

L'attacco asmatico acuto grave: approccio terapeutico in emergenza

Rita Previati, Cristiana Smorgon, Davide Tresoldi

Medicina d'Emergenza-Urgenza (Pronto Soccorso – Medicina d'Urgenza – Centrale Operativa 118)
Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara

IL CASO CLINICO

Alle ore 22.30 giunge alla Centrale Operativa del 118 una richiesta di soccorso per una donna di 44 anni "incosciente e che respira male". A domicilio, circa 7 minuti dopo la chiamata telefonica, l'équipe del 118 trova la donna a terra, incosciente, cianotica. Vicino a lei, su di un tavolo, sono presenti un apparecchio da aerosol-terapia e uno spray broncodilatatore. Il marito, visibilmente agitato e spaventato, riferisce di avere trovato la moglie, affetta da asma bronchiale su base allergica, a terra dopo aver effettuato un aerosol per un improvviso attacco d'asma. La paziente, immediatamente valutata dal medico del 118, è incosciente, con trisma serrato che ostacola l'apertura della bocca, in arresto respiratorio (il torace è fermo, all'ascoltazione non si rilevano rumori respiratori), con polso carotideo presente.

Quale trattamento ritenete opportuno in questo momento, viste le condizioni critiche del paziente?

La paziente viene immediatamente sottoposta a ventilazione con pallone-maschera-reservoir con O₂ al 100% con frequenza di 10 insufflazioni al minuto, con notevole difficoltà, in quanto non si osserva un evidente sollevamento del torace durante gli atti ventilatori, mentre si avverte resistenza al passaggio aereo. Non vi è edema al volto. Contemporaneamente la paziente viene monitorata: la FC è 110/min, con RS a complessi stretti, la sat. O₂ è 60%, la PA è 100/60. Viene incannulata una vena periferica con fisiologica e si somministrano 0,5 mg di adrenalina ev.

Condividete questo primo trattamento d'emergenza della paziente a domicilio? Avreste optato per altre scelte farmacologiche o altre vie di somministrazione dell'adrenalina?

Condividete questo primo trattamento d'emergenza della paziente a domicilio? Avreste optato per altre scelte farmacologiche o altre vie di somministrazione dell'adrenalina?

La paziente viene sottoposta a intubazione oro-tracheale previa sedazione con midazolam 5 mg e ketamina 150 mg ev. Non vi è edema della glottide né ostacoli al passaggio del tubo tracheale attraverso le corde vocali. La ventilazione è effettuata manualmente, in O₂ 100%, con frequenza di 10 insufflazioni al minuto. Si somministrano metilprednisolone 1 g ev e salbutamolo 2 ml nel tubo tracheale.

All'auscultazione del torace durante la ventilazione assistita si rilevano ora alcuni sibili espiratori prolungati; la sat. O₂ è salita a 85%, la FC è 120/min, con sporadici BESV e BEV al monitor ECG. Il marito della paziente, interrogato nuovamente, conferma che la moglie quella sera stava effettuando un aerosol con beta-2-agonisti per un accesso asmatico, quando poi ha perso coscienza. Riferisce che la moglie è pluri allergica (acari, alcuni alimenti, alcuni antibiotici), affetta da asma bronchiale dall'età giovanile, che non stava assumendo farmaci eccetto broncodilatatori, spray o nebulizzati, solo al bisogno e che non aveva mai avuto un accesso asmatico così grave.

Condividete la gestione invasiva precoce delle vie aeree in questa paziente? Quali altre terapie considerereste a questo punto?

