

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen 13
Volume

Número 3
Number

Septiembre-Diciembre 2004
September-December

Artículo:

Tratamiento de la crisis asmática en niños

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Tratamiento de la crisis asmática en niños

Dr. Rubén Eduardo Vázquez García,* Dr. José G Huerta López,**
Dr. Álvaro Pedroza,*** Dr. Mario Acosta Bastidas****

RESUMEN

La crisis asmática es la emergencia médica más común en niños. Se asocia con una tasa de morbilidad y mortalidad significativa por lo que impone una tremenda carga social mundial. El manejo de la crisis asmática aguda involucra un acercamiento o terapia inicial que incluye β_2 -agonistas y terapia esteroidea, los cuales son la esencia del tratamiento en el departamento de urgencias. La mayoría de los pacientes responderá a este régimen y podrán egresarse de la sala de urgencias. El fracaso para responder al tratamiento inicial hace necesario la admisión hospitalaria y a veces la admisión a la unidad del cuidado intensivo (UCI). El manejo en UCI involucra una terapia farmacológica más agresiva, incluso con terapéuticas no convencionales, en un esfuerzo por evitar la intubación e inicio de ventilación mecánica. Cuando sea necesario y como último recurso, puede darse apoyo ventilatorio mecánico con bastante seguridad y poca morbilidad si se usan estrategias ventilatorias apropiadas. En las últimas dos décadas, la disponibilidad de nuevos fármacos además de mejores equipos de monitorización y ventilación han producido una disminución en la morbilidad y mortalidad en la UCI. Por lo que el objetivo de este artículo de revisión es dar un acercamiento al manejo actual de la crisis asmática aguda.

Palabras clave: Asma, niños, β_2 - agonistas, esteroides, monitorización, ventilación mecánica, sulfato del magnesio, anestésicos inhalados.

ABSTRACT

Asthma is the most common medical emergency in children. It is associated with significant morbidity and mortality rates and poses a tremendous societal burden worldwide. Management of the acute attack involves a stepwise approach that includes β_2 -agonist and steroid therapy, the mainstay of emergency treatment. Most patients will respond to this regime and can be discharged from the emergency department. Failure to respond to treatment necessitates hospital admission and sometimes admission to the intensive care unit (ICU). Management in the ICU involves intensification of pharmacologic therapy, including nonstandard therapies, in an attempt to avoid intubation and ventilation. When needed, mechanical ventilatory support can be rendered fairly safe with little morbidity if the likely cardiorespiratory physiologic derangements are appreciated and if appropriate ventilatory strategies are used. In the past two decades, the availability of newer potent medications and changes in approach to monitoring and ventilatory strategies have resulted in a decrease in ICU morbidity and mortality rates. This article reviews the approach to management of acute severe asthma.

Key words: Asthma, children, β_2 - agonists, steroids, monitoring, mechanical ventilation, magnesium sulfate, inhaled anesthetics.

INTRODUCCIÓN

Al año en Estados Unidos hay aproximadamente 1.8 millones de visitas al Departamento de Urgencias, de los cuales 500,000 se hospitalizan y de éstos 5,500 mueren por cuadros de crisis asmática.

* Residente de cuarto año de Alergia e Inmunología Pediátrica.

** Jefe del Dpto. Alergia, INP.

*** Adscrito Dpto. Alergia, INP.

**** Jefe del Dpto. Urgencias, INP.



En el Instituto Nacional de Pediatría en el Departamento de Urgencias en el año 2003 se atendieron 57 pacientes por mes de crisis asmática, de los cuales el 65% son leves y el 35% son de moderadas a severas.

Los profesionales de salud deben enviar a un paciente al Departamento de Urgencias cuando:

- La crisis es severa.
- La respuesta a los β_2 -agonistas no es inmediata.
- No hay mejoría de 2 a 6 h después de iniciar tratamiento con esteroide oral.
- Hay deterioro progresivo.

Una adecuada evaluación inicial de estos pacientes enfocada en una revisión clínica inicial, inicio temprano del tratamiento, además de una reevaluación y modificación de la terapéutica posterior basada en la respuesta inicial, nos puede dar un desenlace favorable.

El manejo de la crisis asmática se debe llevar a cabo mediante los siguientes pasos:

- Evaluación clínica y estimación de la severidad del asma.
- Inicio de la terapéutica en forma temprana y oportuna.
- Reevaluación y modificación de la terapéutica subsecuente basados en la respuesta inicial.
- Indicaciones de ventilación mecánica.

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ESTIMACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL ASMA

Se debe realizar una historia clínica y exploración física inmediata cuando el paciente llega al Departamento de Urgencias para reconocer en forma oportuna crisis asmáticas que pueden ser tratadas con terapéutica convencional o pacientes con dificultad respiratoria importante, cianosis, imposibilidad para hablar, bloqueos, respiraciones rápidas, tórax silencioso, fatiga respiratoria, agitación extrema, alteración del nivel de conciencia que nos sugieran intubación y el inicio de ventilación mecánica en forma inmediata.

Se debe realizar un interrogatorio detallado enfocado en los aspectos relacionados con el asma, como la forma de inicio y duración de los síntomas, la presencia de síntomas nocturnos recurrentes, resistencia a la broncodilación por β_2 -agonistas, que sugieren que hay progresión de la inflamación en respuesta a desencadenantes alérgicos, infecciones o irritantes.

En ocasiones la ingestión de alimentos con aditivos como sulfitos, la ingestión de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, β -bloqueadores pueden también ser factores importantes como causa de un broncoespasmo severo.

Una historia de eventos pasados de ataques severos (*Cuadro I*), que requirieron intervención médica en for-

ma intensiva, el uso reciente de esteroides sistémicos, o enfermedades intercurrentes son factores de riesgo para la mortalidad por asma, por lo que se requiere un manejo más agresivo en forma temprana.

Se debe realizar un examen físico detallado enfocado en la evaluación del estado respiratorio para que el clínico pueda categorizar la severidad del asma (*Cuadro II*).

La apariencia general del paciente puede proveer un reconocimiento instantáneo de un compromiso respiratorio importante.

Pacientes con crisis asmática severa por lo general mantienen una posición en trípode (sentados hacia delante apoyándose con sus extremidades superiores sobre la cama).

Hablan con frases cortas, están agitados o impacientes, con respiraciones rápidas, e involucro de músculos accesorios, que debe alertar al examinador que el paciente está con una obstrucción de la vía aérea severa.

