

Ghiduri de management al crizei severe de astm bronsic

Leonard Azamfirei, Sanda Maria Copotoiu, Ruxandra Copotoiu,
Judit Kovacs, Janos Szederjesi, Ioana Ghitescu*

9

În SUA există anual peste 470 000 de internări ale bolnavilor astmatici, cu peste 5000 de decese. Rata mortalității a crescut în ultima decadă cu până la 42%. Din aceste motive, managementul stării de rău astmatic este încă o provocare pentru medicul intensivist.

Fiziopatologie

Principalele caracteristici morfopatologice întâlnite în astmul bronsic sunt: edemul peretelui bronsic, hipertrofia glandelor mucoase, obstrucția căilor aeriene mici și mijlocii cu dopuri mucoase și contractia musculaturii netede cu apariția bronhoconstricției.

Elementul fiziopatologic de bază în astm este reducerea diametrului căilor aeriene. Apare astfel o distribuție anormală atât a ventilației, cât și a perfuziei sanguine pulmonare, cu raporturi ventilație/perfuzie (V/Q) modificate și alterări ale gazelor sanguine arteriale. Există atât zone cu raport scăzut ventilație/perfuzie, cât și zone de distensie alveolară cu scăderea perfuziei capilare și raport crescut ventilație/perfuzie, adică o creștere a ventilației spațiului mort. Presiunea transpulmonară poate crește, de la valoarea normală de 5-7 cm H₂O la 50 cm H₂O. Rezultatul net este o creștere a rezistenței căilor aeriene, o fază expiratorie activă, hiperinflația plămânilor și a toracelui, auto-PEEP-ul, toate acestea determinând o creștere dramatică a travaliului respirator.

* Disciplina A.T.I., Universitatea de Medicină și Farmacie Targu-Mures. Autor corespondent: Conf.dr. Leonard Azamfirei, Clinica ATI, str. Gh. Marinescu 38, Tg. Mures
e-mail: lazamfirei@clicknet.ro

Hiperinflatia dinamica

Scaderea fluxului expirator determina un expir incomplet care va avea drept consecinta hiperinflatia pulmonara. Aceasta la randul ei determina cresterea diametrului cailor aeriene si a reculului elastic, urmate de cresterea fluxului expirator. Se produce astfel un nou echilibru la un volum pulmonar end-expirator crescut.

Hiperinflatia dinamica are o serie de consecinte, si anume: creste efortul inspirator, este afectata mecanica musculaturii inspiratorii, creste elasticitatea si deci scade complianta pulmonara. De asemenea, scade fluxul sanguin diafragmatic, apare riscul de barotrauma, scade intoarcerea venoasa si creste presiunea arteriala pulmonara.

Fiziopatologia pulsului paradoxal

Cresterea presiunii pulmonare inspiratorii negative va avea drept urmare cresterea umplerii ventriculare drepte, cu deplasarea septului interventricular si scaderea umplerii ventriculului stang. Apare de asemenea si cresterea postsarcinii ventriculului stang. Astfel, in timpul inspiratiei se produce o scadere a volumului bataie al ventriculului stang. O valoare a pulsului paradoxal de peste 10 mmHg induce o scadere a volumului expirator maxim intr-o secunda (FEV1) sub 1 L/min (valoarea normala a FEV1 este de 2,5 – 4,2 L/min).

Factori de risc pentru deces

Potrivit ghidului NIH (National Institute of Health), pentru diagnosticul si managementul astmului bronsic sunt considerati factori de risc pentru deces (1):

- prezenta in antecedentele pacientului de exacerbari severe bruste, intubatie pentru astm, internari in unitatile de terapie intensiva;
- prezenta in antecedentele recente ale pacientului a mai mult de doua spitalizari in ultimul an, mai mult de trei prezentari in unitatile de primiri urgente in ultimul an sau prezenta in unitatea de primiri urgente in ultima luna;
- istoricul medicatiei: utilizarea a mai mult de doua flacoane presurizate de aerosoli standardizati (MDI) per luna sau utilizarea de steroizi orali

Indicatori de severitate

- Fizici: vorbire monosilabica, utilizarea muschilor accesorii, puls paradoxal peste 10 mm Hg, diaforeza, tahipnee peste 35/min.
- Masuratori spirometrice ale obstructiei: FEV1 sub 1 L/min sau sub 40% fata de valoarea anterioara, debit expirator de varf (PEFR) sub 120 L/min

sau sub 40% fata de valoarea anterioara.