Viene somministrata una nuova dose di adrenalina (0,5 mg ev). I parametri della paziente sono: PA 140/80, FC 120/min, sat. O₂ 95% in O₂ 100% con ventilazione assistita. La paziente viene tra-

sportata dal domicilio all'ambulanza per il trasporto in ospedale. Durante il trasporto la paziente inizia a risvegliarsi, si muove, il GCS passa da 3 a 7, la sat. O₂ è 99%. Viene somministrato midazolam 5 mg ev e si inizia infusione di aminofillina ev (1 fiala da 240 mg in 100 ml di fisiologica in circa 20 minuti). In Pronto Soccorso i parametri emodinamici si mantengono stabili. La paziente viene collega-

ta al ventilatore automatico previa curarizzazione con vecuronio 6 mg ev. L'emogasanalisi eseguita all'arrivo in PS evidenzia: PaO₂ 150 mmHg, PaCO₂ 72 mmHg, HCO₃ 23 mEq/l, pH 7,12. Il ventilatore viene settato con volume corrente di 500 ml, FR 12/min, PEEP 0 cm H₂O, FIO₂ ridotta a 0,4. La paziente viene ricoverata in Rianimazione. Il giorno successivo viene estubata con GCS 15.

L'EVIDENZA

L'attacco asmatico grave (*Severe Life-Threatening Asthma*: SLTA) è una situazione clinica particolare che richiede una precoce identificazione e trattamento, talvolta già in fase extra-ospedaliera e/o in Pronto Soccorso, al fine di prevenire l'arresto prima respiratorio, poi, al permanere dell'ipossia, cardiaco. Durante un accesso asmatico il riconoscimento dei fattori predittivi di un'evoluzione rapidamente grave e a rischio di complicanze fatali (ad esempio la mancata risposta alla terapia iniziale con broncodilatatori, la presenza di elementi causali aggiuntivi, la durata dell'episodio acuto, l'associazione con l'anafilassi) è fondamentale per individuare rapidamente questo sottogruppo di pazienti a rischio. Valutando il caso presentato, al fine di discutere le scelte terapeutiche effettuate sulla base delle evidenze disponibili nella recente letteratura internazionale al riguardo, è stata condotta una revisione delle linee guida, delle metanalisi e dei trials clinici randomizzati pubblicati negli ultimi 5 anni. Le principali linee guida considerate per il primo trattamento dell'accesso asmatico grave in emergenza sono:

- *National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). US Department of Health and Human Services, 2002 e 2007*¹;
- *American Heart Association Guidelines, 2005*^{2,3};
- *American Association for Respiratory Care, 2003*⁴;
- *American College of Chest Physicians, 2004*⁵;
- *British Guidelines on the Management of Asthma, 2005*⁶;
- *Institute for Clinical Systems Improvement, 2006*⁷;
- *Global Initiative for Asthma (GINA), 2006*⁸;
- Progetto mondiale per la Prevenzione e il trattamento dell'asma, edizione italiana, 2002⁹;

- *American Academy of allergy, asthma and immunology, 2007*¹⁰;
- *European resuscitation Council Guidelines for Resuscitation, 2005*¹¹.

Non sono state considerate come oggetto di questa discussione le linee guida riguardanti la prevenzione, la diagnosi o la terapia cronica dell'asma. I livelli di evidenza sono presentati nella Tabella 1.

EPIDEMIOLOGIA DELL'ATTACCO ASMATICO GRAVE (SLTA)

L'asma è una delle patologie più frequenti, con una stima di 300 milioni di persone affette nel mondo, e la sua prevalenza è in aumento negli ultimi 20 anni. Gli attacchi acuti d'asma riguardano, a seconda delle statistiche da dati del Nord America e dell'Europa, dall'1 al 12% di tutti gli accessi al Pronto Soccorso. Dal 20 al 30% dei pazienti con attacco acuto visitati in Pronto Soccorso ha necessitato di ricovero ospedaliero, che in percentuale variabile dal 4 al 7% è stato in un reparto di terapia intensiva^{5,12,13}. Gli accessi ospedalieri nei Dipartimenti d'Emergenza per asma acuto hanno riguardato nella maggior parte dei casi bambini (fino al 63% in una statistica australiana¹³), con variabilità stagionali: è stato riscontrato un picco in autunno, coincidente con il ritorno a scuola, per i bambini in età scolare, e in inverno, per i bambini in età prescolare. In molti Paesi la mortalità per asma è aumentata dagli anni Sessanta agli anni Ottanta, raggiungendo poi un *plateau* e un successivo calo dagli anni Novanta in poi. Dati del Nord America del 2004⁵ riferiscono una mortalità dell'1% sul totale dei pazienti ricoverati per accesso asmatico acuto. Il calo negli anni della mortalità per asma è stato attribuito a una migliore gestione di base della patologia nell'ambito delle cure mediche primarie. La mortalità per attacco asmatico è bassa rispetto ad altre patologie polmona-

Tab. 1 Livelli di evidenza.

