

## Agudización grave del asma

F. Martín-Torres, M. Fernández Sanmartín, E. Saavedra Chaves, M. Granero Asencio y J.M.<sup>a</sup> Martín Sánchez

Servicio de Críticos, Intermedios y Urgencias Pediátricas.  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. España.

El presente trabajo utiliza la metodología de la medicina basada en la evidencia para: *a*) revisar las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas agudas severas refractarias al tratamiento convencional máximo (agudización grave de asma o estatus asmático) en niños, y *b*) proporcionar un algoritmo orientativo de actuación práctica.

Después del análisis, concluimos que el bromuro de ipratropio debería ser añadido en primer lugar al tratamiento convencional máximo (oxígeno,  $\beta_2$ -agonistas nebulizado y corticoides sistémicos). Posteriormente, podría realizarse un ensayo terapéutico con sulfato magnésico o con un bolo de salbutamol intravenoso. No existen evidencias que sustenten el uso rutinario en este contexto de furosemida, lidocaína, glucagón, antibióticos, mucolíticos o fisioterapia respiratoria. Otros tratamientos como el heliox, los modificadores de leucotrienos intravenosos, los inhibidores de las fosfodiesterasas, requieren nuevos estudios para determinar su verdadera utilidad. La ventilación mecánica no invasiva constituye la opción terapéutica más valiosa cuando todos los tratamientos farmacológicos han fracasado. En cualquier caso, continúan siendo necesarios nuevos tratamientos para el estatus asmático en niños, que permitan prevenir la necesidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva, y su morbilidad asociada.

### Palabras clave:

*Revisión. Medicina basada en la evidencia. Asma aguda. Estatus asmático. Niños. Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Magnesio. Ventilación no invasiva. Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa. Heliox. Furosemida. Glucagón.*

### STATUS ASTHMATICUS

This report uses evidence-based medicine methodology to provide: *a*) a review of the current options for the treatment of acute severe asthma exacerbations refractory to maximal conventional therapy (status asthmaticus) in children; and *b*) a practical orientative algorithm. After this analysis, we conclude that ipratropium bromide should be

first added to maximal conventional therapy (oxygen, nebulized beta2-agonists and systemic corticosteroids). Afterwards, magnesium sulfate or a single-dose intravenous salbutamol trial could be attempted. No evidence supports the routine use of furosemide, lidocaine, glucagon, antibiotics, mucolytics, or chest physiotherapy in this setting. Other therapies such as heliox, intravenous leukotriene antagonists, or selective phosphodiesterase inhibitors require further randomized controlled trials to determine their utility. Non-invasive ventilation may be the most valuable option when all pharmacological approaches have failed. Anyway, new therapies are needed for the treatment of status asthmaticus in children, that let us prevent endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation, and its associated morbidity.

### Key words:

*Review. Evidence-based medicine. Acute asthma. Status asthmaticus. Children. Beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist. Magnesium. Non invasive ventilation. Leukotriene antagonist. Ipratropium bromide. Selective phosphodiesterase inhibitors. Heliox. Furosemide. Glucagon.*

*"Pon cuanto eres en lo mínimo que bagas."*

FERNANDO PESSOA

### INTRODUCCIÓN

La actuación terapéutica inicial ante un niño con una exacerbación asmática aguda está perfectamente establecida y prácticamente consensuada, como así se refleja en la mayoría de protocolos y guías de actuación práctica basadas en la evidencia, actualmente vigentes<sup>1-10</sup>. El tratamiento estándar consistirá en la administración de  $\beta_2$ -agonistas de acción corta por vía inhalatoria, la introducción precoz de glucocorticoides sistémicos y la suplementación de oxígeno, con la finalidad prioritaria de aliviar la obstrucción de la vía aérea y la hipoxemia de la forma más rápida posible, y prevenir su reaparición<sup>1-10</sup>.

**Correspondencia:** Dr. F. Martín-Torres.  
UCI Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago.  
A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.  
Correo electrónico: fedemartinon@hotmail.com

En general, con la aplicación de dicho esquema terapéutico se logra el control de la mayoría de las exacerbaciones asmáticas agudas acontecidas en pacientes pediátricos<sup>1-10</sup>. Sin embargo, un subgrupo de estos pacientes, no responderá adecuadamente al tratamiento estándar, siendo su evolución natural, más o menos rápida, hacia un fracaso respiratorio agudo: estos pacientes padecen una *agudización grave de asma* o *estatus asmático*, y son los responsables de la mayor parte de la morbimortalidad de la enfermedad asmática<sup>11-16</sup>.

En aquellos niños con agudización grave de asma o estatus asmático, que de forma inicial o evolutivamente desarrollan hipoxia y/o acidosis respiratoria refractarias al tratamiento médico, estará indicada la realización de intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva<sup>4-10,14,16-22</sup>. Esta circunstancia, no obstante, está asociada con una alta tasa de complicaciones: se trata de una vía aérea de manejo difícil, la propia intubación puede originar broncoespasmo, el tubo endotraqueal aumenta la resistencia de la vía aérea, y la ventilación con presión positiva puede facilitar la aparición de barotrauma<sup>14,16-22</sup>. Por ello, la indicación de la ventilación asistida es en general la última opción terapéutica después del fracaso del tratamiento conservador óptimo y máximo, en pacientes con esfuerzo respiratorio ineficaz y/o con complicaciones derivadas asociadas (alteración grave del estado de consciencia, compromiso hemodinámico, etc.)<sup>4-10,14,16-22</sup>. Es precisamente entre los dos puntos de la evolución que hemos señalado, esto es, el fracaso del tratamiento convencional y el inicio de la ventilación asistida, donde la actitud a seguir es más confusa, el consenso menor, y el esquema de actuación práctica más controvertido.

Los objetivos del presente trabajo son: *a)* revisar las opciones terapéuticas disponibles en la agudización grave de asma una vez que ha fracasado el tratamiento convencional, y que pudiesen evitar y/o retrasar la necesidad de intubación endotraqueal/ventilación mecánica invasiva; *b)* evaluar el cuerpo de evidencia y establecer un grado de recomendación para la aplicación de cada uno de esos tratamientos, y *c)* integrar los tratamientos en un algoritmo orientativo de actuación práctica.

## METODOLOGÍA

Para la realización del presente trabajo se establecieron previamente las siguientes definiciones:

– *Exacerbación asmática aguda severa*: crisis asmática aguda que cursa con taquipnea, taquicardia y dificultad respiratoria de intensidad suficiente como para impedir completar frases, hablar o alimentarse; y/o, crisis asmática aguda cuyo volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) o pico espiratorio máximo (PEF) es menor del 50% del valor predicho (valor teórico o de normalidad).

– *Agudización grave de asma* o *estatus asmático*: exacerbación asmática aguda severa que no responde adecuadamente al tratamiento convencional optimizado y máximo, y que compromete o puede llegar a comprometer la vida del paciente.

– *Tratamiento convencional*: oxigenoterapia y administración de β<sub>2</sub>-agonistas por vía inhalatoria y de corticoides por vía sistémica.

– *Falta de respuesta* o *respuesta subóptima al tratamiento convencional optimizado y máximo*: ausencia de cambios en la oxigenación y/o puntuación clínica y/o función pulmonar (variación %5# 15% en FEV<sub>1</sub> o PEF) respecto a los valores de partida, después de aplicar correctamente y a dosis máximas el tratamiento convencional.

Para cada tratamiento analizado nos hemos planteado la siguiente cuestión: ¿En pacientes pediátricos con una agudización grave de asma o estatus asmático, la administración del tratamiento “X” logra algún efecto beneficioso adicional sobre el tratamiento convencional óptimo máximo?

Este trabajo ha sido realizado siguiendo la estrategia empleada en la “medicina basada en la evidencia” para la valoración de medidas terapéuticas<sup>23-27</sup>: *a)* búsqueda bibliográfica; *b)* determinación del “nivel de evidencia” de los estudios seleccionados (tabla 1); *c)* evaluación crítica de la calidad de cada estudio, y *d)* integración de las evidencias en un tipo concreto de recomendación final (tabla 2).

