JW, McArthur C, Shapiro RS. Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Crit Care Med* 2004;32:1542-5.
3. McFadden ER Jr, Lyons HA. Arterial blood-gas tension in asthma. *N Engl J Med* 1968;278:1027-32.
4. Rebuck AS, Read J. Assessment and management of severe asthma. *Am J Med* 1971;51:788-98.
5. Pearson MG, Spence DP, Ryland I, et al. Value of pulsus paradoxus in assessing acute severe asthma. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *BMJ* 1993;307(6905):659.
6. Molino NA, Nannini LJ, Slutsky AS, et al. Respiratory arrest in near-fatal asthma. 1991;324(5):285-8.
7. British Thoracic Society. Guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63(Suppl. 6):68.
8. Schiff M. Control of breathing in asthma. *Clin Chest Med* 1980;1:85-9.
9. McFadden ER Jr. Critical appraisal of the therapy of asthma: an idea whose time has come. *Am Rev Respir Dis* 1986;133(5):723-4.
10. Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, et al. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1980;122(3):365-71.
11. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, et al. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(2):283-6.
12. Rodrigo G, Nannini L. Comparison between nebulized adrenaline and beta2 agonists for the treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Emergency Medicine* 2006;24(2):217-22.
13. Werner HA. Status asthmaticus in children: a review. *Chest* 2001;119:1913-29.
14. Papo MC, Frank J, Thompson AE. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med* 1993;21:1479-86.
15. Idris AH, McDermott MF, Raucii JC, et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993;103:665-72.
16. Manthous CA, Hall JB, Schmidt GA, et al. Metered-dose inhaler versus nebulized albuterol mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1567-70.
17. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, 3rd, Fitzgerald JM, et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114(2):365-72.
18. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107(4):363-70.
19. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999;34(1):8-18.
20. Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 1992;10:301-10.
21. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. London: John Wiley & Sons Ltd; 2001.
22. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. London: John Wiley & Sons Ltd; 2001.
23. McCaul KA, Wakefield MA, Roder DM, et al. Trends in hospital readmission for asthma: has the Australian National Asthma Campaign had an effect? *Med J Aust* 2000;172:62-6.
24. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:937-44.
25. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emergency Medicine Journal* 2007;24(12):823-30.
26. Lindeman KS, Hirshman CA, Freed AN. Effect of magnesium sulfate on bronchoconstriction in the lung periphery. *J Appl Physiol* 1989;66:2527-32.
27. Rowem BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. London: John Wiley & Sons Ltd; 2001.
28. Murphy DG, McDermott MF, Rydman RJ, et al. Aminophylline in the treatment of acute asthma when beta2-adrenergics and steroids are provided. *Arch Intern Med* 1993;153:1784-8.
29. Goodman DC, Littenberg B, O'Connor GT, et al. Theophylline in acute childhood asthma: a meta-analysis of its efficacy. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:211-8.
30. Graham VA, Milton AF, Knowles GK, Davies RJ. Routine antibiotics in hospital management of acute asthma. *Lancet* 1982;1(8269):418-20.
31. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, et al. Heliox for nonintubated acute asthma patients. (Update of Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD002884; PMID: 14583955). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 4.
32. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, et al. Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest* 2003;123(3):891-6.
33. Yen ZS, Chen SC. Best evidence topic report. Nebulised furosemide in acute adult asthma. *Emerg Med J* 2005;22(9):654-5.
34. L'Hommedieu CS, Arens JJ. The use of Ketamine for the emergency intubation of patients with status asthmaticus. *Ann Emerg Med* 1987;16:568-71.
35. Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD, et al. Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:607-15.
36. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with air flow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:166-70.
37. O'Rourke PP, Crone RK. Halotane in status asthmaticus. *Crit Care Med* 1982;10:341-3.
38. Corbridge TC, Hall JB. The assessment and management of severe asthma. *Am J Med* 1971;51:788-98.
39. Mountain RD, Sahn SA. Clinical feature and outcome in patients with acute asthma presenting with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:535-9.
40. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, et al. Noninvasive positive pressure ventilation by face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;110:767-74.
41. Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, et al. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 2001;27:486-92.

42. Tuxen DV, Andersen MB, Scheinkestel CD. Mechanical ventilation for severe asthma. In: Hall JB, Corbridge TC, Rodrigo C, Rodrigo GV, editors. *Acute asthma: Assessment and management*. New York: McGraw-Hill Inc; 2000.
43. Jagoda A, Sheperd SM, Spevitz A, et al. Refractory asthma: 2. Airway interventions and management. *Ann Emerg Med* 1997;29:275-81.
44. Marik PE, Varon J, Fromm R Jr. The management of acute severe asthma. *Emerg Med J* 2002;23:257-68.
45. Franklin C, Samuel J, Hu T. Life-threatening hypotension associated with emergency intubation and the initiation of mechanical ventilation. *Am J Emerg Med* 1994;12:425-8.
46. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:385-7.
47. Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia: How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1722-37.
48. Leatherman J. Life-threatening asthma. *Clin Chest Med* 1994;15:453-79.
49. Tuxen DV. Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:5-9.
50. McFadden ER Jr, Ingram Jr RH, Haynes RL, et al. Predominant site of flow limitation and mechanisms of postexertional asthma. *J Appl Physiol* 1977;42:746-52.
51. Nates J, CDD Tuxen. Acute weakness syndromes in critically ill patients: a reappraisal. *Anaesth Intensive Care* 1997;25:502-13.
52. Behbehani NA, Al-Mane F, D'Yachkova Y, et al. Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma: the role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* 1999;115:1627-31.
53. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:517-9.
54. Peigang Y, Marini JJ. Ventilation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:70-6.
55. Mansel JK, Stogner SW, Petrini MF, et al. Mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am J Med* 1990;89:42-8.
56. Tuxen DV, Williams TJ, Scheinkestel CD, et al. 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;146:1136-42.
57. Corbridge TC, Hall JB. The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1296-316.
58. Jain S, Hanania NA, Guntupalli KK. Ventilation of patients with asthma and obstructive lung disease. *Crit Care Clin* 1998;14:685-705.
59. Levy BD, Kitch B, Fanta CH. Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1998;24:105-17.
60. Gupta D, Nath A, Agarwal R, et al. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care* 2010;55(5):536-43.
61. Soma T, Hino M, Kida K, et al. A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation. *Intern Med* 2008;47(6):493-501.
62. Brandaño DC, Lima VM, Filho VG, et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma. *J Asthma* 2009;46(4):356-61.
63. Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, et al. Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results?. *Acad Emerg Med* 2001;8(12):1128-35.
64. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthma attack. *Chest* 2003;123(4):1018-25.
65. McFadden ER Jr, Warren EL. Observations on asthma mortality. *Ann Intern Med* 1997;127:142-7.
66. Hartert TV, Windom HH, Peebles RS Jr, et al. Inadequate outpatient medical therapy for patients with asthma admitted to two urban hospitals. *Am J Med* 1996;100:386-94.