- Evidenza di forte rilevanza, basata su molti studi scientifici di alta qualità, con risultati omogenei. Le procedure e i trattamenti basati su questo livello di evidenza sono fortemente raccomandati
- Evidenza di rilevanza moderata, basata su almeno uno studio scientifico importante, di elevata qualità, o studi multipli di buona qualità
- Evidenza di rilevanza limitata, basata su almeno uno studio scientifico di buona qualità
- Evidenza non basata su studi o ricerche scientifiche, ma sul giudizio di esperti

ri, ma si verifica tipicamente in adulti con una patologia di base poco controllata in cronico e che progressivamente, nell'ambito di giorni o settimane, peggiora (60-90% dei casi)^{5,14,15}. Meno spesso la morte si verifica all'improvviso, in seguito a un episodio acuto di poche ore. La maggior parte dei decessi, in quest'ultimo caso, si verifica a domicilio, sul posto di lavoro o durante il trasporto in ospedale. Sono state riportate due ipotesi come causa di morte durante un attacco asmatico. La prima fa riferimento alla possibilità di aritmie cardiache, in particolare in presenza di ipokaliemia e QT lungo associati a uso protratto di β_2 agonisti¹⁶. La seconda, più probabile, considera il decesso come conseguenza dell'asfissia dovuta al severo ostacolo al flusso aereo per contrazione protratta della muscolatura liscia bronchiale e iperproduzione di muco¹⁷.

In molti lavori pubblicati in letteratura sono state valutate le caratteristiche dei pazienti ricoverati per SLTA rispetto agli altri pazienti asmatici, al fine di individuare eventuali fattori di rischio predittivi di un'evoluzione potenzialmente fatale della riacutizzazione asmatica^{2,18-20}. Elementi di maggior rischio riportati in letteratura sono:

- sesso maschile;
- pregresso episodio di SLTA o recente ricovero ospedaliero;
- scarso controllo sanitario di base e/o problemi nel rapporto con il medico di medicina generale;
- barriere geografiche o economiche all'accesso alle cure sanitarie;
- depressione o ansia;
- diagnosi in età infantile (< 5 anni d'età);
- uso di teofillinici;
- scarso uso di steroidi nebulizzati nelle due settimane precedenti o per os in occasione degli attacchi acuti.

Uno studio australiano pubblicato su *Thorax* nel 2000 ha rivisto questi elementi non riscontrando in realtà particolari differenze riguardo al sesso e alle condizioni socio-economiche, sottolineando invece come molti pazienti con SLTA abbiano presentato una scarsa gestione di base della loro patologia e un deficitario trattamento a domicilio dei primi sintomi dell'attacco asmatico, considerando l'educazione sanitaria dei pazienti il primo anello per la riduzione della mortalità durante l'attacco acuto²¹.

FISIOPATOGENESI

L'asma è definita come un'inflammatione cronica delle vie aeree in cui rivestono un ruolo varie cellule: linfociti, mastcellule, eosinofili, macrofagi, neutrofili e cellule epiteliali. Questa infiammazione causa ricorrenti episodi di dispnea, con tosse e sibili, soprattutto di notte o al mattino presto, associati a ostruzione variabile del flusso aereo, spesso reversibile, spontaneamente o dopo terapia^{1,5}. Fattori che contribuiscono a determinare l'ostacolo al flusso aereo durante l'attacco asmatico sono:

- la broncocostrizione;
- l'edema;

- l'iperresponsività bronchiale;
- il rimodellamento strutturale delle vie aeree.