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de Medline, la Cochrane Library y la Tryp Database, suplementándose con referencias adicionales localizadas a través de la bibliografía listada en los artículos, siguiendo una estrategia de búsqueda estándar<sup>25</sup>. Todos los artículos seleccionados fueron clasificados en niveles de evidencia de

**TABLA 1. Niveles de evidencia considerados y aplicados a los estudios seleccionados en la búsqueda bibliográfica**

Nivel de evidencia	Definición
1	Estudios aleatorios controlados, con muestras grandes y resultados significativos (p < 0,05)
2	Estudios aleatorios controlados, con muestras pequeñas y/o con resultados neutros (p = ns)
3	Estudios prospectivos observacionales no aleatorizados
4	Estudios retrospectivos observacionales no aleatorizados
5	Series de pacientes. Opinión de expertos o consensos
6	Experimentación animal
7	Extrapolaciones razonables a partir de datos existentes o revisiones
8	Conjeturas racionales, sentido común

TABLA 2. Grados de recomendación: clasificación según el nivel de evidencia, significación e implicaciones prácticas

Clase	Evidencias	Revisión de consenso	Recomendación práctica
A	Nivel óptimo (uno o más estudios de nivel 1)	Evidencias excelentes, eficacia probada, recomendación definitiva	Siempre aceptable, seguridad probada definitivamente
B	Nivel elevado-bueno	Evidencias buenas, aceptable y útil	Aceptable, segura y útil, posible "elección"
C	Nivel regular-bajo	Evidencias regulares, pero aceptable y útil	Aceptable, segura y útil, posible "alternativa"
D	Alguna evidencia, incompleta o con resultados contradictorios	Evidencia limitada para establecer una recomendación	Aplicable, aunque reconociendo sus limitaciones
E	No hay evidencia positiva o evidencia de efecto perjudicial	Inaceptable, carente de beneficio, puede ser peligrosa	No recomendada

1 a 8 (de mayor a menor calidad de la evidencia) (tabla 1) y posteriormente analizados críticamente según su calidad y fuerza metodológicas, así como la validez, magnitud y precisión de sus resultados<sup>23-27</sup>. Finalmente, se han integrado en una recomendación práctica final, graduada de A a E (de "mejor" a "peor" nivel) (tablas 2 y 3).

## RESULTADOS

### Broncodilatadores $\beta_2$ -agonistas por vía sistémica

La vía inhalatoria, es la vía electiva en la administración de broncodilatadores  $\beta_2$ -agonistas. Sin embargo, en situaciones en las que esta ruta no es factible (broncoconstricción intensa, parada respiratoria, etc.) y el acceso del fármaco al receptor diana puede estar impedido, se persigue este efecto a través de la circulación sistémica, mediante su administración intravenosa o subcutánea<sup>4-16,28</sup>.

En pacientes adultos, la administración sistémica de broncodilatadores (adrenalina o salbutamol, por vía intravenosa o subcutánea) como sustitutivo o añadidos al tratamiento broncodilatador inhalado, carece en general de beneficios<sup>28,29</sup>. En las guías clínicas vigentes, el papel de esta vía de administración, queda reservado como un tratamiento de segunda línea en pacientes sin respuesta al tratamiento convencional, ventilados mecánicamente o con imposibilidad práctica de la vía inhalada (tos y/o secreciones excesivas, impulso inspiratorio insuficiente por debilidad extrema, paciente moribundo, tos y/o secreciones excesivas), con un nivel de recomendación equiparable al de los anestésicos inhalatorios o las metilxantinas intravenosas<sup>4-8,28-29</sup>.

En pacientes pediátricos, no existen evidencias que demuestren que la administración electiva de broncodilatadores por vía intravenosa o subcutánea ofrezca ventajas sobre la vía inhalatoria, ni estudios aleatorios controlados (EAC) que comparen la administración de  $\beta_2$ -agonistas y adrenalina por vía subcutánea o intravenosa, entre ellas o frente a la vía inhalatoria, siendo la mayoría de las recomendaciones extrapoladas de estudios en pacientes adultos<sup>4-10,28,29</sup>. No obstante, existen dos EAC realizados en niños (nivel 2, buena calidad)<sup>30,31</sup> que concluyen que la

TABLA 3. Resumen de los grados de recomendación general de los diferentes tratamientos teóricamente aplicables en las agudizaciones graves de asma (exacerbación asmática aguda severa refractaria al tratamiento convencional), basados en los niveles de evidencia actualmente existentes

Intervención terapéutica	Grado de recomendación
Broncodilatadores sistémicos (bolo de salbutamol)	B
Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio)	A
Sulfato magnésico	B
Metilxantinas (teofilina/aminofilina)	C
Heliox	C
Antileucotrienos (montelukast iv)	D
Furosemida	E
Glucagón	E
Antibióticos	E
Mucolíticos	E
Fisioterapia respiratoria	E
Ketamina	D
Lidocaína	E
Ventilación no invasiva	C

iv: intravenoso.

administración de una dosis intravenosa en bolo de salbutamol (15  $\mu$ g/kg en 10 min) adicionalmente al tratamiento convencional nebulizado máximo, disminuye el tiempo de recuperación, la necesidad de oxígeno suplementario, las necesidades posteriores de  $\beta_2$ -agonistas nebulizados y el tiempo de estancia hospitalaria<sup>30-32</sup>.

Por tanto, en niños con una agudización grave asmática, estaría justificada la administración de un bolo intravenoso de salbutamol (recomendación clase B). La infusión continua intravenosa de salbutamol (o equivalente) debería ser individualizada y considerada sólo en aquellos casos en que existan dudas sobre la viabilidad y eficacia de la vía inhalatoria (recomendación clase C), siendo recomendable en cualquier caso, su administración bajo una adecuada monitorización.

### Anticolinérgicos: bromuro de ipratropio

Los anticolinérgicos producen relajación indirecta del músculo liso bronquial mediante el bloqueo de la acetilcolina y sus receptores; por ello, su eficacia práctica radica en la broncoconstricción mediada colinérgicamente<sup>33</sup>. De los agentes anticolinérgicos disponibles, el bromuro de ipratropio, un derivado amónico cuaternario de la atropina, es el único evaluado satisfactoriamente en el tratamiento de las exacerbaciones agudas asmáticas, y además sus efectos secundarios son mínimos debido a la práctica ausencia de absorción sistémica<sup>33</sup>.

De la revisión sistemática (RS) realizada por Plotnick et al<sup>33</sup> sobre su aplicación en niños se desprende que: *a*) una dosis única de anticolinérgico no es efectiva en el tratamiento de la exacerbación asmática leve y moderada, y resulta insuficiente para el tratamiento de las exacerbaciones severas, y *b*) la adición de múltiples dosis de bromuro de ipratropio a los  $\beta_2$ -agonistas es segura, mejora la función pulmonar y evita el ingreso de 1 de cada 12 niños tratados (reduce un 25% la tasa de ingreso hospitalario), siendo sus efectos más marcados en los pacientes con mayor grado de afectación. Estos hallazgos han sido ratificados en los EAC aparecidos posteriormente<sup>34-36</sup>.

Por ello, estaría indicada la adición de dosis múltiples de bromuro de ipratropio al tratamiento convencional con  $\beta_2$ -agonistas de acción corta en pacientes con exacerbaciones asmáticas severas y/o refractarias al tratamiento inicial con  $\beta_2$ -agonistas (recomendación clase A), y por extrapolación en cualquier niño con una agudización asmática grave (recomendación clase A). Contrariamente, el bromuro de ipratropio no está recomendado como medicamento de primera línea en las exacerbaciones asmáticas agudas leves-moderadas (recomendación clase E), salvo en situaciones de intolerancia a los  $\beta_2$ -agonistas de acción corta (recomendación clase C).

### Sulfato magnésico

El sulfato magnésico se propuso por primera vez como tratamiento alternativo en el manejo del asma aguda en el año 1936<sup>37</sup>. Las teorías que tratan de explicar su efecto son múltiples: su capacidad de inhibir la contracción del músculo liso, su papel de cofactor enzimático, el bloqueo de la entrada de calcio en las células musculares lisas del sistema respiratorio, o la relajación de músculo liso mediada vascularmente a través de prostaglandinas<sup>38</sup>. Además en algunos modelos animales se ha comprobado su papel antiinflamatorio<sup>39</sup>, mecanismo que podría justificar el efecto beneficioso mantenido transcurridas horas desde su administración. Se desconoce si la acción del magnesio es debida al reemplazamiento de una deficiencia subyacente o a un efecto farmacológico directo: *a*) la medición de los niveles séricos de magnesio refleja que no están relacionados con la eficacia de su administración; *b*) la nebulización frecuente de  $\beta_2$ -agonistas disminuye los niveles séricos de magnesio, aunque se desconoce su influencia

exacta sobre la disponibilidad biológica del mismo, y *c*) los niveles de magnesio intracelular están disminuidos durante las exacerbaciones agudas, sin cambios asociados en los niveles plasmáticos, al margen de la severidad de la exacerbación y con regreso a los valores normales una vez controlado el brote<sup>40</sup>.