- Gaze sanguine arteriale: hipoxemie, normo sau hipercapnie, lactat crescut.

Indicatii pentru internarea in Unitatile de Terapie Intensiva

- Tratament in Unitatea de primiri urgente de peste o ora, fara obtinerea unei ameliorari
- Aparitia deteriorarii starii generale sub tratamentul administrat in UPU.

Indicatii pentru ventilatia mecanica

- Alterarea statusului neurologic
- Prezenta semnelor de epuizare fizica: scaderea ratei respiratorii, respiratie abdominala paradoxala, pozitie culcata, incapacitatea de a vorbi, absenta wheezing-ului (silent chest), disparitia pulsului paradoxal
- Date de laborator: acidoza latica progresiva
- Cresterea PaCO_2 poate sa nu reprezinta intotdeauna, in sine, un criteriu pentru intubatie (2), dar reprezinta insa un semn de rau augur. Evaluarea repetata a pacientului are o importanta deosebita!

11

Diagnosticul diferential al astmului bronsic

Nu orice wheezing prezent ascultatoric inseamna si astm bronsic. Wheezing-ul si sindromul obstructiv pot caracteriza, de asemenea, si insuficienta cardiaca congestiva, obstructia cailor aeriene superioare, aspirarea de corp strain, embolism pulmonar, sindrom de aspiratie, pneumotorax.

Mijloace de tratament

1. Oxigenoterapia

Administrarea de oxigen este primul gest terapeutic in scopul cresterii saturatiei la peste 90% (95% la copii, gravide, coronarieni). De obicei, este satisfacatoare mentinerea unui FiO_2 sub 40%. Oxigenoterapia reduce HPV si imbunatateste aportul de oxigen la musculatura respiratorie.

2. β_2 Agonistii

Pentru cuparea crizei de astm, principala medicatie o reprezinta β_2 agonistii cu durata scurta de actiune. Medicamentul preferat initial este Salbutamolul sub forma de aerosoli: trei doze de 2,5-5 mg nebulizate (sau 400 μg administrate prin MDI) la interval de 20 min, timp de o ora. O eficienta similara nebulizarii o au si MDI cu spacer (3). Nebulizarea continua (in doza de 5-10 mg/ora) ar putea avea o eficienta superioara (4,5). In cazul pacientilor

intubati doar 3% din cantitatea totala de drog nebulizat ajunge in plamani, fata de 11% in cazul pacientilor neintubati.

Se poate administra, de asemenea, adrenalina sistemic, subcutan in doza de 0,3 mg repetat la 20 minute in prima ora. Adrenalina este contraindicata la gravide, insa poate fi utilizata in siguranta la pacientii varstnici (6). Administrarea traheala a agonistului a fost de asemenea descrisa.

3. Corticosteroizii

Corticosteroizii au efect antiinflamator, inhiba efectul de *down regulation* al receptorilor adrenergici si reduc permeabilitatea capilara. Deoarece efectele Solumedrolului apar la 1-2 ore dupa administrare (7), este necesara administrarea precoce a corticosteroizilor. O serie de lucrari sustin efectele benefice ale steroizilor inhalatori in criza astmatica severa, datorita instalarii rapide a efectelor sale (probabil vasoconstrictie). Se utilizeaza doze de 150 – 200 mg Prednison/zi, doze care dupa 48 ore se reduc pana la 60 – 80 mg/zi, apoi treptat pana la valoarea bazala. Exista insa dovezi recente care sustin aceeasi eficienta si in cazul utilizarii unor doze reduse de Prednison de 80 mg/zi (8).