La broncocostrizione è la contrazione della muscolatura liscia bronchiale che si verifica in risposta a molti stimoli, come allergeni e irritanti. La broncocostrizione scatenata da allergeni deriva dal rilascio IgE-dipendente dalle mastcellule di mediatori come istamina, triptani, leucotrieni e prostaglandine, che agiscono direttamente sulla muscolatura liscia. Altri stimoli, come l'esercizio fisico, l'aria fredda, sostanze irritanti, lo stress, possono causare broncocostrizione, anche se il meccanismo con cui si determina non è ben chiaro e forse è mediato da citochine dell'infiammazione. Anche l'aspirina e altri antinfiammatori non steroidei possono causare in alcuni pazienti broncocostrizione acuta; evidenze recenti ipotizzano alla base di ciò un meccanismo non IgE-dipendente, ma mediato da citochine rilasciate direttamente dalle cellule delle vie aeree^{1,22,23}.

L'edema deriva da aumento della permeabilità microvascolare e si associa a iperproduzione di muco, contribuendo così a determinare ostacolo nelle vie aeree.

L'iperresponsività della muscolatura liscia bronchiale agli stimoli (come l'istamina, sostanze irritanti, aria fredda ecc.) è dipendente da vari fattori, come l'infiammazione cronica, disfunzioni nella neuroregolazione, modifiche strutturali permanenti nelle vie aeree^{24,25}. Queste ultime, responsabili del cosiddetto "rimodellamento", comprendono alterazioni come l'assottigliamento della membrana basale della mucosa bronchiale, la fibrosi subepiteliale, l'ipertrofia e iperplasia delle cellule muscolari lisce, la proliferazione e dilatazione dei vasi del microcircolo, l'iperplasia delle cellule mucipare. In casi di asma fatale sono stati riscontrati tappi di muco nelle vie aeree, con conseguente intrappolamento dell'aria.

Tra i fattori scatenanti dell'attacco acuto di asma vi sono le infezioni virali dell'apparato respiratorio, in particolare quelle da *Rhinovirus*, forse per un'amplificazione degli effetti sulle vie aeree a causa della maggiore suscettibilità dell'epitelio bronchiale danneggiato dall'infiammazione cronica e dalle modifiche strutturali da essa dipendenti. Altri fattori scatenanti riportati sono l'inquinamento ambientale, occupazionale e il fumo^{1,13}.

Si riconoscono due differenti modalità di evoluzione dell'attacco asmatico acuto⁵. Nel tipo 1 (o progressione lenta: *slow progression*), in cui predomina la componente infiammatoria delle vie aeree, il paziente presenta un deterioramento clinico e funzionale progressivo, in molte ore, giorni o anche settimane. È il tipo più frequente, riguardando fino all'80% degli accessi in ospedale per attacco asmatico, ed è di solito scatenato da infezioni delle vie aeree superiori. Nel tipo 2 (o improvviso: *sudden progression*), in cui predomina invece il broncospasmo, il paziente presenta un esordio iperacuto, entro 3-6 ore, con rapido instaurarsi di una grave ostruzione nel flusso aereo^{26,27}. Cause scatenanti sono di solito allergeni respiratori, esercizio fisico e stress psicosociale. Le caratteristiche di queste due di-

verse modalità con cui si può instaurare un attacco asmatico acuto sono riassunte nella Tabella 2.

CLASSIFICAZIONE DELLA SEVERITÀ DELL'ATTACCO ASMATICO

Di fronte a un attacco asmatico, è fondamentale stabilirne la gravità. A tale scopo viene proposta in letteratura già dal 1997 una modalità di classificazione, tuttora valida, che considera sintomi, segni e parametri funzionali (Tabella 3)^{1,2,28}. La valutazione dei sintomi comprende: il grado di dispnea (ad esempio se è presente nel camminare, nel parlare o anche a riposo), la capacità di parlare (ad esempio se il paziente è in grado di pronunciare frasi, o solo parole, o se non è in grado di parlare), lo stato di vigilanza (ad esempio se il paziente è agitato o soporoso). L'esame obiettivo comprende: la postura, la frequenza respiratoria, l'attività dei muscoli accessori, l'auscultazione del torace, la frequenza cardiaca. È opinione concorde che l'entità dei rumori bronchiali espiratori (sibili e fischi) non sia un indicatore affidabile del grado di ostruzione al flusso aereo, in quanto un'ostruzione particolarmente severa può presentarsi con un'assenza completa di rumori respiratori (cosiddetto "torace silente"). La valutazione funzionale comprende la misurazione di PEF (*peak expiratory flow*: picco di flusso espiratorio) e/o FEV1 (*forced expiratory volume*: volume espiratorio forzato, in 1 secondo), della saturazione in O₂ con pulsossimetro, della PaO₂ e PaCO₂.