El sulfato de magnesio es relativamente barato, fácilmente disponible y administrable por vía intravenosa o inhalatoria<sup>41-47</sup>. En niños, se recomienda su administración por vía intravenosa a una dosis de 25-75 mg/kg dosis, máximo 2 g, a perfundir en 20-30 min; esta dosis puede ser repetida cada 6 h según la respuesta, monitorizando los niveles de magnesio sérico, la frecuencia cardíaca y los reflejos osteotendinosos<sup>41-46</sup>. El efecto broncodilatador se observa aproximadamente a los 2 min, alcanzando el máximo a los 25 min, con una acción aproximada de 2 h. Los efectos secundarios menores incluyen rubefacción transitoria, letargia, náusea o quemazón en el lugar de inyección. En pacientes con función renal normal, no se han descrito efectos secundarios graves. Si se administra muy rápidamente, pueden producirse alteraciones transitorias del pulso y la presión arterial<sup>41-46</sup>.

Los resultados de su aplicación aleatorizada controlada en pacientes adultos son dispares<sup>48-51</sup>, mientras que en pacientes pediátricos la eficacia parece mayor<sup>43,44,46</sup>. La RS de Rowe et al<sup>41</sup>, que incluye 665 pacientes de 5 EAC de adultos y 2 EAC pediátricos, concluye que la aplicación rutinaria y sistemática de sulfato de magnesio intravenoso en el manejo agudo del paciente asmático no está justificada, pero que sí parece segura y beneficiosa en pacientes con asma severa aguda, donde el sulfato magnésico administrado concomitantemente con el tratamiento convencional, es capaz de mejorar la función pulmonar y reducir la tasa de ingresos. Del cuerpo de evidencia existente, tanto en adultos como en niños, parece que los pacientes con una afectación más grave, son los que más se benefician<sup>41,49</sup>, estando relacionado además el grado de respuesta con el FEV<sub>1</sub> inicial (a mayor afectación, mayor respuesta).

En función de las evidencias existentes, y considerando su seguridad y bajo coste, debería valorarse la administración intravenosa de sulfato magnésico en los pacientes pediátricos con agudización grave asmática (recomendación clase B), e incluso su adición al tratamiento convencional en exacerbaciones severas (recomendación clase C). Sin embargo, no está indicada en el manejo inicial de la exacerbación asmática aguda (recomendación clase E). Creemos necesarios nuevos estudios que permitan identificar mejor qué subgrupo de pacientes puede beneficiarse más de esta terapia, la dosis y pauta más adecuadas.

### Metilxantinas

Las xantinas metiladas, y en concreto la teofilina y la aminofilina (teofilina combinada en un 15% con etilendiamina), fueron consideradas durante mucho tiempo parte imprescindible del tratamiento del asma<sup>52,53</sup>. En el momento

actual, el cuerpo de evidencia existente sobre su aplicación en adultos asmáticos sugiere que no hay evidencias que justifiquen su uso rutinario en el tratamiento de las exacerbaciones agudas asmáticas, frente a la correcta administración del tratamiento con  $\beta_2$ -agonistas; además, el desarrollo de efectos secundarios aumenta significativamente con su utilización<sup>52</sup>.

Por el contrario, en pacientes pediátricos, una reciente revisión de la colaboración Cochrane, realizada por Mitra et al<sup>53</sup>, concluye que la adición de aminofilina intravenosa debe ser considerada precozmente en el tratamiento de niños hospitalizados con asma aguda severa que no responden adecuadamente al tratamiento broncodilatador inicial. Esta conclusión se apoya sobre todo en una mejoría diferencial del 9% sobre el valor de predicción del FEV<sub>1</sub>, y en menor medida, en el PEF y en la puntuación de la escala clínica. Un análisis detallado de esta revisión nos señala como la mejoría obtenida, es mantenida las primeras 24 h, pero no repercute en el tiempo de estancia hospitalaria ni en el número total de nebulizaciones necesarias con  $\beta_2$ -agonistas, aumentando además 4 veces el riesgo de que el paciente presente vómitos. Por otro lado, de los 7 EAC incluidos en la revisión de Mitra et al<sup>53</sup>, el que más influencia relativa tiene en los resultados finales es el de Yung<sup>54</sup>, un estudio nivel 1 de buena calidad, que no obstante presenta algunas limitaciones, como que en el grupo control hay el doble de pacientes intubados que en el grupo tratamiento, o que no figura claramente la estandarización de la escala clínica empleada, entre otras. Un EAC ulterior (n = 47, nivel 1, calidad media)<sup>55</sup>, corroboraba en cierta medida las conclusiones de la RS de Mitra et al<sup>53</sup>  $\beta_2$ -agonistas, y además sugería que en el subgrupo de pacientes con afectación más severa (PEF < 50%), el tratamiento con teofilina intravenosa podría prevenir alguna intubación y acortar el tiempo de ventilación mecánica; de nuevo la incidencia de efectos secundarios fue significativamente mayor en el grupo tratamiento.

Concluimos por tanto que las metilxantinas no deberían emplearse sistemáticamente en el tratamiento de la agudización grave asmática, debido a que se dispone de otras opciones con mayor efectividad y menor toxicidad potenciales, pero puede considerarse como una opción alternativa cuando la respuesta a otros tratamientos no es adecuada (recomendación clase C). De aplicarse, la pauta recomendable consiste en la administración de una dosis de carga de 5 (6-8) mg/kg en 20-30 min, seguida de una infusión de 0,7-1,2 mg/kg/h (1 mg en menores de 10 años y 0,8 mg/kg/h en mayores de 10 años), con unos niveles séricos objetivos de 12-20  $\mu$ g/ml.

## Heliox

El heliox, una mezcla gaseosa de helio y oxígeno, de menor densidad que el aire, se ha empleado con éxito en el tratamiento sintomático de múltiples enfermedades respiratorias de tipo obstructivo<sup>56,57</sup>. En teoría, mediante la

aplicación de heliox en un paciente con una crisis asmática aguda, se disminuye sobre todo la resistencia de la vía aérea<sup>56-59</sup>. El descenso de las resistencias espiratorias permite aumentar de manera proporcional el flujo espiratorio, reduce el atrapamiento de aire y mejora la distensibilidad dinámica; de este modo, se mejora la ventilación, se disminuye el trabajo respiratorio y se previene o retrasa la fatiga muscular que llevaría al fracaso respiratorio<sup>56-59</sup>. El heliox incrementa además el efecto de la difusión sobre la eliminación de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), y facilita la ventilación alveolar<sup>56-59</sup>. También puede mejorar el gradiente alveoloarterial de oxígeno, por la combinación de diferentes mecanismos tales como la disminución de los cortocircuitos pulmonares originados tanto por redistribución de flujo sanguíneo como por atelectasias, la mejoría de la relación ventilación-perfusión gracias a la resolución de la hipersinsuflación dinámica regional por su acción sobre la resistencia de la vía aérea, la potenciación de la ventilación colateral e incluso la mayor biodisponibilidad de los fármacos nebulizados<sup>56-59</sup>.

Los resultados de su aplicación práctica en pacientes adultos son controvertidos<sup>58-67</sup>. Diversos autores refieren que la administración no invasiva mediante mascarilla de heliox a pacientes adultos con estatus asmático, produce una mejoría en el pico de flujo espiratorio, un descenso en el pulso paradójico y una mejoría gasométrica significativas, sobre todo en los pacientes más acidóticos y cuando la aplicación se realizaba de manera precoz<sup>62-64</sup>. Se ha utilizado con éxito también durante la ventilación mecánica de pacientes asmáticos: los beneficios observados son similares a los referidos en pacientes no intubados y además se ha constatado la disminución en las presiones necesarias para la ventilación, así como una mejoría en los flujos espiratorios, lo que haría menor el riesgo de barotrauma<sup>58-61</sup>. Sin embargo, no todos los trabajos logran demostrar beneficios de la aplicación con heliox<sup>65,66,67</sup>. Una revisión Cochrane reciente sobre su aplicación no invasiva en pacientes asmáticos (4 EAC, 288 pacientes), concluye que no existen en el momento actual evidencias suficientes que justifiquen la administración sistemática de heliox a pacientes adultos con exacerbaciones agudas moderadas-severas de asma<sup>67</sup>.