Los signos vitales como taquicardia, taquipnea y pulso paradójico son otra característica muy importante en los pacientes con crisis asmática, como respuestas compensatorias a la obstrucción de la vía aérea e hipoxia.

La ausencia de estos hallazgos en pacientes disneicos puede sugerir un paro respiratorio inminente.

La auscultación puede revelar sibilancias pero su ausencia no descarta la crisis asmática y por otro lado pueden indicar la presencia de un tórax silencioso que nos sugiere una falla respiratoria inminente.

También el examen físico nos sirve para descubrir complicaciones potenciales en pacientes con crisis asmáticas como neumonías, neumotórax o neumomediastino.

Se debe realizar una exploración física detallada después de cada intervención terapéutica para evaluar la respuesta al tratamiento.

Se deben realizar mediciones objetivas de la ventilación e intercambio de gases, las cuales son utilizadas para incrementar el examen físico inicial y sirven como base para monitorear la respuesta al tratamiento.

Estudios que cuantifican la obstrucción de la vía aérea como la espirometría (FEV1) y la medición del flujo espiratorio pico (PEFR), son especialmente importantes en aquéllos con enfermedad severa y persistente.

Varios pacientes se adaptan a la obstrucción crónica de la vía aérea, y se observan con menor severidad clínica durante las exacerbaciones por lo que la espirometría y la flujometría podrían ayudar a cuantificar el grado de obstrucción de la vía aérea en estos pacientes.

Debido a que no hay valores absolutos de FEV1 o PEFR que predigan la severidad de la hipoxemia se han desarrollado otras medidas cuantitativas como la oximetría de pulso que puede ser usada para esta determinación en pacientes con crisis asmática aguda.

El análisis de gases sanguíneos está indicado en pacientes con un FEV1 por debajo de 1 l, o un PEFR por



debajo de 200 l x min (aproximadamente entre 30 a 40% del valor predicho) debido a que estos pacientes de vez en cuando exhiben una PCO_2 anormal con hipercapnia e hipoxemia.

Se deben tomar estudios de laboratorio iniciales para identificar condiciones o patologías concomitantes que compliquen el tratamiento de la crisis asmática, se debe considerar una biometría hemática en aquellos pacientes que se sospeche una neumonía. Un modesto incremento de los leucocitos puede ser explicado por la crisis asmática que induce una respuesta adrenal de estrés o por el uso reciente de corticosteroides.

También los pacientes que han estado tomando teofilina se deben medir niveles de este fármaco.

Cuadro I. Factores de riesgo de muertes por asma.

- Historias pasadas de exacerbaciones agudas
- Antecedente de intubación por asma
- Antecedente de admisión a UCI por asma
- Dos o más hospitalizaciones por asma en un año
- Tres o más visitas al Dpto. de Urgencias por asma en el año pasado
- Hospitalización o visita a urgencias en el mes pasado
- Uso de más de dos frascos de inhaladores β_2 -agonistas por mes
- Uso actual o reciente de esteroides sistémicos
- Enf. intercurrentes como: cardiovasculares, enf. pulmonares obstructivos
- Enf. psiquiátricas o serios problemas psicosociales
- Bajo nivel socioeconómico y residencia urbana
- Uso de drogas ilícitas
- Sensibilidad a alternaria

From National Heart, Lung and Blood Institute Publication No. 55-4051. Bethesda, MD: National Institutes of Health 1997

Por otro lado se deben analizar los niveles séricos de electrolitos, en pacientes que toman diuréticos o que están recibiendo β_2 -agonistas ya que se ha observado una depleción de potasio, magnesio y calcio en estos pacientes.

La radiografía de tórax no se recomienda de rutina pero debe ser obtenida si el médico sospecha complicaciones como neumotórax, neumomediastino, atelectasias, o insuficiencia cardíaca congestiva.

Un electrocardiograma basal y monitorización cardíaca continua debe ser apropiado para pacientes que experimentan una crisis asmática severa y principalmente para aquellos pacientes de más de 50 años, o con enfermedad pulmonar o cardíaca conocida.

TERAPÉUTICA INICIAL

Se debe iniciar un tratamiento temprano y apropiado basado en una historia apropiada y una rápida exploración física (*Figura 1*).

La evaluación por laboratorio puede ser retardada hasta que el tratamiento se ha iniciado en la mayoría de las circunstancias.

ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO

Se recomienda administrar oxígeno suplementario para la mayoría de los pacientes por cánula nasal o mascarilla, se debe ajustar la fracción inspirada de oxígeno para mantener una saturación de oxígeno mayor de 90% (mayor de 95% en mujeres embarazadas o pacientes con enfermedades cardíacas concomitantes) la saturación de oxígeno se debe monitorizar hasta que haya una respuesta clara al tratamiento con broncodilatador y se pueda mantener una saturación de oxígeno por arriba de 95% al aire ambiente.

Cuadro II. Clasificación de la severidad del asma.

Parámetro	Leve	Moderado	Severo	Paro respiratorio
Pausa al respirar	Al caminar	Al hablar	En reposo	
Posición	Acostado	Sentado	Erguido	
Habla en	Oraciones	Frases	Palabras	
Conciencia	Normal	Ansioso	Muy agitado	Somnoliento
Frecuencia respiratoria	Normal a $\uparrow$ 30%	$\uparrow$ 30-50%	$\uparrow$ 50%	
Retracciones	—	Constantes	Marcadas	Resp. paradójica
Sibilancias	Fin espiración	Espiración	Insp. y espir.	Ausentes
Ventilación	En las bases	Media	Apical	Mínima
Pulso paradójico	10 mmHg	10-20 mmHg	> 20 mmHg	Ausencia
FC	$\uparrow$	$\uparrow \uparrow$	$\uparrow \uparrow \uparrow$	$\downarrow$
Peak Flow	> 80%	50-80%	< 50%	
SaO ₂	> 95%	91-95%	< 90%	
PaO ₂ (21%)	90 mmHg	60-90 mmHg	< 60 mmHg	
PaCO ₂	< 35 mmHg	35-40 mmHg	> 45 mmHg	