In base a tale classificazione l'attacco asmatico è definito:

1. lieve;
2. moderato;
3. severo;
4. con imminente arresto respiratorio.

I quadri clinici 3 e 4 rientrano nella definizione di attacco asmatico grave e potenzialmente fatale (*Severe Life-Threatening Asthma*), così come vanno considerati in questo gruppo di pazienti ad alto rischio anche coloro che, pur con un esordio lieve o moderato, presentano poi un progressivo deterioramento clinico e funzionale nonostante la terapia. Il trattamento d'emergenza in caso del quadro clinico n. 4 deve essere volto all'obiettivo di prevenire l'arresto respiratorio o, se quest'ultimo si è già verificato, l'arresto cardiaco.

TERAPIA DELL'ATTACCO ASMATICO GRAVE

Ossigeno

L'ossigeno (cannula nasale o maschera) è raccomandato per tutti i pazienti con attacco grave d'asma al fine di mantenere la saturazione d'ossigeno > 92% (> 95% nelle donne in gravidanza e nei pazienti con concomitante patologia cardiaca)^{1,2,3,5}. Si raccomanda di iniziare l'ossigeno prima o durante la terapia con β₂-agonisti, in quanto, senza ossigenoterapia, è riportato un possibile peggioramento dell'ipossiemia. Questo per l'effetto di venodilatazione, oltre che di broncodilatazione, dei β₂-agonisti, con conseguente possibile apertura di *shunts* polmonari e arrivo di sangue desaturato in atrio sinistro. Un *trial* randomizzato del 2003 che valutava gli effetti della somministrazione di due diverse concentrazioni di ossigeno durante gli attacchi asmatici ha evidenziato che i pazienti che ricevevano il 28% di ossigeno avevano un calo nella PaCO₂, mentre quelli che ricevevano il 100% di ossigeno, soprattutto se il livello iniziale di PaCO₂ era > 40 mmHg, avevano poi un ulteriore incremento della PaCO₂²⁹. Non è pertanto raccomandata una predeterminata FIO₂ per l'ossigenoterapia, ma la migliore guida per la somministrazione di ossigeno è l'obiettivo dalla saturazione di O₂ o della PaO₂. Durante la rianimazione cardiopolmonare o in presenza di arresto respiratorio l'ossigeno va somministrato inizialmente alla concentrazione maggiore possibile, in accordo con le linee guida ACLS^{2,3}.

β₂-agonisti

I β₂-agonisti *short-acting* per inalazione determinano un rapido effetto di broncodilatazione con minimi effetti collaterali (livello di evidenza A)^{1,3,5-8,30}. Il salbutamolo ha un inizio di effetto già dopo 5 minuti e una durata di azione fino a 6 ore. Anche se studi non recenti avevano evidenziato una maggiore efficacia della sua somministrazione per nebulizzazione continua rispetto a quella intermittente nel sottogruppo dei pazienti con esacerbazione grave di asma^{31,32}, una metanalisi pubblicata nel 2002 non ha evidenziato differenze fra la somministrazione per nebulizzazione continua o intermittente³³, per cui al momento non esistono evidenze sufficienti per raccomandare di routine la somministrazione per nebulizzazione continua. Una metanalisi della *Cochrane* non ha evidenziato

Tab. 2 Caratteristiche principali dei pazienti con attacco asmatico a esordio lento (*slow progression*) e improvviso (*sudden progression*).