En los niños asmáticos, las resistencias de las vías aéreas están más influenciadas por la obstrucción en vías de mayor calibre que en los adultos, por lo que sería más probable, al menos teóricamente, una respuesta positiva al heliox<sup>68-71</sup>. Se ha constatado su efecto beneficioso en niños con estatus asmático, reflejado sobre todo en la caída significativa del pulso paradójico, pero también en la mejoría del índice de disnea y el pico de flujo espiratorio<sup>72</sup>. Por el contrario, Carter et al<sup>73</sup>, en un estudio doble ciego en niños, refieren que su aplicación es ineficaz, basándose en la ausencia de cambios tanto en el índice de disnea como en el FEV<sub>1</sub>. Las discrepancias entre los resultados, podrían explicarse si tenemos en cuenta que también existen dife-

rencias en las poblaciones estudiadas en ambos trabajos: los pacientes incluidos en el estudio de Kudukis<sup>72</sup> estaban más afectados a juzgar por sus constantes vitales y el índice de disnea pretratamiento, y además la aplicación del heliox se realizó en las primeras 6 h desde su llegada a urgencias y sin haber recibido otros tratamientos.

Otro aspecto importante de la aplicación práctica del heliox en el contexto de una agudización asmática grave es su papel como fuente de nebulización<sup>56,57,74-79</sup>. La nebulización con heliox podría ser ventajosa y favorecer la difusión del fármaco<sup>56,57,74-79</sup>. En esta línea, diversos estudios realizados con salbutamol muestran que comparado con la nebulización con aire, la cantidad de fármaco que atraviesa el tubo endotraqueal es mayor<sup>74</sup>, el tamaño de las partículas aerosolizadas es menor<sup>75</sup>, y la cantidad de fármaco depositado periféricamente es mayor<sup>76</sup>, cuando se utiliza el heliox para su nebulización.

En este momento, creemos que la aplicación no invasiva del heliox en el niño asmático grave puede considerarse una alternativa terapéutica potencialmente beneficiosa y que no supone riesgos añadidos para el paciente, lo que justificaría su ensayo terapéutico en pacientes con agudizaciones asmáticas graves (recomendación clase C), de manera especial en aquellas unidades en las que se dispone de la mezcla gaseosa. En los pacientes en los que se decide su aplicación terapéutica, y más aún en aquellos en los que se logre una respuesta positiva, podría estar justificado realizar la nebulización de medicación también con heliox (recomendación clase D). Su aplicación con presión positiva a través de dispositivos de ventilación no invasiva, ventiladores convencionales o de alta frecuencia, requiere más estudios, siendo necesario individualizar la relación riesgo-beneficio (recomendación clase D)<sup>56,57</sup>.

Desde el punto de vista práctico, y para optimizar los beneficios obtenibles con el uso terapéutico de la mezcla, resulta esencial seguir las peculiaridades logísticas que exige la utilización de heliox tanto no invasivamente (mascarillas con reservorio, evitar mezcla con aire, etc.), como invasivamente (factores de conversión de flujos y volúmenes, uso preferente de modalidades controladas por presión, etc.), y que se detallan en otras fuentes de la literatura<sup>56,57,75</sup>.

### Agentes modificadores de los leucotrienos

Los leucotrienos, son mediadores inflamatorios que han sido implicados en la fisiopatología asmática; el montelukast y otros antagonistas de los receptores de los leucotrienos, se han empleado con éxito en el control crónico de pacientes asmáticos tanto pediátricos como adultos, pero apenas han sido explorados en el tratamiento de las exacerbaciones agudas<sup>81-86</sup>. Un EAC realizado por Dockhorn sobre la aplicación de montelukast en pacientes adultos con exacerbaciones asmáticas agudas moderadas<sup>87</sup>, encontraba efectos positivos sobre la función pulmonar, con ventajas de la administración intravenosa de montelukast frente a la

administración oral (mayor rapidez de acción y mayor duración de sus efectos). Más recientemente un nuevo EAC realizado en adultos con crisis agudas moderadas-severas demostraba que la administración de montelukast intravenoso, lograba efectos beneficiosos sobre la función pulmonar a los 10 min de su infusión y durante 2 h, además de mostrar tendencia a necesitar menos dosis de  $\beta_2$ -agonistas que el grupo placebo<sup>88</sup>. Las evidencias son actualmente insuficientes para establecer una recomendación sobre su aplicación en las exacerbaciones asmáticas agudas de pacientes pediátricos, y menos aún en aquellas refractarias al tratamiento convencional (recomendación clase D), siendo necesarios estudios en nuestra población de estudio que aclaren su papel en el esquema terapéutico.

### Furosemida

Diferentes autores, han referido que la furosemida nebulizada puede tener efectos preventivos en la broncoconstricción secundaria a la exposición a diferentes alérgenos y/o a otros agentes provocadores como el ejercicio<sup>89-94</sup>. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se considera que es totalmente independiente de su actividad diurética, y que podría estar relacionado con la interacción con canales de cloro, síntesis de prostaglandinas, y bloqueo de la bomba sodio-calcio a nivel de músculo liso, así como con la atenuación de la capacidad de respuesta del mismo a la neuroquinina A<sup>95</sup>.

A raíz de estos trabajos se postuló que la furosemida podría tener valor terapéutico en las exacerbaciones asmáticas agudas, sin embargo, los escasos EAC realizados en pacientes adultos no probaron su eficacia<sup>96-101</sup>; el único EAC existente en pacientes pediátricos no ha encontrado beneficio sinérgico en la adición de furosemida inhalada al tratamiento broncodilatador inicial<sup>102</sup>; y no existen trabajos controlados sobre su aplicación en agudizaciones graves en niños<sup>103</sup>. Por ello, en el momento actual no existen evidencias que justifiquen la administración de furosemida en la exacerbación asmática aguda del paciente pediátrico, al margen del grado de afectación, mientras no se realicen nuevos estudios específicos (recomendación clase E).

### Glucagón

El glucagón, administrado por vía parenteral o nebulizado, puede tener efectos broncodilatadores, al actuar como relajante muscular liso de acción rápida por la vía del monofosfato de adenosina cíclico<sup>102-106</sup>; no obstante, no existen evidencias que justifiquen su aplicación práctica en agudizaciones asmáticas graves en pacientes pediátricos (recomendación clase E).

### Mucolíticos (acetilcisteína y desoxirribonucleasa)

Considerando la cadena fisiopatológica del asma, y el papel de la impactación mucosa en las vías aéreas, se ha preconizado que los mucolíticos, fundamentalmente la

acetilcisteína<sup>107-109</sup> y más recientemente la desoxirribonucleasa (ADNasa) recombinante<sup>110-115</sup>, podían ser de utilidad. No existen evidencias que justifiquen su utilización en la agudización grave asmática (recomendación clase E), pudiendo originar incluso efectos perjudiciales<sup>9-16</sup>. Únicamente en pacientes con estatus asmático intubados y ventilados mecánicamente, existen evidencias aisladas sobre la utilidad en la resolución de atelectasias lobulares persistentes mediante la instilación traqueal o lobular guiada fibrobroncoscópicamente de ADNasa (recomendación clase D).

### Fisioterapia respiratoria

Al igual que sucedía con los mucolíticos, la fisioterapia respiratoria podría ser teóricamente beneficiosa, pero no existen evidencias que fundamenten su utilidad en la exacerbación asmática aguda (recomendación clase E)<sup>9-16,116,117</sup>.

### Antibióticos

La mayoría de las crisis asmáticas son desencadenadas por infecciones virales y no bacterianas; sin embargo, no existen en el momento actual evidencias suficientes que apoyen o descarten la utilización de antibióticos en las exacerbaciones agudas<sup>3-16,118</sup>. En la agudización asmática grave no está justificada la administración rutinaria de antibióticos (recomendación clase E), reservándose su indicación para aquellos casos en que se documente un foco bacteriano como factor desencadenante, perpetuante o complicativo de la exacerbación asmática aguda (recomendación clase B).

### Ketamina

La ketamina, un anestésico disociativo con fuerte poder analgésico, tiene también propiedades simpaticomiméticas y broncodilatadoras<sup>119-128</sup>. Por este motivo, se ha utilizado en agudizaciones asmáticas graves en ventilación espontánea<sup>126-128</sup>, como droga de intubación<sup>11-22</sup>, y durante la ventilación mecánica de estos pacientes<sup>11-22,119-125</sup>. No hay evidencias claras de que la administración de ketamina en niños con agudización asmática grave pueda prevenir la intubación, por lo que a la espera de nuevos estudios, la recomendación es de clase D.