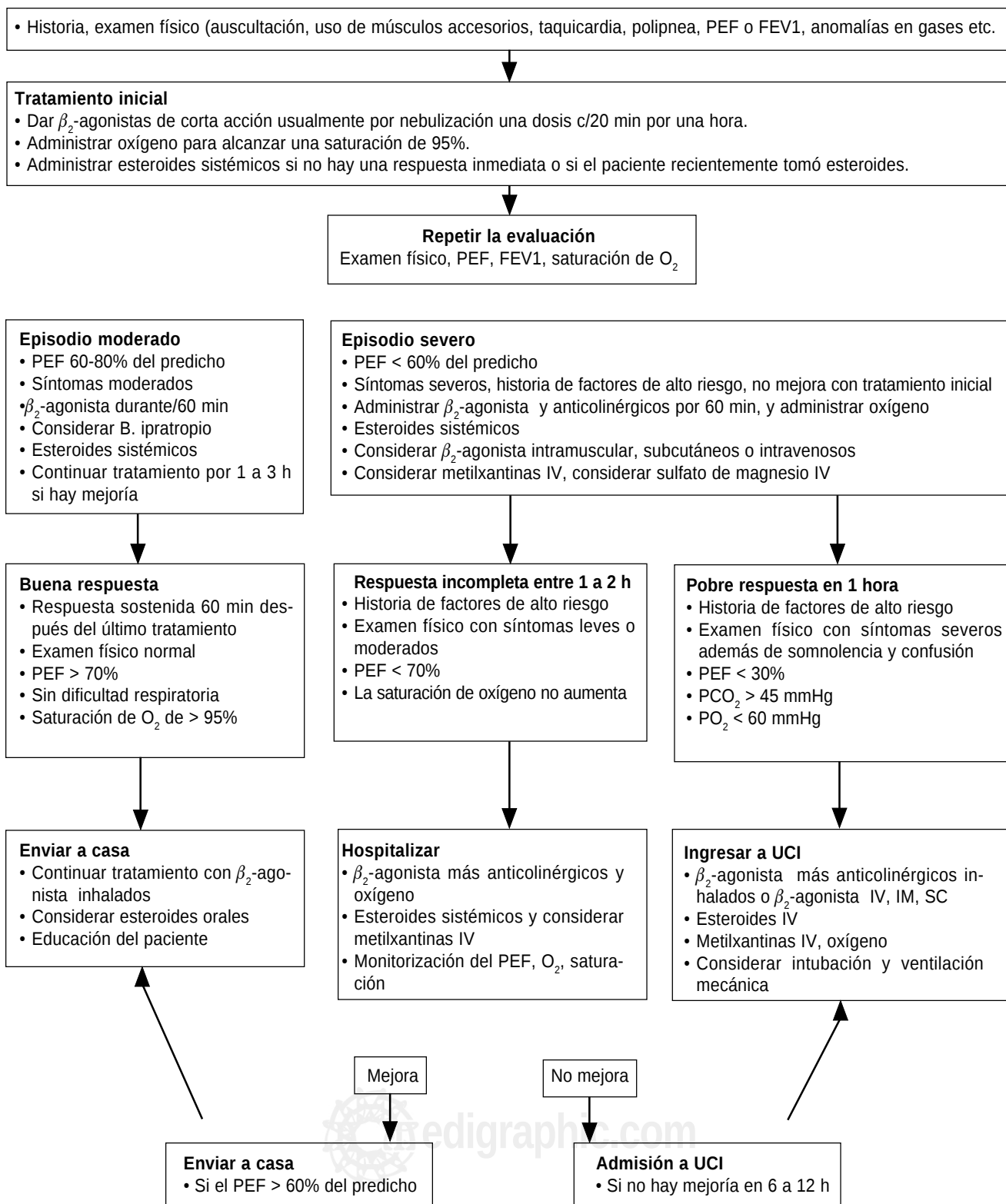


Figura 1. Manejo hospitalario de las crisis asmáticas agudas evaluación inicial.



AGENTES FARMACOLÓGICOS. β_2 AGONISTAS DE ACCIÓN CORTA

Son la piedra angular en el tratamiento de la crisis asmática, los estudios han demostrado que se observan mejores resultados en revertir la obstrucción de la vía aérea con dosis repetidas de estos fármacos (se recomiendan 3 tratamientos de 20 a 30 min de duración, cada uno durante la primera hora o en forma de nebulización continua durante la primera hora).

Los niños y adultos con obstrucciones severas se ha observado que tienen mayores beneficios con la nebulización continua durante 1 hora.

El β_2 -agonista de acción corta más usado es el salbutamol; las dosis sugeridas en niños de salbutamol para nebulización en el departamento de urgencias es una dosis mínima de 2.5 mg pero se puede calcular por kg de peso a 0.15 mg/kg sin pasar de 5 mg por dosis cada 20 min por 3 dosis o en nebulización continua a 10 a 15 mg/h (0.5 mg/kg/h) de preferencia nebulizado con oxígeno a un flujo de 6 a 8 L x min, y se debe diluir con un mínimo de 4 mL de solución salina al 0.9%.

Típicamente el salbutamol se administra en una mezcla racémica, con cantidades iguales de los isómeros R y S. Recientemente se ha reconocido que la actividad broncodilatadora es dada por el (R) isómero del salbutamol llamado levalbuterol, mientras que el (S) isómero no juega un papel broncodilatador, además puede inducir hiperreactividad bronquial y su metabolismo es más lento por lo que teóricamente se piensa que el (S) isómero del salbutamol ha contribuido a incrementar la morbilidad asociada con el uso excesivo de la forma racémica del salbutamol.

En estudios clínicos iniciales comparando el levalbuterol con la forma racémica del salbutamol se observó que el levalbuterol tuvo un mejor rango terapéutico con un efecto broncodilatador equivalente pero con menores efectos adversos que los producidos por la forma racémica de salbutamol.

Otro estudio reciente en adultos con asma severa demostró que había un incremento en el FEV1 después de la tercera nebulización con levalbuterol a 1.25 mg contra el salbutamol racémico a dosis de 2.5 mg.

La dosis sugerida de levalbuterol en niños como en adultos es de 0.63 a 1.25 mg c/20 min por 3 dosis y posteriormente c/1 a 4 h, pero en niños con crisis asmáticas leves se puede iniciar con 0.31 mg/dosis.

La dosis en niños de nebulización continua del levalbuterol es de 1.25 a 2.5 mg/h (el levalbuterol todavía no está disponible en México).

Varios estudios han demostrado que también se puede obtener un efecto farmacológico equivalente con β_2 -agonistas de acción corta con inhalador de dosis medidas (MDI), con espaciador bajo control médico pero

en pacientes que no se puede coordinar la inhalación por su edad, agitación o dificultad respiratoria se considera que es más efectiva la broncodilatación con la terapia nebulizada.