4. Anticolinergicele

In asociere cu β_2 agonistii, anticolinergicele imbunatatesc FEV1 si PEFr cu 10% si pot astfel reduce rata de spitalizare(9). In cazul ipratropium bromid, efectele sale apar dupa 20 minute de la administrare, cu un varf de actiune dupa 60 – 120 minute. Exista o oarecare variabilitate in ceea ce priveste dozele de anticolinergic utilizate. Prin nebulizare Bromura de Ipratropiu se poate administra in doza de 0,5 mg la 1 ora, repetat de 3 ori. Se pare ca anticolinergicele au o eficienta mai crescuta la copii.

Ca si terapie adjuvanta, efecte benefice se pot obtine la pacientii astmatici in urma hidratarii, a reechilibrarii hidroelectrolitice (corectarea in special a hipokalemiei si antibioterapia).

5. Controlul infectiilor

Infectiile respiratorii, in special cele virale, pot provoca exacerbarea acuta a astmului. La pacientii astmatici este frecvent intalnita leucocitoza cu deviatie la stanga, insa aceasta este pusa pe seama stresului, al steroizilor si al β agonistilor. De asemenea, la acesti pacienti poate fi prezenta o sputa purulenta cu un continut bogat insa in eozinofile si nu in neutrofile, iar infiltratele pulmonare vizibile radiologic semnifica de obicei regiuni atelectatice. Asadar, in absenta febrei si a neutrofilelor in sputa, antibioterapia de rutina nu prezinta nici un beneficiu.

6. Terapii experimentale

β_2 agonisti intravenosi

Administrarea intravenoasa a β_2 agonistilor ar reprezenta calea rationala de acces al drogului la nivelul cailor aeriene situate distal de obstructie. Au fost publicate insa mai multe articole potrivit carora nu exista nici un beneficiu pentru administrarea intravenoasa a β_2 agonistilor fata de metoda inhalatorie (10). Ramane insa intrebarea daca exista posibilitatea obtinerii unui beneficiu terapeutic prin suplimentarea terapiei inhalatorii maximele cu administrarea intravenoasa de β_2 agonisti.

Administrarea intravenoasa a β_2 agonistilor este insa insotita de aparitia unor efecte secundare demne de luat in seama cum ar fi: hipokalemie, hiperglicemie, acidoza lactica, tahicardie, ischemie miocardica.

Dozele de β_2 agonisti pentru administrarea intravenoasa sunt controversate. Astfel se poate administra, datorita timpului de injumatatire lung (2 – 5 ore), o doza de incarcare de 200 $\mu\text{g/kg}$ timp de 10 minute, urmata apoi de o doza de intretinere de 0,5-4 $\mu\text{g/kg/min}$.

Metilxantinele

Efectele benefice atribuite metilxantinelor precum bronhodilatatia, proprietatile antiinflamatorii, imbunatatirea functiei diafragmatice nu au putut fi demonstrate in trialuri clinice si sunt umbrite de riscul mare de aparitie al efectelor secundare (11). Macrolidele si chinolonele cresc concentratia plasmatica a metilxantinelor. NIH nu recomanda utilizarea metilxantinelor ca terapie de urgenta.

Agentii modifcatori de leucotriene (LMA)

Leucotrienele, derivati de acid arahidonic sunt mediatori importanti ai raspunsului inflamator din astm. LMA sunt fie inhibitori de 5-lipooxigenaza, fie blocanti de receptori de leucotriene. Pana in prezent au existat putine raportari cu privire la utilizarea LMA in criza astmatica severa, cu obtinerea de rezultate favorabile si reducerea ratei de spitalizare (12).