### Ventilación no invasiva

La indicación y utilidad de la ventilación no invasiva (VNI) está bien establecida en el manejo del fracaso respiratorio de múltiples etiologías<sup>129-134</sup>. En el paciente asmático, la VNI añadida al tratamiento farmacológico actuaría sobre todo mejorando la ventilación alveolar, disminuyendo el trabajo respiratorio y por tanto la fatiga muscular, aliviando la disnea, y evitando todos los riesgos y morbilidad derivadas de la intubación endotraqueal<sup>129-140</sup>. No obstante, las evidencias directas existentes sobre su aplicación en el fracaso respiratorio hipercápnico secundario al estatus asmático son escasas en pacientes adultos<sup>141-150</sup>, y prácti-

camente nulas en pacientes pediátricos<sup>151</sup>, estando su indicación en este terreno fundamentada sobre todo en estudios nivel 3, 4 y 5. Aún así, los datos existentes indican que la VNI es segura y eficaz en el manejo de la agudización asmática grave, bien tolerada por los pacientes, capaz de mejorar el intercambio gaseoso, disminuir la morbilidad comparado con controles históricos, prevenir la intubación endotraqueal en la mayoría de los pacientes en los que se utiliza y reducir además el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátrica y los costes derivados<sup>141-151</sup>. El único EAC realizado hasta la fecha sobre VNI en pacientes asmáticos corrobora los beneficios potenciales de esta modalidad<sup>141</sup>.

Si bien son necesarios EAC con número suficiente de pacientes que evalúen de forma específica su eficacia en pacientes pediátricos, y permitan identificar y definir el momento evolutivo, parámetros y estrategia óptimas, creemos que en el momento actual su relación riesgo-beneficio y las evidencias existentes (directas y extrapoladas), hacen altamente recomendable la utilización de VNI como una alternativa o paso intermedio, antes de iniciar la ventilación invasiva (recomendación clase B). Estaría indicado por tanto un ensayo terapéutico con VNI en todos aquellos pacientes asmáticos graves refractarios en los que se esté valorando el inicio de la intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva, con la excepción de la resucitación cardiopulmonar, la existencia de alteración grave del nivel de consciencia y/o inestabilidad hemodinámica severa y/o imposibilidad técnica (intolerancia mascarilla, deformidad facial)<sup>129-140</sup>.

Además la administración de terapia nebulizada mediante o durante la VNI se ha observado que puede mejorar el PEF en pacientes asmáticos, comparado con la nebulización convencional, por lo que parece recomendable que durante la VNI de pacientes asmáticos la nebulización de fármacos se realice sin interrumpir la técnica (estudios nivel 2, 5, 6 y extrapolaciones razonables, recomendación clase D)<sup>152-154</sup>.

### Otros tratamientos

Existen otras posibilidades terapéuticas mencionadas de manera ocasional en la literatura científica de la agudización grave asmática, para las que las evidencias existentes son anecdóticas o insuficientes como para sustentar su indicación y/o utilidad, y no parece muy justificada la realización de nuevos estudios. Algunos ejemplos son la compresión torácica manual<sup>155</sup>, la lidocaína nebulizada o intravenosa<sup>156,157</sup>, o la acupuntura<sup>158-162</sup>.

En los últimos años, se está evaluando el papel en el asma de los inhibidores específicos de las fosfodiesterasas de los nucleótidos cíclicos (olprinona, cilostazol, rolipram, etc.), con capacidad broncodilatadora, y que se administran por vía inhalatoria o sistémica<sup>163-167</sup>. Los datos son preliminares y de estudios nivel 6 sobre todo, y aunque parece que cuentan con una excelente capacidad bron-

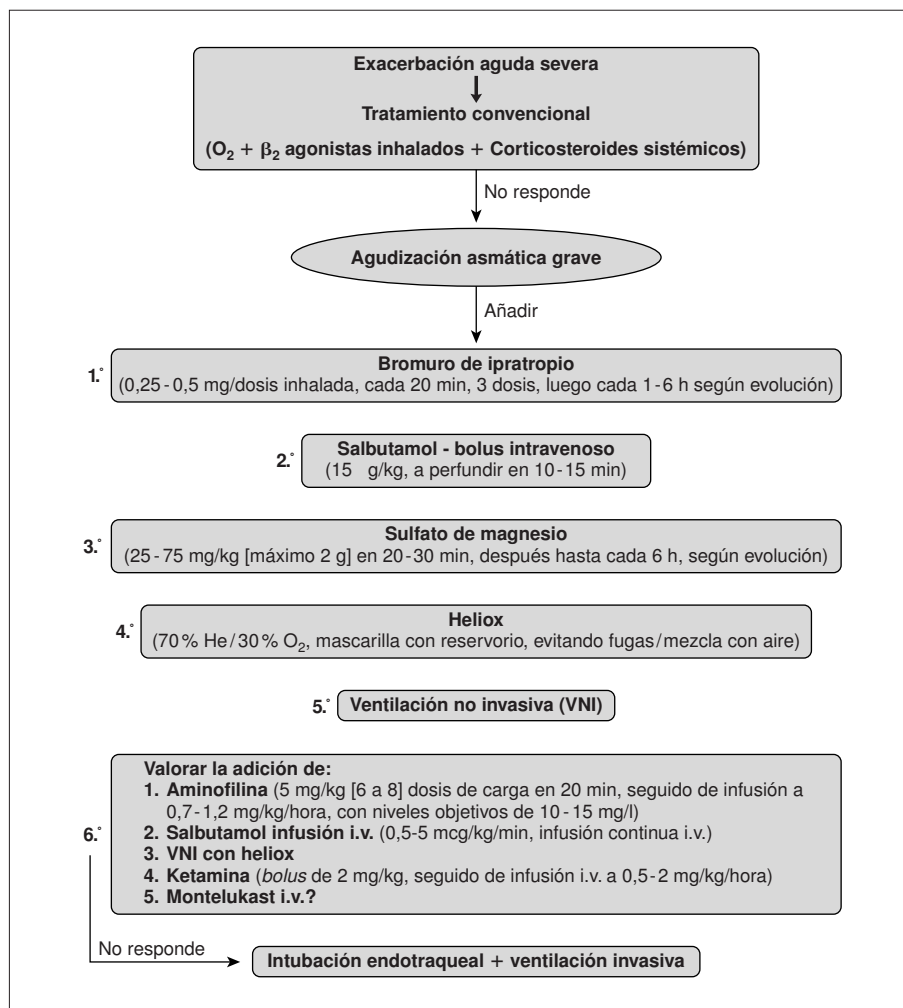
codilatadora, también se refieren efectos secundarios cardiovasculares asociados<sup>163-167</sup>. Es necesaria la realización de más estudios, antes de establecer una recomendación terapéutica.

**Algoritmo práctico**

En base al cuerpo de evidencia existente, e incluyendo en su elaboración la experiencia y las preferencias personales de los autores, hemos desarrollado el algoritmo práctico orientativo de la figura 1. Según este algoritmo, a todo paciente con una agudización asmática grave, debe añadirse a su tratamiento convencional, en primera instancia, bromuro de ipratropio. En caso de no lograrse una respuesta adecuada, introduciríamos de manera secuencial un bolo intravenoso de salbutamol y con posterioridad sulfato magnésico. En este punto, se indica el ensayo terapéutico con heliox a través de mascarilla y/o la instauración de VNI; no obstante, pueden realizarse antes en la evolución del cuadro, puesto que no interfieren con la aplicación de otros tratamientos. Otras alternativas tales como la aminofilina, la ketamina o el montelukast, se aplicarían de forma

individualizada en pacientes refractarios a todos los demás tratamientos.

Lógicamente, aquellos niños cuya crisis sea refractaria a los tratamientos mencionados, acabarán precisando la realización de intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva (recomendación clase A)<sup>4-10,14,16-22</sup>. Todos los aspectos terapéuticos de la agudización grave de asma relacionados con la ventilación invasiva, han sido de manera intencionada omitidos por exceder las pretensiones de la presente revisión. La farmacología y técnica de intubación traqueal y las distintas estrategias de ventilación mecánica convencional en el paciente asmático<sup>4-10,14,16-22</sup>, la administración concurrente de otros tratamientos durante la misma (óxido nítrico<sup>168</sup>,  $\beta_2$ -agonistas<sup>168</sup>, anestésicos inhalatorios<sup>170</sup>), así como las alternativas terapéuticas ante el fracaso de la ventilación mecánica convencional (ventilación de alta frecuencia<sup>171,172</sup> y técnicas de oxigenación extracorpóreas<sup>173</sup>), tienen entidad suficiente como para ser evaluadas en una revisión aparte o consultadas en otras fuentes de la literatura científica<sup>4-10,14,16-22,168-173</sup>.



**Figura 1.** Algoritmo práctico del tratamiento de la agudización grave asmática.



## CONCLUSIONES

En el manejo de la exacerbación asmática aguda severa, una vez que ha fracasado el tratamiento convencional optimizado y máximo, existen alternativas terapéuticas potencialmente eficaces que pueden prevenir la intubación endotraqueal y la instauración de ventilación mecánica invasiva y su morbilidad asociada. Algunos de estos tratamientos están sustentados sobre evidencias de alta calidad, mientras que otros requieren nuevos EAC que delimiten mejor su eficacia, así como la pauta idónea de administración.