Las dosis y la frecuencia de administración de los β_2 -agonistas de acción corta deben ser evaluadas de acuerdo a la respuesta del paciente y los indicadores de posible toxicidad (taquicardia excesiva, alteraciones electrolíticas) se sabe que el inicio de acción de los β_2 -agonistas es temprano en los primeros 5 min; pero la duración del efecto broncodilatador en pacientes con crisis asmática severa permanece incierto.

Los β_2 -agonistas de acción prolongada no se utilizan en el tratamiento de la crisis asmática aguda por su inicio de acción retardada. Pero actualmente se dispone de un nuevo fármaco. El formoterol el cual es un β_2 -agonista de acción prolongada pero con efectos farmacológicos terapéuticos dentro de los primeros 5 min después de su administración por lo que podría ser una buena opción como fármaco de primera línea.

ANTICOLINÉRGICOS

Los anticolinérgicos, especialmente el bromuro de ipratropio debe ser considerado para adicionarlo como terapia combinada junto con un β_2 -agonista de acción corta en las crisis asmáticas moderadas a severas.

Dos metaanálisis han demostrado una modesta pero estadísticamente significativa disminución en la obstrucción de la vía aérea en forma más rápida con el bromuro de ipratropio y salbutamol comparado con el salbutamol solo.

Además en niños la terapia combinada ha demostrado un decremento en la estancia hospitalaria y disminución de los requerimientos de salbutamol después de que el paciente ha sido dado de alta.

No se han observado efectos adversos en los pacientes que se ha adicionado bromuro de ipratropio al salbutamol.

En niños se recomienda una dosis inicial de 0.25 mg (0.5 mL) en < de 40 kg y de 0.5 mg (1 mL) en > de 40 kg cada 20 min por tres dosis, y la dosis de mantenimiento en < de 40 kg es de 0.25 mg y en > de 40 kg de 0.5 mg cada 2 a 4 h nebulizado solo o combinado con salbutamol.

ESTEROIDES SISTÉMICOS

Los esteroides sistémicos son recomendados para la mayoría de los pacientes que presentan crisis asmática, una excepción podría ser un paciente con una crisis asmática leve que tiene mejoría inmediata con el broncodilatador de acción corta.

Indicaciones claras del uso de esteroides son:

pacientes con historia de uso de esteroides en crisis asmáticas, aquellos que dependan de dosis moderadas a altas de esteroides, historia de crisis asmática severa que haya respondido en forma pobre al uso de bronco-



dilatadores inhalados, pacientes con broncoespasmo severo (FEV1 o PEF < 50% de la línea basal).

Las ventajas de administración de esteroides sistémicos es una mejoría más rápida en la crisis asmática aguda, decremento en el riesgo de rehospitalizaciones después de 2 semanas de haber sido dado de alta, y decremento de la mortalidad por asma.

Interesantemente la dosis de esteroides sistémicos no ha sido establecida y los autores del Programa Nacional Educativo para el Asma de Estados Unidos, concluyen que no hay evidencia que sustente exceder las dosis siguientes en niños con crisis asmáticas.

Las dosis recomendadas son: metilprednisolona o prednisona a 1 mg/kg c/6 h en las primeras 48 h posteriormente 1 a 2 mg/kg/día (dosis máxima de 60 mg/día) dividida en dos dosis hasta que el PEF alcance el 70% del valor predicho, por alrededor de 3 a 10 días de tratamiento.

Aparentemente no hay diferencia entre la administración oral o intravenosa, ya que la absorción de esteroide en el tracto gastrointestinal no se ve disminuida y su inicio de acción es similar comparado con la administración intravenosa.

Se debe preferir la administración iv para paciente en riesgo de intubación, con alteraciones del estado de conciencia o inestabilidad hemodinámica, para minimizar la posibilidad de broncoaspiración.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INICIAL Y LA TERAPIA SUBSECUENTE

Se debe repetir una evaluación en todos los pacientes que se les dio un tratamiento inicial ya que es esencial para guiar el manejo subsecuente.

El paciente debe ser reevaluado aproximadamente 20 min después de cada intervención pero se debe monitorizar la saturación de O₂ en forma continua en aquellos pacientes con riesgo de un deterioro rápido (Figura 2).

BUENA RESPUESTA

El paciente con una buena respuesta usualmente exhibe una mejoría marcada en su patrón respiratorio se encuentra ya sin sibilancias, se observa una respuesta sostenida por más de 60 min, después del último tratamiento y el FEV1 y PEF se incrementan hasta más del 70% del valor predicho con saturación de oxígeno normal al aire ambiente.

En estos pacientes se debe considerar enviarlos a casa pero continuando con β_2 agonistas de acción corta en forma intermitente, esteroides orales por 3 a 10 días, esteroide inhalado y se debe dar seguimiento en consulta en 2 días.