Magneziul

Efectele terapeutice ale magneziului constau in bronhodilatatie si stabilizarea mastocitelor cu minime efecte adverse. O meta-analiza a 7 trialuri clinice randomizate a pus in evidenta scaderea ratei de spitalizare, si o crestere medie de 50 L/min a PEFR dupa administrarea de magneziu (13). Dozele recomandate sunt de 2 g in perfuzie continua timp de 20 min.

Heliul

Heliul este un gaz inert, netoxic, cu cea mai mica greutate specifica dupa hidrogen, insa cu proprietati de ardere si astfel devine inutil in clinica. Pot fi totusi utilizate amestecuri de heliu – oxigen, in concentratie de 60 – 80% heliu. Cu cat concentratia de heliu este mai mare cu atat densitatea amestecului este mai mica. Astfel, acest amestec de heliu – oxigen are o densitate mai mica fata de cea a aerului, facilitand fluxul de gaze in arborele traheobronsic, atat in caile de calibru mare, cu rezistenta scazuta si flux turbulent, cat si in zonele de bronhoconstrictie cu flux limitat. Datorita densitatii sale reduse, acest amestec creste ventilatia alveolara, ameliorand raportul V/Q si imbunatatind oxigenarea. Eficienta sa a fost demonstrata atat la pacientii intubati cat si la pacientii neintubati prin reducerea PaCO_2 , cresterea PEFR, scaderea PIP (14).

Ketamina

Efectele benefice ale ketaminei pentru pacientul astmatic cum ar fi efectul direct bronhodilatator, simpatomimetic indirect sunt umbrite de capacitatea sa de a produce hipersecretie bronsica. Doze mici (0,5 mg/kg/ora) administrate la pacientii nonventilati nu amelioreaza functia pulmonara, insa doze mai mari (1,5 – 2,5 mg/kg/ora) la pacientii intubati pot fi benefice. Efectul advers cel mai important al acestui anestezic disociativ este disforia.

Anestezice volatile

Anestezicele volatile detin, in general proprietati bronhodilatatorii potente, iar dintre acestea agentul preferat la bolnavul astmatic este isofluranul. In cazul utilizarii de anestezice volatile, o ameliorare semnificativa poate apare de obicei la o ora de la instituirea terapiei, iar durata tratamentului poate fi de 12-24 ore.

A existat insa si o prezentare de caz potrivit careia unui copil neintubat i s-au administrat cu succes doze subanestezice de halotan (15).

Utilizarea anestezicelor volatile in tratamentul starii de rau astmatic implica o serie de probleme deosebite. Astfel, este necesara monitorizarea capacitatii de concentrare a urinei dupa 48 ore de tratament, datorita nefrotoxicitatii compusului fluorid. Astfel de probleme pot apare in cazul utilizarii oricarui agent inhalator. Halotanul poate induce in special la pacientul astmatic aritmii, depresie miocardica si hepatita. In cazul utilizarii isofluranului a fost raportata aparitia sindromului de abstinenta la peste 70 MAC/ora.

In vederea administrarii anestezicelor volatile este necesara detinerea unui ventilator cu vaporizor si a unui sistem de scavenging. Este necesara, de asemenea monitorizarea concentratiei end tidal CO_2 .

Oxidul nitric

Oxidul nitric este un neurotransmitator al neuronilor NANC cu efecte inhibitorii asupra inervatiei bronsice parasimpatice. In astmul bronsic exista, de obicei nivele crescute de oxid nitric, probabil consecinta a inflamatiei.

La pacientii astmatici, oxidului nitric ii sunt atribuite urmatoarele efecte: bronhodilatatie usoara, ameliorarea raportului V/Q, reducerea hipertensiunii pulmonare.

Un studiu efectuat pe un lot mic de copii, a caror valoare medie a PaCO_2 a fost de 154 mmHg, si la care le-a fost administrat oxid nitric in doze de pana la 40 ppm. A aratat un raspuns la tratament (scadere cu peste 20% a valorii PaCO_2) (16).