El futuro inmediato de la terapéutica aguda de la agudización asmática grave, pasa por la investigación en el campo de los modificadores de leucotrienos y los inhibidores selectivos de las fosfodiesterasas, y por la implantación precoz, ante el fracaso de las terapias médicas, de una modalidad ventilatoria no invasiva.

Esta revisión pretende mostrar de una forma crítica los tratamientos disponibles y el grado de recomendación de cada uno de ellos en función de las evidencias actualmente existentes. No obstante, no debemos olvidar que estamos haciendo alusión a un subgrupo específico y complejo dentro de los pacientes asmáticos, cuyo denominador común es la falta de respuesta al tratamiento convencional. Por ello, y tal como dictan los principios de la medicina basada en la evidencia, deberemos conjugar las evidencias existentes, con nuestra experiencia personal y el contexto individual de cada paciente, e incluso las preferencias de la familia, a la hora de determinar su tratamiento; pero en ningún caso abandonaremos el arte de la decisión clínica diaria, incluso en ausencia de las "mejores evidencias".

## BIBLIOGRAFÍA

- González Pérez-Yarza E. Evidencias en patología respiratoria crítica. *An Esp Pediatr* 2001;54(Supl):37-40.
- Grupo de Trabajo para el Estudio de la Enfermedad Asmática en el niño. Síndrome de Obstrucción Bronquial en la Infancia. *An Esp Pediatr* 2002;56(Supl 7):1-60.
- Díaz Vázquez CA. Thesaurus de las evidencias sobre asma (T.e.s.a.) [consultado el 03/02/2003]. Disponible en [http://www.respirar.org/tesa/tesa1.htm]
- Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Canadian Asthma consensus report, 1999. *Can Med Assoc J* 1999;161(Suppl 11):1-61.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected Topics-2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(Suppl 5):141-219.
- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003;58(Suppl 1):1-94. Disponible en: www.sign.ac.uk.
- Global initiative for asthma. Global Strategy for asthma management and prevention. NIH/NHLBI revised 2002. Disponible en: www.ginasthma.com.
- Alberta Medical Association. Guideline for the management of acute asthma in adults and children. Revised Sept 2002. Disponible en: www.albertadoctors.org.
- Evidence based clinical practice guideline for managing an acute exacerbation of asthma. Managing and acute exacerbation of asthma. Cincinnati: Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2002; p. 21. Disponible en: http://www.cincinnatichildrens.org
- Baystate Health System. Clinical Practice guideline: Pediatric Asthma, 1999; p. 11. Disponible en: www.baystatehealth.com.
- Kearney SE, Graham DR, Atherton ST. Acute severe asthma treated by mechanical ventilation: A comparison of the changing characteristics over a 17 year period. *Respir Med* 1998;92: 716-21.
- Richards GN, Kolbe J, Fenwick J, Rea HH. Demographic characteristics of patients with severe life threatening asthma: Comparison with asthma deaths. *Thorax* 1993;48:1105-9.
- Roberts JS, Bratton SL, Brogan TV. Acute severe asthma: Differences in therapies and outcomes among pediatric intensive care units. *Crit Care Med* 2002;30:581-5.
- Werner HA. Status asthmaticus in children: A review. *Chest* 2001;119:1913-29.
- Malmstrom K, Kaila M, Korhonen K, Dunder T, Nermes M, Klaukka T, et al. Mechanical ventilation in children with severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:405-11.
- Marik PE, Varon J, Fromm R Jr. The management of acute severe asthma. *J Emerg Med* 2002;23:257-68.
- Peigang Y, Marini JJ. Ventilation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:70-6.
- Smyth RJ. Ventilatory care in status asthmaticus. *Can Respir J* 1998;5:485-90.
- Zimmerman JL, Dellinger RP, Shah AN, Taylor RW. Endotracheal intubation and mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care Med* 1993;21:1727-30.
- Modesto i Alapont V, Vidal J, Tomás J. Estatus asmático en niños: tratamiento ventilatorio. En: Modesto i Alapont V, editor. Ventilación artificial en el niño críticamente enfermo. Madrid: Edika Med, 2002; p. 83-107.
- Williams TJ. Risks factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;607-15.
- Sabato K, Hanson JH. Mechanical ventilation for children with status asthmaticus. *Respir Care Clin North Am* 2000;6:171-88.
- Sitio web: Centres for Health Evidence.net. En: www.cchet.net.
- Moyer VA, ed. Evidence Based Pediatrics and Child Health. London: BMJ, 2000.
- Sackett DL. Levels of evidence and grades of recommendation. Disponible en: http://cebmlr2.ox.ac.uk/docs/levels.html
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993;270:2598-601.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:59-63.
- Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA Jr, Rowe BH. Intravenous  $\beta_2$ -agonists for acute asthma in the emergency department (Cochrane review). En: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
- Travers AH, Rowe BH, Barker S, Jones A, Camargo CA Jr. The effectiveness of IV  $\beta$ -agonists in treating patients with acute asthma in the emergency department: A meta-analysis. *Chest* 2002;122:1200-7.

30. Browne GJ, Trieu L, Van Asperen P. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous salbutamol and nebulized ipratropium bromide in early management of severe acute asthma in children presenting to an emergency department. *Crit Care Med* 2002;30:448-53.
31. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomized trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997;349:301-5.
32. Browne GJ, Lam LT. Single-dose intravenous salbutamol bolus for managing children with acute severe asthma in the emergency department: Reanalysis of data. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:117-23.
33. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and  $\beta_2$ -agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
34. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1329-34.
35. Benito Fernández J, Mintegui Raso S, Sánchez Echániz J, Vázquez Ronco MA, Pijoán Zubizarreta JI. Eficacia de la administración precoz de bromuro de ipratropio nebulizado en niños con crisis asmática. *An Esp Pediatr* 2000;53:217-22.
36. Craven D, Kerckmar CM, Myers TR, O'Riordan MA, Golonka G, Moore S. Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr* 2001;138:51-8.
37. Rosello JC, Pla. Sulfato de magnesio en la crisis de asma. *Prensa Med Argent* 1936;23:1677-80.
38. Gourgoulianis KI, Chatziparasis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *J Aerosol Med* 2001;14:301-7.
39. Cairns CB, Kraft M. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. *Acad Emerg Med* 1996;3:1093-7.
40. Zervas E, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Georgatou N, Loukides S. Reduced intracellular Mg concentrations in patients with acute asthma. *Chest* 2003;123:113-8.
41. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, Oxford: Update Software, 2000.
42. Pabon H, Monem G, Kissoon N. Safety and efficacy of magnesium sulfate infusion in children with status asthmaticus. *Pediatr Emerg Care* 1994;10:200-3.
43. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: Results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996;129:809-14.
44. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:979-83.
45. Monem GF, Kissoon N, De Nicola L. Use of magnesium sulfate in asthma in childhood. *Pediatr Ann* 1996;25:136,139-44.
46. Gurkan F, Haspolat K, Bosnak M, Dikici B, Derman O, Ece A. Intravenous magnesium sulphate in the management of moderate to severe acute asthmatic children nonresponding conventional therapy. *Eur J Emerg Med* 1999;6:201-5.
47. Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: A clinical trial. *Eur Respir J* 1998;12:341-4.
48. Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: A meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine* 2000;36:191-7.
49. Silverman RA, Osborn H, Runge J, Gallagher EJ, Chiang W, Feldman J, et al. Acute Asthma/Magnesium Study Group. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: A multicenter randomized controlled trial. *Chest* 2002;122:489-97.
50. Porter RS, Nester, Bratiman LE, Geary U, Dalsey WC. Intravenous magnesium is ineffective in adult asthma, a randomized trial. *Eur J Emerg Med* 2001;8:9-15.
51. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. Efficacy of magnesium sulfate in acute adult asthma: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med* 2000;18:216-21.
52. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to  $\beta_2$ -agonists in adults with acute asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
53. Mitra A, Bassler D, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over 2 years using inhaled bronchodilators (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software, 2002.
54. Yung M, South M. Randomized controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998;79:405-10.
55. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001;119:1480-8.
56. Martinón-Torres F. Otros modos de terapia respiratoria: Heliox. En: Ruza Tarrío F, editor. *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Madrid: Norma-Capitel, 2002; p. 677-82.
57. Martinón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martinón Sánchez JM. Heliox: Perspectivas de aplicación en pediatría *An Esp Pediatr* 1999;128(Supl):42-6.
58. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest* 1990;98:693-8.
59. Levy BD, Kitch B, Fanta CH. Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Int Care Med* 1998;24:105-17.
60. Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest* 1995;107:757-70.
61. Schaeffer EM, Pohlman A, Morgan S, Hall JB. Oxygenation in status asthmaticus improves during ventilation with helium-oxygen. *Crit Care Med* 1999;27:2666-70.
62. Shiue ST, Gluck EH. The use of helium-oxygen mixtures in the support of patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *J Asthma* 1989;26:177-80.
63. Manthous CA, Hall JB, Caputo MA, Walter J, Klocksieben JM, Schmidt GA, et al. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:310-4.
64. Kass JE, Terregino CA. The effect of heliox in acute severe asthma. A randomized controlled trial. *Chest* 1999;116:296-300.
65. Dorfman TA, Shipley ER, Burton JH, Jones P, Mette SA. Inhaled heliox does not benefit ED patients with moderate to severe asthma. *Am J Emerg Med* 2000;18:495-7.
66. Verbeek PR, Chopra A. Heliox does not improve FEV<sub>1</sub> in acute asthma patients. *J Emerg Med* 1998;16:545-8.
67. Rodrigo G, Rodrigo C, Pollack C, Rowe B. Helium-oxygen mixture for nonintubated acute asthma patients (Cochrane Review): En: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software, 2002.
68. James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:242-6.
69. Mildon A, Leroux M, Hutcheon M, Zamel N. The site of airways obstruction in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:409-14.