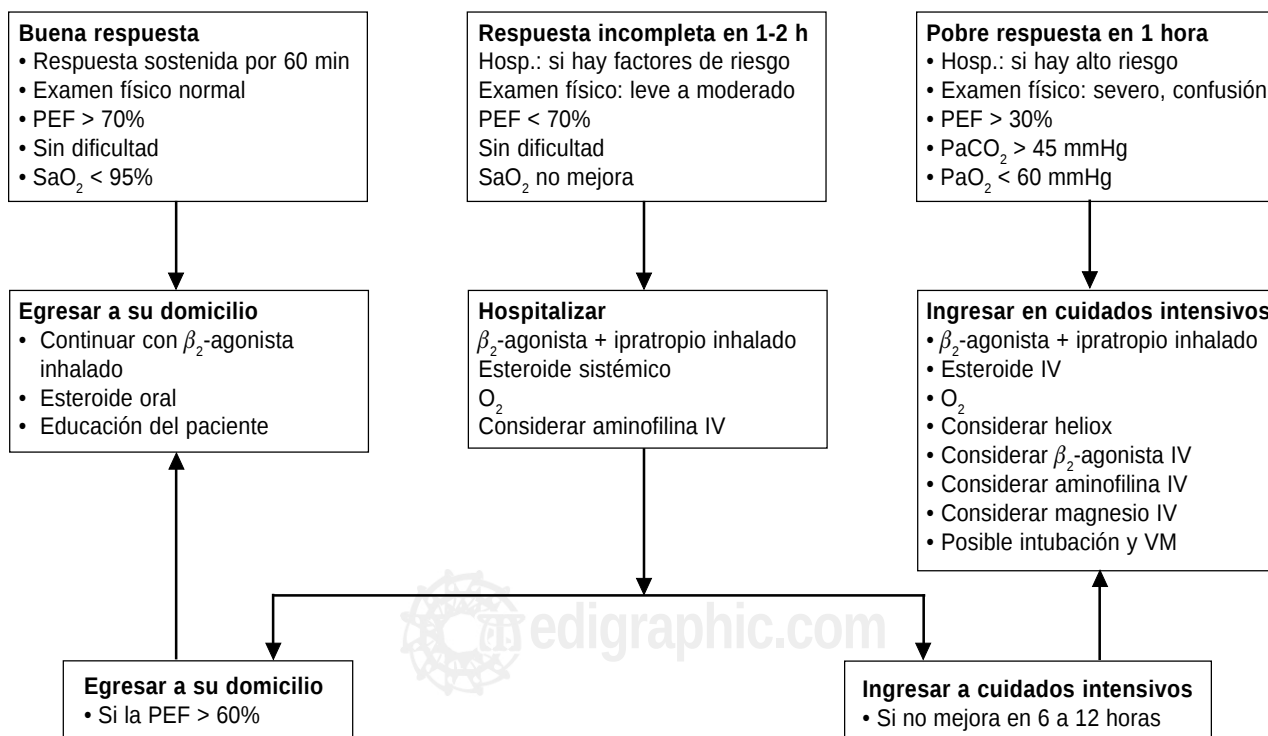


Figura 2. Evaluación de la respuesta al tratamiento y terapéutica subsecuente.



RESPUESTA PARCIAL

En varios pacientes en donde se observa una mejoría inicial pero persiste la dificultad respiratoria, las si-bilancias y el PEFR o FEV1 están entre 50 a 70% del valor predicho se debe continuar con el oxígeno suplementario para mantener una saturación de oxígeno arriba del 90%. Estos pacientes requieren un tratamiento continuo en el departamento de urgencias.

POBRE RESPUESTA

Algunos pacientes no experimentan una mejoría en forma adecuada, después de la terapéutica inicial, por el contrario muestran un deterioro clínico a pesar del tratamiento intensivo por varias horas.

Estos pacientes requieren de terapia más agresiva y muy probablemente de terapia no convencional para su manejo, además de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización continua.

Los signos que nos pueden sugerir falla respiratoria inminente y necesidad de intubación son: tórax silencioso, confusión o somnolencia, deterioro del PEFR o FEV1, normalización o elevación de la PCO₂ e hipoxemia persistente.

TERAPIA CONTINUA PARA PACIENTES CON RESPUESTA PARCIAL O POBRE AL TRATAMIENTO INICIAL

OXÍGENO Y TERAPIA BRONCODILATADORA

La administración de oxígeno y terapia broncodilatadora debe ser continuada.

Si se estaba administrado la terapia broncodilatadora en forma intermitente debe ser administrada en forma continua.

Si no se había administrado previamente bromuro de ipratropio se debe considerar su uso ya sea en forma separada o combinada con el salbutamol a una dosis de 0.25 mg en niños c/30 min por 3 dosis iniciales y posteriormente cada 2 a 4 h como sea necesario.

También se puede dar de 4 a 8 inhalaciones de bromuro de ipratropio en MDI con espaciador si el paciente es capaz de usar este dispositivo en forma eficiente.

LÍQUIDOS INTRAVENOSOS Y CORRECCIÓN DE ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS O ACIDOSIS

Pacientes con crisis asmática severa especialmente si los síntomas han progresado o persistido por varios días, pueden tener una deshidratación de leve a moderada debido a las pérdidas insensibles exageradas, estos pacientes deben recibir líquidos suplementarios y electrolitos para restaurar el estado de hidratación y balance electrolítico.

También se observan alteraciones electrolíticas como decrementos en el potasio, fosfato y magnesio, principalmente en aquellos pacientes que están con b2 agonistas por tiempo prolongado.

SULFATO DE MAGNESIO

Se ha observado en estudios pequeños que en pacientes con crisis asmática severa con un broncoespasmo pronunciado con un FEV1 menor del 25% del valor predicho. La administración de sulfato de magnesio mejora la obstrucción al flujo de aire y disminuye la estancia hospitalaria. Su efecto es mediante la relajación del músculo liso por disminución de la entrada de calcio, pero los estudios prospectivos a largo plazo todavía no avalan su uso en forma rutinaria.

Por lo que se debe considerar la terapia con sulfato de magnesio solamente en aquellos casos con broncoespasmo severo y que no respondan a la terapia convencional y principalmente en pacientes con niveles bajos de magnesio como una medida para impedir el uso de ventilación mecánica.

Los efectos colaterales incluyen: sedación y relajación leve, pérdida de los reflejos osteotendinosos, depresión respiratoria e hipotensión.

Pacientes con disminución de la función renal deberán ser monitorizados en forma estrecha para evitar los efectos tóxicos causados por el aclaramiento renal del magnesio.

La dosis recomendada es de 25 a 75 mg/kg iv en 20 min.

ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS

El papel de esta nueva clase de medicamentos en la crisis asmática aguda ha empezado a evaluarse. Actualmente hay evidencia que sugiere que la administración de antagonistas del receptor de leucotrienos en la crisis asmática aguda puede ser benéfico.

Después de un estímulo alérgico se estimula la cascada del ácido araquidónico con producción de 5-lipo-oxigenasa y posteriormente el leucotrieno A4 y de éste los leucotrienos C4, D4, E4 comúnmente llamados cysteinyl leucotrienos los cuales son potentes broncoconstrictores, estimulantes de la secreción de moco, disminuyen el movimiento ciliar, favorecen el reclutamiento de eosinófilos y basófilos en la vía aérea e incrementan la permeabilidad vascular.

Se ha observado en varios estudios que los niveles de cysteinyl leucotrienos se incrementan en las secreciones bronquiales y en la orina después de una crisis asmática.

Y en otro estudio se observó que tras la administración de esteroide había mejoría clínica evidente pero los niveles de cysteinyl leucotrienos permanecían elevados en las secreciones bronquiales, por lo que se piensa que hay otros mecanismos de activación de los cysteinyl leucotrienos aún no descubiertos, lo cual ava-



la la utilización de los antagonistas de los leucotrienos en pacientes con crisis asmática.