Tab.1. Posibilitati terapeutice in astmul bronsic

Medicament	Tratament de fond	Tratamentul crizei	Starea de rau astmatic
Beta 2-mimetice	Tratament de baza	Prima alegere	Inhalator
Teofilina	In completare la formele severe	-	IV
Ipratropium	In completare la formele severe	-	-
Corticoizi	Preventia pe termen lung (toate formele)	-	IV
Stabilizatori ai mastocitelor	Preventia pe termen lung (formele alergice)	-	-
Antagonisti de leucotriene	Adjuvant	-	-
Ketamina, adrenalina, anestezice volatile	-	-	Ultima optiune

Terapii de salvare

Bronhoscopia

La pacientii care au decedat in urma unei crize astmatice, necropsia pulmonara releva de regula, o atelectazie extinsa prin dopuri de mucus in majoritatea ramificatiilor bronsice. Exista insa si un procent scazut de astmatici la care insuficienta respiratorie este rezultatul bronhospasmului indus de cresterea limitarii de flux. Bronhoscopia ar putea fi indicata la pacientii cu atelectazii severe la radiografie. Efectuarea de lavaj cu N-acetilcisteina poate fi o solutie, in acest caz.

Compresia mecanica

Compresia mecanica poate fi utilizata ca masura de ultima linie in hiperinflatia dinamica excesiva. Este necesara deconectarea pacientului de la ventilator.

Oxygenarea membranara extracorporeala (ECMO)

In literatura au existat mai multe cazuri prezentate de utilizare a ECMO (17). In astm utilizarea ECMO are urmatoarele indicatii: barotrauma, acidoza respiratorie, hipotensiune severa. Efectele acestui mod de oxigenare apar rapid: creste presiunea arteriala, creste PaO_2 si scade PaCO_2 . Exista insa o serie de dificultati care impiedica utilizarea mai frecventa a acestui mod de oxigenare: este un tratament extrem de scump necesitand o munca imensa, heparinizare sistemica, produsi de sange, acces vascular invaziv. Permite insa repaus pulmonar.

Tab. 2. Comparatie intre ECMO veno-venoasa vs ECMO veno-arteriala

ECMO veno-venoasa	ECMO veno-arteriala
- scade CO_2 in mod eficient - este posibil abordul pe un singur cateter - nu necesita acces arterial	- mai buna oxigenare (mai putin amestec venos) - ofera suport cardiac - repaus pulmonar total

Ventilatie mecanica

In medie, 1-3% dintre pacientii care se prezinta la urgenta cu status astmaticus necesita intubatie endotraheala si ventilatie mecanica. Uneori insa instituirea ventilatiei mecanice induce o deteriorare clinica rapida.

Intubatie endotraheala

Atunci cand se impune intubatie endotraheala la un pacient cu stare de rau astmatic este necesara utilizarea unei canule cu cel mai larg diametru posibil pentru a permite aspirarea si o mai mica limitare a fluxului. Este necesara, de asemenea, o anestezie profunda pentru diminuarea reflexelor cailor aeriene. Agentii de inductie preferati sunt propofolul sau ketamina. Thiopentalul nu are indicatie de utilizare pentru inductia pacientilor astmatici, deoarece, in dozele uzuale de inductie nu deprima reflexele cailor aeriene. Thiopentalul poate fi administrat in siguranta in perfuzie continua la pacientii astmatici (18).

Ca si adjuvanti, se pot folosi opioide (nu si morfina) si lidocaina (iv 1-1,5 mg/kg administrate cu 2 minute inaintea intubatiei). Pancuronium sau Atracurium sunt curarele preferate a fi utilizate deoarece actioneaza pe re-

ceptorii presinaptici M_2 determinand un feedback negativ asupra eliberarii de acetilcolina.