Tipo 1: *slow progression*

- Esordio lento dell'attacco asmatico
- Deterioramento clinico e funzionale progressivo (> 6 ore, di solito in giorni o settimane)
- 80-90% dei pazienti che arrivano in ospedale
- Prevalenza del sesso femminile
- Scatenato spesso da infezioni delle vie aeree superiori
- Ostruzione delle vie aeree meno severa
- Lenta risposta alla terapia
- Prevalente meccanismo infiammatorio nella genesi

Tipo 2: *sudden progression*

- Esordio rapido dell'attacco asmatico
- Deterioramento clinico e funzionale rapido (< 6 ore)
- 10-20% dei pazienti che arrivano in ospedale
- Prevalenza del sesso maschile
- Scatenato spesso da allergeni respiratori
- Severa ostruzione delle vie aeree
- Rapida risposta alla terapia
- Prevalente meccanismo di broncoostruzione

Tab. 3 Classificazione della severità dell'attacco asmatico acuto (*Asthma Severity Score*) (modificato da *Expert Panel Report II*²⁸ e *American Heart Association*²).

	Lieve	Moderato	Severo	Imminente arresto respiratorio
Dispnea	Con lo sforzo	A parlare	A riposo	A riposo
Parola	Discorsi	Fraasi	Parole	Non parla
Coscienza	Può essere agitato	Di solito agitato	Di solito agitato	Confuso o assopito
Posizione	Può stendersi	Preferisce stare seduto	Non può stendersi	Non può stendersi
Frequenza respiratoria	Aumentata	Aumentata	Aumentata > 30	> 30 o esaurimento
Uso muscoli accessori	Di solito no	Sì	Sì	Movimenti toraco-addominali paradossi
Rumori respiratori	Sibili modesti a fine espirazione	Sibili in tutta l'espirazione	Sibili sia in inspirazione sia in espirazione	Assenza di sibili
Frequenza cardiaca	< 100	100-120	> 120	Bradycardia relativa
PEF*	> 80	50-80	< 50	< 50
Sat O₂ (in aria)	> 95%	91-95%	< 91%	< 91%
PaO₂	normale	> 60 mmHg	< 60 mmHg	< 60 mmHg
PaCO₂	< 42 mmHg	< 42 mmHg	> 42 mmHg	> 42 mmHg

*% del previsto o del valore migliore del paziente

neppure differenze di efficacia fra la somministrazione di salbutamolo con puff da inalatore pre-dosato + spaziatore e la somministrazione di salbutamolo per nebulizzazione, anche se nei pazienti gravemente dispnoici e poco collaboranti può risultare più difficoltosa la somministrazione in puff³⁴. La dose tipica consigliata di salbutamolo nebulizzato è di 2,5-5 mg ogni 15-20 minuti o di 10-15 mg/h.

Non ci sono evidenze sufficienti che suggeriscano un maggior beneficio dall'uso di β_2 -agonisti per vie endovenose rispetto all'uso per inalazione, ma l'efficacia di aggiungerli alla somministrazione per inalazione rimane incerta^{1,3,5-8}. Attualmente il loro uso non è raccomandato (livello di evidenza B), anche per il potenziale rischio di effetti collaterali da tossicità miocardica, tachiaritmie e ipokaliemia grave (da entrata del potassio entro le cellule indotta dalla stimolazione beta-adrenergica)³⁵.

Per il paziente con asma grave intubato, le linee guida dell'*American Heart Association*² hanno proposto nel 2003 la somministrazione di β_2 -agonisti (2,5-5 mg di salbutamolo) direttamente nel tubo tracheale subito dopo l'intubazione, per incrementarne la diffusione nell'albero bronchiale (livello di evidenza D). Tale modalità di somministrazione non viene però più citata nelle linee guida successive del 2005.