Se ha reportado en varios estudios que después de la administración oral o intravenosa de antagonistas de leucotrienos se produce una mejoría rápida del FEV1 con mantenimiento por 24 h después de una sola dosis de antagonistas de leucotrienos en pacientes con crisis asmática.

Aunque varios antileucotrienos han mostrado resultados promisorios como broncodilatadores no dependientes de receptores β_2 , son necesarios mayores estudios para avalar el uso de estos agentes en la crisis asmática aguda.

ESTEROIDES INHALADOS

Aunque los esteroides inhalados no son usados en forma rutinaria para el manejo de la crisis asmática 2 estudios recientes sugieren un papel importante de estos fármacos en pacientes con crisis asmática.

El primero de estos estudios mostró que la combinación de altas dosis de flunisolide y salbutamol mejora la obstrucción al flujo de aire en 90 a 180 min, comparado con el salbutamol solo, además de acortar el periodo de hospitalización, comparado con los controles.

El segundo estudio involucró niños que en forma aleatorizada doble ciego recibieron budesonida y salbutamol inhalados contra salbutamol inhalado y prednisona por vía oral, dos horas después del tratamiento inicial los pacientes con budesonida más salbutamol mostraron una mayor mejoría de los síntomas y de las pruebas de función pulmonar con menores hospitalizaciones.

Esto se explica porque el esteroide oral tarda varias horas en iniciar su efecto, mientras que los esteroides inhalados tienen un inicio local más rápido, así como una inhibición de el edema de la mucosa por vasoconstricción de la microcirculación.

Por lo que actualmente se recomienda iniciar esteroides inhalados junto con los esteroides sistémicos en la crisis asmática aguda y posteriormente continuar sólo con esteroides inhalados por 3 a 6 meses dependiendo de las pruebas de función pulmonar.

ADMINISTRACIÓN DE β_2 -AGONISTAS EN FORMA INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSA O SUBCUTÁNEA

Hasta el momento se ha llegado a la conclusión de no usar β_2 -adrenérgicos en forma subcutánea, intramuscular o intravenosa; debido a que no se ha probado una ventaja significativa usando esta terapia sistémica contra la forma inhalada o nebulizada pero sí se ha observado mayores efectos adversos con el uso sistémico.

METILXANTINAS

La teofilina oral o la aminofilina iv han sido ampliamente estudiadas por su efecto terapéutico benéfico en pacientes con crisis asmática.

Mientras que varios estudios recomiendan precaución al utilizar estos fármacos por su bajo índice terapéutico además de la estrechez que hay entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica.

Además se ha observado que el efecto broncodilatador de la teofilina se alcanza con dosis mucho más elevada (dosis tóxica) que la dosis terapéutica habitual por lo que consideramos que estos medicamentos sólo deben utilizarse actualmente en pacientes con crisis asmática severa refractoria cuando otras terapias han fallado.

Sin embargo, actualmente se han encontrado propiedades inmunomoduladoras en estos fármacos por lo que se vislumbra que van a volver a resurgir inhibidores de la fosfodiesterasa y del receptor de adenosina con mucho menores efectos colaterales y con un efecto terapéutico de mayor potencia.

ANTIBIÓTICOS

El uso de antibióticos en pacientes con crisis asmática no está recomendado, y sólo debe limitarse a aquellos individuos, con fiebre o esputo purulento o evidencia radiográfica de neumonía o cuadro clínico y radiográfico de sinusitis concomitante.

Actualmente permanece controversial el tratamiento empírico para *Mycoplasma* o *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con crisis asmática aguda.

MUCOLÍTICOS ANTIEXPECTORANTES O MEDICACIÓN SEDATIVA

Hasta el momento actual no se recomienda el uso de estos medicamentos en pacientes con crisis asmática aguda.

ANTIISTAMÍNICOS

Se podría considerar que los antihistamínicos poseen un efecto potencialmente benéfico en pacientes con crisis asmática debido a que podrían inhibir el broncoespasmo inducido por la liberación de histamina en los pulmones de pacientes asmáticos.

Sin embargo, hasta el momento actual no hay estudios bien definidos que avalen su uso.

Por lo que recomendamos que no se usen en forma rutinaria.

HELIOX

El heliox es una mezcla de oxígeno y helio en concentraciones que van desde 60 a 80% de helio con 20 a 40% de oxígeno.

El helio es un gas inerte pero con menor densidad que el oxígeno y nitrógeno que hay en el medio ambiente.

Se ha observado que la administración de heliox produce un flujo laminar con menor turbulencia que si se



administrara oxígeno solo o aire ambiente por lo que sirve como acarreador para llevar las moléculas de oxígeno o los fármacos nebulizados hasta los sitios más distantes de la vía aérea.

En ensayos clínicos se ha demostrado que la administración de heliox a pacientes con crisis asmática severa que no responden a la terapéutica y que se consideraba para incubación, el heliox reduce el trabajo respiratorio, incrementa la oxigenación, disminuye la resistencia y turbulencia de la vía aérea, el pulso paradójico, la diferencia alvéolo arterial de O_2 , incrementa el flujo espiratorio pico, además de acortar la estancia hospitalaria.

El heliox debe ser considerado en pacientes con riesgo de ingresar a UCI o pacientes que se considere intubación cuando los demás tratamientos han fallado.

Los pacientes severamente hipóxicos pueden no tolerar la mezcla de heliox, por lo que hay que tener adecuadamente monitorizados a estos pacientes.

OTROS AGENTES

Se han sugerido efectos benéficos al inhalar furosemina o lidocaína en pacientes con crisis asmática pero hasta el momento son reportes anecdóticos y se necesitan más estudios bien diseñados para avalar su uso y por el momento no se recomiendan.

El uso de agentes anestésicos ha sido ampliamente estudiado para su uso en crisis asmática severa refractoria pero en un estudio la ketamina no produjo mejoría en la función pulmonar después de su administración.

Por otro lado sólo ha habido reportes anecdóticos de que el uso de anestésicos como el isoflurano y halotano producen mejoría en pacientes con crisis asmática severa refractoria pero no ha habido reportes clínicos que avalen su uso.

VENTILACIÓN MECÁNICA

Indicaciones de ventilación mecánica

Se debe recurrir a esta modalidad terapéutica en pacientes con crisis asmática severa como último recurso de manejo cuando los demás tratamientos han fallado.