Principii de ventilatie mecanica

Pericolul principal care poate apare in urma ventilatiei mecanice este hiperinflatia mecanica. Este necesara o evaluare atenta a curbei flux-timp, monitorizarea auto-PEEP (pune probleme auto-PEEP-ul ocult datorita atelectaziei cailor aeriene), monitorizarea volumului end inspirator (VEI) peste FRC, monitorizarea presiunii de platou – limita maxima acceptata fiind de 30 cm H_2O .

Riscul de complicatii creste odata cu cresterea VEI peste 20 ml/kg. VEI poate fi folosit pentru ghidarea ventilatiei (19).

Principalul determinat al hiperinflatiei dinamice este minut volumul si nu timpul expirator (20). Cu toate acestea, utilizarea hipercapniei permissive reduce barotrauma si mortalitatea (21). Se accepta o limita a pH de 7,15 si $PaCO_2$ de 90 mmHg. Daca pH-ul devine mai mic se recomanda utilizarea de solutii tampon.

La pacientii astmatici, fluxul inspirator crescut favorizeaza o distributie mai echilibrata a ventilatiei (22). Curarizarea acestor pacienti permite controlul total al respiratiei reducand hiperinflatia. Ea reduce de asemenea si VO_2 si VCO_2 .

Tab. 3. Parametri de ventilatie la bolnavul astmatic

Parametrii de ventilatie	Valoare setata
Peak flow rate	> 100 L/min
VT	6-8 ml/kg
Frecventa respiratorie	8-10/min
Raportul inspir – expir	< 1:4
Presiunea de platou	< 30 cm apa
PEEP	0 in ventilatia controlata < 85% din auto-PEEP, daca pacientul initiaza
FiO2	de obicei 40% este suficient

Complicatii

Odata aparute, complicatiile sunt responsabile de 40% din mortalitatea la pacientii astmatici.

Barotrauma

Aparitia barotraumei are o prevalenta de 15 – 30% din pacienti. Principa-

lul factor de risc este gradul hiperinflatiei: VELi > 20 ml/kg (23), presiunea de platou < 30 cm apa. Presiune inspiratorie de varf nu este considerata factor de risc (24).

Barotrauma poate apare in diferite grade de severitate: de la emfizem pulmonar interstitial la pneumotrax sub tensiune si embolie gazoasa.

Hipotensiunea

Are o prevalenta de 20-40%. Mecanismul de aparitie al hipotensiunii consta in: "compresia ventriculului drept". Prezenta concomitenta a hipovolemiei si a vasodilatatiei pot constitui factori agravanti. Cea mai severa forma este disociatia electromecanica.

Miopatia de terapie intensiva

A fost descrisa dupa utilizarea tuturor blocantilor jonctiunii neuromusculare precum si in cazul utilizarii de aminosteroizi, chiar cu o frecventa mai mare. Riscul de aparitie al acestei afectiuni creste dupa 24 ore de curarizare. La pacientii astmatici acest risc este chiar mai mare datorita utilizarii de steroizi.

Semne clinice: slabiciune musculara distala si proximala si cresterea CPK (o valoare a CPK peste 200 constituie un semnal de alarma). Recuperarea se poate face in 2-3 saptamani.

Miopatia steroidiana este de obicei proximala si evolueaza cu valori normale ale CPK.

Prognostic

Mortalitatea intraspitaliceasca la pacientii care necesita intubatie este de 10-20%. Dupa externare in urmatoorii 3 ani exista o mortalitate de 15%.

Deficiente frecvente in managementul pacientului astmatic:

- Incapacitatea de a recunoaste gradul de severitate
- Incapacitatea de utilizare a antibiogramelor
- Imposibilitatea de a efectua reevaluari frecvente
- Imposibilitatea de internare a pacientului in unitatea de terapie intensiva
- Utilizarea tardiva sau subdozata a steroizilor
- Ventilatie mecanica in timpul sau dupa stopul respirator
- Educatie inadecvata a pacientului

Tab. 4. Ghid de tratament in starea de rau astmatic (25)