70. Prefaut C, Lloret MC, Tronc JF, Michel FB, Chardon G. Density dependence of the maximal expiratory flow volume curves in normal and asthmatic children. *Scand J Respir Dis* 1979; 60:109-18.
71. Greenough A, Loftus BG, Pool J, Price JF. Abnormalities of lung mechanics in young asthmatic children. *Thorax* 1987;42:500-5.
72. Kudukis TM, Manthous CA, Schmidt GA, Hall JB, Wylam ME. Inhaled helium-oxygen revisited: Effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr* 1997;130:217-24.
73. Carter ER, Webb CR, Moffitt DR. Evaluation of heliox in children hospitalized with acute severe asthma. A randomized crossover trial. *Chest* 1996;109:1256-61.
74. Habib DM, Garner SS, Brandeburg S. Effect of helium-oxygen on delivery of albuterol in a pediatric, volume-cycled, ventilated lujng model. *Pharmacotherapy* 1999;19:143-9.
75. Anderson M, Svartengren M, Bylin G, Philipson K, Camner P. Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:524-8.
76. Kress JP, Noth I, Gehlbach BK, Barman N, Pohlman AS, Miller A, et al. The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1317-21.
77. Bag R, Bandi V, Fromm RE Jr, Guntupalli KK. The effect of heliox-driven bronchodilator aerosol therapy on pulmonary function tests in patients with asthma. *J Asthma* 2002;39:659-65.
78. Rose JS, Panacek EA, Miller P. Prospective randomized trial of heliox-driven continuous nebulizers in the treatment of asthma in the emergency department. *J Emerg Med* 2002;22:133-7.
79. Henderson SO, Acharya P, Kilagbhan T, Pérez J, Korn CS, Chan LS. Use of heliox-driven nebulizer therapy in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1999;33:141-6.
80. Martín-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martín-Sánchez JM. Heliox questions. *Pediatrics* 2003;111:441-3.
81. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: Systematic review of current evidence. *BMJ* 2002;324:1545.1.
82. Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. En: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software, 2002.
83. Currie GP, Lipworth BJ. Bronchoprotective effects of leukotriene receptor antagonists in asthma: A meta-analysis. *Chest* 2002;122:146-50.
84. Kuitert LM, Barnes NC. Leukotriene receptor antagonists: Useful in acute asthma? *Thorax* 2000;55:255-6.
85. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss RF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6-14 year-old children: A randomized, double-blind trial. *JAMA* 1998;279:1181-6.
86. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB, et al. Montelukast, a once daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. A multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
87. Dockhorn RJ, Baumgartner RA, Leff JA, Noonan M, Vandormael K, Stricker W, et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: A double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax* 2000;55:260-5.
88. Camargo CA Jr, Smithline HA, Malice MP, Green SA, Reiss TF. A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:528-33.
89. Novembre E, Frongia G, Lombardi E, Resti M, Zammarchi E, Vierucci A. The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(6 Pt 1):906-9.
90. Mochizuki H, Shimizu T, Morikawa A, Kuroume T. Inhaled diuretics attenuate acid-induced cough in children with asthma. *Chest* 1995;107:413-7.
91. Novembre E, Frongia G, Lombardi E, Veneruso G, Vierucci A. The preventive effect of nedocromil or furosemide alone or in combination on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(2 Pt 1):201-6.
92. Larramendi CH, Chiner E, Calpe JL, Puigcerver MT. Comparative study of inhaled amiloride and inhaled furosemide in exercise-induced asthma. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 1997; 25:85-90.
93. Munyard P, Chung KF, Bush A. Inhaled frusemide and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Thorax* 1995;50:677-9.
94. Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, Rottoli L, Sestini P. Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. *N Engl J Med* 1989;321:1069-73.
95. Sierra-Johnson J. Inhaled furosemide: A whole new mechanism of action. *Med Hypotheses* 2002;58:529-30.
96. Hinckley JB. Inhaled furosemide in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Acad Emerg Med* 2000;7:1167.
97. Rodríguez Vázquez JC, Pino Alfonso PP, Gassiot Nuno C, Páez Prats I. Usefulness of inhaled furosemide in a bronchial asthma attack. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:290-3.
98. Tanigaki T, Kondo T, Hayashi Y, Katoh H, Kamio K, Urano T, et al. Rapid response to inhaled frusemide in severe acute asthma with hypercapnia. *Respiration* 1997;64:108-10.
99. Karpel JP, Dworkin F, Hager D, Feliciano S, Shapiro D, Posner L, et al. Inhaled furosemide is not effective in acute asthma. *Chest* 1994;10:1396-400.
100. Pendino JC, Nannini LJ, Chapman KR, Slutsky A, Molino NA. Effect of inhaled furosemide in acute asthma. *J Asthma* 1998; 35:89-93.
101. Ono Y, Kondo T, Tanigaki T, Ohta Y. Furosemide given by inhalation ameliorates acute exacerbation of asthma. *J Asthma* 1997;34:283-9.
102. Matsumoto T, Muraoka N, Ogawa M, Matsui M, Tajima S, Miike T. Inhaled furosemide is not effective in severe asthma in children. *Allergology International* 2000;49:105-9.
103. González-Sánchez R, Trujillo-Hernández B, Huerta M, Vásquez C, Trujillo X. Furosemide plus albuterol compared with albuterol alone in children with acute asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:181-4.
104. Sherman MS, Lazar EJ, Eichacker P. A bronchodilator action of glucagon. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(5 Pt 1):908-11.
105. Melanson SE, Bonfante G, Heller MB. Nebulized glucagon in the treatment of bronchospasm in asthmatic patients. *Am J Emerg Med* 1998;16:272-5.
106. Wilber ST, Wilson JE, Blanda M, Gerson LW, Meerbaum SO, Janas G. The bronchodilator effect of intravenous glucagon in asthma exacerbation: A randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000;36:427-31.
107. Millman M, Millman FM, Goldstein IM, Mercandetti AJ. Use of acetylcysteine in bronchial asthma-another look. *Ann Allergy* 1985;54:294-6.
108. Millman M, Goodman AH, Goldstein IM, Millman FM, Van Campen SS. Status Asthmaticus: Use of acetylcysteine during bronchoscopy and lavage to remove mucous plugs. *Ann Allergy* 1983;50:85-93.