Las indicaciones establecidas de ventilación mecánica son:

- $PaCO_2 > 55$ mmHg o incrementos de > 5 mmHg/hora.
- $PaO_2 < 60$ mmHg (con $FiO_2 > 60\%$).
- Fatiga respiratoria.
- Incremento del trabajo respiratorio.
- Alteración del estado de conciencia.
- Hipoventilación severa.
- Inestabilidad hemodinámica.

ESTRATEGIAS RECOMENDADAS DE VENTILACIÓN

- Asegurar una adecuada oxigenación.
- Minimizar el riesgo de barotrauma.
 - A) mantener $PI < 35$ cmH $_2$ O
 - B) hipercapnia permisiva con $ph > 7.2$ $PaCO_2$ entre 40-90 mmHg
- Minimizar el auto-PEEP.
 - A) reduciendo la ventilación minuto (8 a 12 por min)
 - B) incrementando el TE (hasta 5 seg)
- Asegurar una adecuada sedación.
- Evitar bloqueadores neuromusculares.

CRITERIOS PARA EL RETIRO DEL VENTILADOR

- Disminución del broncoespasmo.
- Gases arteriales normales.
- $PIP > 35$ cmH $_2$ O.
- Pulso paradójico < 10 mmHg.
- Rx de tórax normal.

El abordaje detallado de la ventilación mecánica en crisis asmática se sale del objetivo de este artículo para mayores detalles favor de consultar la literatura mencionada.

BIBLIOGRAFÍA

1. British Thoracic Society and others. Guidelines on the management of asthma. Thorax 1993; 48: S1-S24.
2. British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre. National Asthma Campaign. Guidelines for management of asthma in adults II - acute severe asthma. BMJ 1990; 301: 767-800.
3. Guidelines for the management of asthma: a summary. BMJ 1993; 306: 776-82.
4. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Asthma. Clin Exp Allergy 1992; 22: 1-72.
5. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publ No. 55-4051, Bethesda: National Institutes of Health; 1997.
6. Nowak RM. National and international guidelines for the emergency management of adult asthma. In: Brenner BE, editors. Emergency asthma. New York: Marcel Dekker; 1999: 284-305.
7. Greenberger PA, Miller TP, Lifschultz B. Circumstances surrounding deaths from asthma in Cook County (Chicago) Illinois. Allergy Asthma Proc 1993; 14: 321-6.
8. Kallenbach JM, Frankel AH, Lapinsky SE et al. Determinants of near fatality in acute severe asthma. Am J Med 1993; 95: 265-72.
9. O'Hallaren MT, Yunginger JW, Offord KP et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. N Engl J Med 1991; 324: 359-63.
10. Rodrigo G, Rodrigo C. Assessment of the patient with acute asthma in the emergency department: a factor analytic study. Chest 1993; 104: 1325-8.
11. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. Eur Respir J 1994; 7: 1602-9.
12. Tuxen DV, Anderson MB, Scheinkestel CD. Mechanical ventilation for severe asthma. In: Hall JB, Corbridge TC, Rodrigo C,



- editors. *Acute asthma: assessment and management*. New York: McGraw-Hill; 2000: 209-28.
13. Wasserfallen J, Schaller M, Feihl F et al. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 108-11.
 14. Robin E, Lewiston N. Unexpected, unexplained sudden death in young asthmatic subjects. *Chest* 1989; 96: 790-3.
 15. Hetzel M, Clark T, Branthwaite M. Asthma: analysis of sudden deaths and ventilatory arrests in hospital. *BMJ* 1977; 1: 808-11.
 16. Strunk RC. Identification of the fatality-prone subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 477-85.
 17. Molofino N, Nannini L, Martelli A et al. Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 285-8.
 18. Williams T, Tuxen D, Scheinkestel C et al. Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 607-15.
 19. Shim CS, Williams MH. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980; 68: 11-3.
 20. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarker DD et al. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma: predicting patient outcomes. *JAMA* 1983; 249: 2043-6.
 21. Bodenhammer J, Bergstrom R, Brown D et al. Frequently nebulized beta-agonists for asthma: effects on serum electrolytes. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 1337-42.
 22. Heimer D, Shim C, Williams MH. The effect of sequential inhalations of metaproterenol aerosol in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 75-7.
 23. Lin RY, Sauter D, Newman T et al. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1847-53.
 24. Lipworth BJ, Clark RA, Dhillion DP et al. Beta-adrenoceptor responses to high doses of inhaled salbutamol in patients with bronchial asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 527-33.
 25. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM et al. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1842-6.
 26. Robertson CF, Smith F, Beck R et al. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr* 1985; 106: 672-4. — Jenne JW. The debate on S-enantiomers of B-agonists: tempest in a teapot or a gathering storm? *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 893-5.
 27. Mitra S, Ugur M, Ugur O et al. (S)-albuterol increases intracellular free calcium by muscarinic receptor activation and phospholipase C-dependent mechanism in airway smooth muscle. *Mol Pharmacol* 1998; 53: 347-54.
 28. Dhand R, Goode M, Ried R et al. Preferential pulmonary retention of (S)-albuterol after inhalation of racemic albuterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1136-41.
 29. Page CP, Morley J. Contrasting properties of albuterol stereoisomers. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 pt 2): S31-41.
 30. Gawchik SM, Saccar CL, Noonan M et al. The safety and efficacy of nebulized levalbuterol compared with racemic albuterol and placebo in the treatment of asthma in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 615-21.
 31. Handley DA, Tinkelman D, Noonan M et al. Dose-response evaluation of levalbuterol versus racemic albuterol in patients with asthma. *J Asthma* 2000; 37: 319-27.
 32. Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(6 part 1): 943-52.
 33. Nowak RM, Emerman CL. Levalbuterol is effective in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A590.
 34. Milgrom H, Skoner DP, Bensch G. Low-dose levalbuterol in children with asthma: safety and efficacy in comparison with placebo and racemic albuterol. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 938-45.
 35. Lötval J, Palmqvist M, Arvidsson P et al. The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 726-31.
 36. Colacone A, Afilalo M, Wolkove N et al. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993; 104: 835-41.
 37. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC et al. Emergency department treatment of severe asthma: metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993; 103: 665-72.
 38. Kerem E, Levison H, Schuh S et al. Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. *J Pediatrics* 1993; 123: 313-7.
 39. Aaron SD. The use of ipratropium bromide for the management of acute asthma exacerbation in adults and children: a systemic review. *J Asthma* 2001; 38: 521-30.
 40. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2-agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systemic review. *BMJ* 1998; 317: 971-7.
 41. Qureshi F, Pestian J, Davis P et al. Effect of nebulized ipratropium on hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1030-5.
 42. Zorcc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ et al. Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department. *Pediatrics* 1999; 103: 748-52.
 43. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth III CE et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998; 1114: 365-72.
 44. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999; 107: 363-70.
 45. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1862-8.
 46. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 8-18.
 47. Fanta CH, Rossing TH, McFadden Jr ER. Glucocorticoids in acute asthma: a critical controlled trial. *Am J Med* 1983; 74: 845-51.
 48. Chapman KR, Verbeek PR, White JG et al. Effect of a short course of prednisone in the prevention of early relapse after emergency room treatment of acute asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 788-94.
 49. Benatar SR. Fatal asthma. *N Engl J Med* 1986; 314: 423-9.
 50. Littenberg B, Gluck EH. A controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma. *N Engl J Med* 1986; 314: 150-2.
 51. Connett GJ, Warde C, Wooler E et al. Prednisolone and salbutamol in the hospital treatment of acute asthma. *Arch Dis Child* 1994; 70: 170-3.
 52. Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 301-10.
 53. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database of Systemic Reviews* [computer file] 2000; 2: CD002178.
 54. Silverman R. Treatment of acute asthma: a new look at the old and at the new. *Clin Chest Med* 2000; 21: 361-79.
 55. Rowe BH, Botak GW, Fabris L et al. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 2119-26.