	Masuri terapeutice
Nivelul I	Intreruperea stimulului declansant (ex, stimularea dureroasa) Oxygenoterapie (evitarea IOT, daca este posibil)
Nivelul II	Teofilina IV: initial 200 mg (5 mg/kg) apoi, in caz de esec 0,7 mg/kg/ora Beta-2 mimetice parenteral: Terbutalin 0,5 mg sc. sau fractionat IV
Nivelul III	Corticosteroizi IV: Metilprednisolon initial 250 mg apoi 50 mg/6 ore
Nivelul IV	Ketamina 5 mg/kg sau Adrenalina 1 mg fractionat, IV Anestezice volatile in caz de esec

BIBLIOGRAFIE

1. National Institute of Health Guide - Expert Panel Report 3 (EPR3). Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 2007
2. Mountain RD, Sahn SA. Clinical features and outcome in patients with acute asthma presenting with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:535-9.
3. Cates CJ. Current challenges in asthma. *Br J Gen Pract* 2007; 57:179-80.
4. Shrestha M, Bidadi K, Gourlay S, Hayes J. Continuous vs intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe acute asthma in adults. *Chest*. 1996; 110:42-7.
5. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1842-6.
6. Cydulka R, Davison R, Grammer L, Parker M, Mathews J 4th. The use of epinephrine in the treatment of older adult asthmatics. *Ann Emerg Med* 1988; 17:322-6.
7. Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, Heyl GT, Dow AM, Tenenbaum C, Curry A, Westfal RE. Rapid improvement of peak flow in asthmatic patients treated with parenteral methylprednisolone in the emergency department: A randomized controlled study. *Ann Emerg Med* 1999; 33:487-94.
8. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD001740.
9. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999; 34:8-18.
10. Rowe BH, Travers AH, Holroyd BR, Kelly KD, Bota GW. Nebulized ipratropium bromide in acute pediatric asthma: does it reduce hospital admissions among children presenting to the emergency department? *Ann Emerg Med*. 1999; 34:75-85.
11. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994, 106:1071-6
12. Silverman RA, Flaster E, Enright PL, Simonson SG. FEV1 performance among patients with acute asthma: results from a multicenter clinical trial. *Chest* 2007;131:164-71.
13. Rowe B, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Camargo C. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000; 172:96
14. Sridharan G, Tassaux D, Chevrolet JC. Heliox in acute severe asthma. *Rev Med Suisse* 2007; 3:2849-50, 2852-4.
15. Restrepo RD, Pettignano R, De Meuse P. Halothane, an effective infrequently used drug, in the treatment of pediatric status asthmaticus: a case report. *J Asthma* 2005; 42:649-51.
16. Baptist AP, Khan FI, Wang Y, Ager J. Exhaled nitric oxide measurements in hospitalized children with asthma. *J Asthma* 2008t; 45:670-4.

17. Kukita I, Okamoto K, Sato T, Shibata Y, Taki K, Kurose M, Terasaki H, Kohrogi H, Ando M. Emergency extracorporeal life support for patients with near-fatal status asthmaticus. *Am J Emerg Med* 1997;15:566-9.
18. Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR. Anaesthetic management in asthma *Minerva Anesthesiol.* 2007; 73:357-65.
19. Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:870-4.
20. Tuxen DV, Williams TJ, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G. Use of a measurement of pulmonary hyperinflation to control the level of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1136-42.
21. Oddo M, Feihl F, Schaller MD, Perret C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects. *Intensive Care Med* 2006; 32:501-10.
22. Berend N, Salome CM, King GG. Mechanisms of airway hyperresponsiveness in asthma. *Respirology* 2008; 13:624-31.
23. Burns SM. Ventilating patients with acute severe asthma: what do we really know? *AACN Adv Crit Care* 2006; 17:186-93.
24. Leatherman JW. Mechanical ventilation for severe asthma. *Respir Care* 2007; 52:1460-2.
25. Thiel H, Roewer N. Pharmacologie et thérapeutique en anesthésie. *Medicine-Sciences Flammarion*, Paris 2004.