109. Shridharani M, Maxson TR. Pulmonary lavage in a patient in status asthmaticus receiving mechanical ventilation: A case report. *Ann Allergy* 1982;49:156-8.
110. Lang DM, Simon RA, Mathison DA, Timms RM, Stevenson DD. Safety and possible efficacy of fiberoptic bronchoscopy with lavage in the management of refractory asthma with mucous impaction. *Ann Allergy* 1991;67:324-30.
111. Henke CA, Hertz M, Gustafson P. Combined bronchoscopy and mucolytic therapy for patients with severe refractory status asthmaticus on mechanical ventilation: A case report and review of the literature. *Crit Care Med* 1994;22:1880-3.
112. Puterman AS, Weinberg EG. rhDNase in acute asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:316-7.
113. Grealley P. Human recombinant DNase for mucus plugging in status asthmaticus. *Lancet* 1995;346:1423-4.
114. Durward A, Forte V, Shemie SD. Resolution of mucus plugging and atelectasis after intratracheal rhDNase therapy in a mechanically ventilated child with refractory status asthmaticus. *Crit Care Med* 2000;28:560-2.
115. Patel A, Harrison E, Durward A, Murdoch IA. Intratracheal recombinant human deoxyribonuclease in acute life-threatening asthma refractory to conventional treatment. *Br J Anaesth* 2000;84:505-7.
116. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4):CD001002.
117. Asher MI, Douglas C, Airy M, Andrews D, Trenholme A. Effects of chest physical therapy on lung function in children recovering from acute severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:146-51.
118. Graham V, Lasserson T, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 1*. Oxford: Update Software, 2003.
119. Nehama J, Pass R, Bechtler-Karsch A, Steinberg C, Notterman DA. Continuous ketamine infusion for the treatment of refractory asthma in a mechanically ventilated infant: Case report and review of the pediatric literature. *Pediatr Emerg Care* 1996;12:294-7.
120. Youssef-Ahmed MZ, Silver P, Nimkoff L, Sagy M. Continuous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with refractory bronchospasm. *Intens Care Med* 1996;22:972-6.
121. Lau TT, Zed PJ. Does ketamine have a role in managing severe exacerbation of asthma in adults? *Pharmacotherapy* 2001;21:1100-6.
122. Hemming A, MacKenzie I, Finfer S. Response to ketamine in status asthmaticus resistant to maximal medical treatment. *Thorax* 1994;49:90-1.
123. Sarma VJ. Use of ketamine in acute severe asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:106-7.
124. Turnpenny PD, Nash SF. Ketamine in severe acute asthma. *Arch Emerg Med* 1991;8:291-2.
125. Robinson PN. Ketamine in acute asthma. *Lancet* 1985;1:574.
126. Strube PJ, Hallam PL. Ketamine by continuous infusion in status asthmaticus. *Anaesthesia* 1986;41:1017-9.
127. Howton JC, Rose J, Duffy S, Zoltanski T, Levitt MA. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ketamine in acute asthma. *Ann Emerg Med* 1996;27:170-5.
128. Petrillo TM, Fortenberry JD, Linzer JF, Simon HK. Emergency department use of ketamine in pediatric status asthmaticus. *J Asthma* 2001;38:657-64.
129. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of non-invasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339:429-35.
130. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
131. Pons M, Cambra FJ. Ventilación no invasiva en pediatría. En: Modesto i Alapont V, editor. *Ventilación artificial en el niño críticamente enfermo*. Madrid: Edika Med, 2002; p. 59-63.
132. Keenan SP, Brake D. An evidence-based approach to noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Clin* 1998;14:359-72.
133. Clark DR, Lahren KM. Noninvasive positive pressure ventilation. *South Med J* 1997;90:72-4.
134. Rabatin JT, Gay PC. Noninvasive ventilation. *Mayo Clin Proc* 1999;74:817-20.
135. Marik PE, Varon J, Fromm R Jr. The management of acute severe asthma. *J Emerg Med* 2002;23:257-68.
136. Peigang Y, Marini JJ. Ventilation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:70-6.
137. Smyth RJ. Ventilatory care in status asthmaticus. *Can Respir J* 1998;5:485-90.
138. McFadden ER. Observations on asthma mortality. *Ann Intern Med* 1997;142-147.
139. Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G. Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:607-15.
140. Zimmerman JL, Dellinger RP, Shah AN, Taylor RW. Endotracheal intubation and mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care Med* 1993;21:1727-30.
141. Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, Afessa B, Wears RL. Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: Can Bayesian statistical analysis explain the results? *Acad Emerg Med* 2001;8:1128-35.
142. Afessa B, Morales I, Cury JD. Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. *Chest* 2001;120:1616-21.
143. Fernández MM, Villagra A, Blanch L, Fernández R. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intens Care Med* 2001;27:486-92.
144. Mansel JK, Stogner SW, Norman JR. Face-mask CPAP and sodium bicarbonate infusion in acute, severe asthma and metabolic acidosis. *Chest* 1989;96:943-4.
145. Shivaram U, Miro AM, Cash ME, Finch PJ, Heurich AE, Kamholz SL. Cardiopulmonary responses to continuous positive airway pressure in acute asthma. *J Crit Care* 1993;8:87-92.
146. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;109:179-93.
147. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996;110:767-74.
148. Meduri GU. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Clin Chest Med* 1996;17:513-53.
149. Patrick W, Webster K, Ludwig L, Roberts D, Wiebe P, Younes M. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1005-11.
150. Gehlbach B, Kress JP, Kahn J, DeRuiter C, Pohlman A, Hall J. Correlates of prolonged hospitalization in inner-city ICU patients receiving noninvasive and invasive positive pressure ventilation for status asthmaticus. *Chest* 2002;122:1709-14.
151. Sabato K. Mechanical ventilation for children with status asthmaticus. *Respir Care Clin North Am* 2000;6:171-88.

152. Chatmongkolchart S, Schettino GP, Dillman C, Kacmarek RM, Hess DR. *In vitro* evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: Effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med* 2002;30:2515-9.
153. Pollack CV, Fleisch KB, Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 1995;26:552-557.
154. Parkes SN, Bersten AD. Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax* 1997;52:2:171-5.
155. Fisher MM, Whaley AP, Pye RR. External chest compression in the management of acute severe asthma—a technique in search of evidence. *Prehospital Disaster Med* 2001;16:124-7.
156. Rosario NA, Riedi CA, Farias L. Lidocaine nebulization for treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:245-6.
157. Decco ML, Neeno TA, Hunt LW, O'Connell EJ, Yunginger JW, Sachs MI. Nebulized lidocaine in the treatment of severe asthma in children: A pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:29-32.
158. Takishima T, Mue S, Tamura G, Ishihara T, Watanabe K. The bronchodilating effect of acupuncture in patients with acute asthma. *Ann Allergy* 1982;48:44-9.
159. Berger D, Nolte D. Acupuncture in bronchial asthma: Bodyplethysmographic measurements of acute bronchospasmodic effects. *Comp Med East West* 1977;5:265-9.
160. Sovijarvi AR, Poppius H. Acute bronchodilating effect of transcutaneous nerve stimulation in asthma. A peripheral reflex or psychogenic response. *Scand J Respir Dis* 1977;58:164-9.
161. Joshi YM. Acupuncture in bronchial asthma. *J Assoc Physicians India* 1992;40:327-31.
162. Linde K, Jobst K, Panton J. Acupuncture for chronic asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
163. Hirota K, Yoshioka H, Kabara S, Kudo T, Ishihara H, Matsuki A. A comparison of the relaxant effects of olprinone and aminophylline on methacholine-induced bronchoconstriction in dogs. *Anesth Analg* 2001;93:230-3.
164. Hirota K, Kabara S, Hashimoto H, Ishihara H, Matsuki A. Use of olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, in an asthmatic patient. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:510-2.
165. Myou S, Fujimura M, Kurashima K, Tachibana H, Hirose T, Nakao S. Effect of aerosolized administration of KF19514, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation induced by antigen inhalation in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy* 2000;30:713-8.
166. Myou S, Fujimura M, Kamio Y, Ishiura Y, Tachibana H, Hirose T, et al. Bronchodilator effect of inhaled olprinone, a phosphodiesterase 3 inhibitor, in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:817-20.
167. Santing RE, De Boer J, Rohof A, Van der Zee NM, Zaagsma J. Bronchodilatory and anti-inflammatory properties of inhaled selective phosphodiesterase inhibitors in a guinea pig model of allergic asthma. *Eur J Pharmacol* 2001;429:335-44.
168. Rishani R, El-Khatib M, Mroueh S. Treatment of severe status asthmaticus with nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:451-3.
169. Jones A, Rowe B, Peters J, Camargo C, Hammarquist C. Inhaled beta-agonists for asthma in mechanically ventilated patients (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
170. Mutlu GM, Factor P, Schwartz DE, Sznajder JI. Severe status asthmaticus: Management with permissive hypercapnia and inhalation anesthesia. *Crit Care Med* 2002;30:477-80.
171. Martín-Torres F, Pérez Gil J, Ginesta V, Martín Sánchez JM, Álvarez J. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria: pasado, presente y futuro. *Act Anest Reanim* 2001;11:136-49.
172. Duval EL, Van Vught AJ. Status asthmaticus treated by high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:350-3.
173. Tobías JD, Garrett JS. Therapeutic options for severe, refractory status asthmaticus: Inhalational anaesthetic agents, extracorporeal membrane oxygenation and helium/oxygen ventilation. *Paediatr Anaesth* 1997;7:47-57.