56. Haalboon JRE, Denstra M, Stuyvenberg A. Hypokalemia induced by inhalation of fenoterol. *Lancet* 1985; 1: 1125-7.
57. Rodrigo C, Rodrigo G. Therapeutic response patterns to high and cumulative doses of salbutamol in acute severe asthma. *Chest* 1998; 113: 593-8.
58. Strauss L, Hejal R, Galan G et al. Observations on the effects of aerosolized albuterol in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 454-8.
59. Green SM, Rothrock SG. Intravenous magnesium for acute asthma: failure to decrease emergency treatment duration or need for hospitalization. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 260-5.
60. Kuitert LM, Kletchko SL. Intravenous magnesium sulfate in acute, life threatening asthma. (erratum in *Ann Emerg Med* 1992;21:1272) *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1243-5.
61. Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B et al. Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 496-500.
62. Tiffany BR, Berk WA, Todd IK et al. Magnesium bolus or infusion fails to improve expiratory flow in acute asthma exacerbations. *Chest* 1993; 104: 831-4.
63. Bloch H, Silverman R, Mancherje N et al. Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest* 1995; 107: 1576-81.
64. Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulfate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur Respir J* 1998; 12: 341-4.
65. Nannini Jr LJ, Pendino JC, Corna RA et al. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *Am J Med* 2000; 108: 193-7.
66. Pavord ID, Ward R, Woltmann G et al. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1905-9.
67. Dockhorn RJ, Baumgartner RA, Leff JA 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.
68. Silverman RA, Chen Y, Bonucelli CM et al. The Zafirlukast Acute Asthma Study Group: Zafirlukast improves emergency department outcomes after an acute asthma episode. *Ann Emerg Med* 2000; 35: S10.
69. Carmago CA, Green SA, Smithline HA et al. Rapid bronchodilator response to intravenous montelukast in acute asthma. [abstract] *Acad Emerg Med* 2001; 8: 414.
70. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 698-703.
71. Devidayal, Singhi S, Kumar L et al. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88: 835-40.
72. Kumar SD, Brieve JL, Danta I et al. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 918-21.
73. Hargreaves FE, Dolovich J, Newhouse MT. The assessment and treatment of asthma: a conference report. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 1098-111.
74. Maguire JF, O'Rourke PP, Colan SD et al. Cardiotoxicity during treatment of severe childhood asthma. *Pediatrics* 1991; 88: 1180-6.
75. Nowak RM, Tokarski G. Asthma. In: Falk K, Stein D, editors. *Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice*. St. Louis: Mosby; 2000: 938-56.
76. Simons EF, Ziaochan G, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 871-3.
77. Bishop GF, Hillman KM. Acute severe asthma. *Intensive Care World* 1993; 10: 166-71.
78. Coleridge J, Cameron P, Epstein J et al. Intravenous aminophylline confers no benefit in acute asthma treated with intravenous steroids and inhaled bronchodilators. *Aust N Z J Med* 1993; 23: 348-54.
79. Littenberg B. Aminophylline treatment in severe acute asthma: a meta-analysis. *JAMA* 1988; 259: 1678-84.
80. Murphy DG, McDermott MF, Rydman RJ et al. Aminophylline in the treatment of acute asthma when beta 2-adrenergics and steroids are provided. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1784-8.
81. 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.
82. Huang D, O'Brien RG, Harman E et al. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma? *Ann Intern Med* 1993; 119: 1155-60.
83. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F et al. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991; 115: 241-7.
84. Yung M, South M. Randomized controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998; 79: 405-10.
85. Emerman CL, Nowak RM, Tomlanovich MC. Theophylline concentrations in the emergency treatment of acute bronchial asthma. *Am J Emerg Med* 1983; 1: 12-6.
86. Berkovich S, Millian SJ, Snyder RD. The association of viral and mycoplasma infections with recurrence of wheezing in the asthmatic child. *Ann Allergy* 1970; 28: 43-9.
87. Friedman R, Ackerman M, Wald E et al. Asthma and bacterial sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 185-9.
88. Johnson SL. Influence of viral and bacterial respiratory infections on exacerbations and symptom severity in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997; 16: 88-9.
89. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 654.
90. Miyashita N, Kubota Y, Nakjima M et al. Chlamydia pneumoniae and exacerbations of asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 405-9.
91. Nicholson KG, Kent JK, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307: 982.
92. Oehling AK. Bacterial infection as an important triggering factor in bronchial asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 6-13.
93. Seffev JS, Lis I, Siman-Tov S et al. Mycoplasma pneumoniae is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults. *Ann Allergy* 1986; 57: 262-5.
94. Spagnolo SV. Status asthmaticus and hospital management of asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2001; 21: 503-33.
95. Black PN, Blasi F, Jenkins C et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 536-41.
96. Senior BA, Kennedy DW. Management of sinusitis in the asthmatic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 6-19.

Dirección para correspondencia:
Dr. Rubén Eduardo Vázquez García
Insurgentes Sur 3700-C,
Col. Insurgentes Cuicuilco,
Del. Coyoacán. C.P. 04530.
México, D.F.