Anticolinergici

Gli anticolinergici (ipratropio bromuro) inibiscono la componente vago-mediata della bronco-costrizione che si ha durante un attacco asmatico. Il loro ruolo come broncodilatatori è comunque inferiore rispetto a quello dei farmaci β -agonisti e ha un inizio più lento. Tuttavia una analisi sistematica di *trials* clinici randomizzati ha evidenziato effetti positivi nel loro utilizzo

per via inalatoria in associazione ai β -agonisti, come ad esempio un miglioramento della funzionalità respiratoria e una riduzione del tasso di ospedalizzazione (in percentuali variabili dal 38 al 57%)³⁶⁻³⁹. Questi effetti positivi sono particolarmente evidenti nei bambini/adolescenti e in caso di attacco asmatico moderato/grave⁴⁰. Il dosaggio raccomandato è di 0,5 mg di ipratropio bromuro nebulizzato (o 8 puffs) in associazione ai β -agonisti *short-acting* (livello di evidenza A)^{1,3,5,7-9}.

Corticosteroidi

Gli steroidi sistemici sono da considerare in quanto, pur non essendo broncodilatatori, sono efficaci nella riduzione della componente infiammatoria presente nell'attacco asmatico, anche se l'inizio del loro effetto si ha dopo 6-12 ore dalla somministrazione. Una revisione del 2002 della *Cochrane* ha determinato che il loro uso precoce, sia negli adulti sia nei bambini, riduce la percentuale di ricoveri ospedalieri⁴¹. In particolare, indicazioni riportate in letteratura per una somministrazione precoce di steroidi sistemici sono^{2,3}:

- risposta lenta (> 20 minuti) ai β -agonisti inalati negli attacchi moderati e severi;
- accesso in Pronto Soccorso nei precedenti 7 giorni;
- uso abituale di corticosteroidi o loro recente interruzione (pazienti "steroidi-dipendenti").

Raccomandata è quindi la somministrazione di steroidi sistemici il più precocemente possibile in tutti i pazienti con attacco asmatico acuto moderato/severo e ai pazienti che non rispondono completamente all'iniziale terapia con β -agonisti inalati (livello di evidenza A)^{1,5,7,8}. Anche se non sono state dimostrate differenze negli effetti clinici fra la somministrazione orale ed en-

dovenosa (livello di evidenza A), la somministrazione endovenosa è preferibile nei pazienti con attacco asmatico grave che possono vomitare o hanno difficoltà a deglutire^{1,3,5,42-44}. La dose empirica iniziale proposta per la prima somministrazione endovenosa è ad esempio di 125-250 mg di metilprednisolone, anche se non vi è concordanza in letteratura, essendo riportati anche dosaggi inferiori (40 mg) e superiori (> 250 mg). Rimane controversa la somministrazione degli steroidi per inalazione. Possono essere considerate alte dosi durante l'attacco acuto, ma al momento vi sono insufficienti evidenze per raccomandarne l'uso in alternativa alla somministrazione sistemica (livello di evidenza B)¹. Alcuni trials clinici su adulti hanno evidenziato che multiple dosi di steroidi per inalazione (ad esempio 6 mg di flunisolide ogni 3 ore o 3 mg di fluticasone/h x 3 ore) possono essere utili quando iniziati precocemente durante l'attacco acuto. È stato anche riscontrato un effetto relativamente rapido (< 3 ore) dopo steroidi per inalazione rispetto alla loro somministrazione sistemica, il che ha indotto a supporre un'azione locale di vasocostrizione a livello delle mucose delle vie aeree⁴⁵⁻⁴⁷. L'associazione β_2 -agonisti-anticolinergici-corticosteroidi costituisce il cosiddetto "protocollo triplice" di somministrazione di farmaci per inalazione nell'attacco asmatico acuto⁴⁸.

Magnesio solfato

Il magnesio solfato incrementa la broncodilatazione dei pazienti che permangono sintomatici dopo la somministrazione di β -agonisti e corticosteroidi. Metanalisi di studi su adulti e bambini hanno evidenziato un effetto positivo nei pazienti con attacco asmatico severo, specialmente se poco responsivi alla terapia precoce con β -agonisti, mentre non è stata evidenziata una riduzione del tasso di ospedalizzazione o di recidive nei pazienti con attacco asmatico lieve-moderato^{49,50}. Le indicazioni dalla letteratura sono di considerare quindi la somministrazione di magnesio solfato ev nei pazienti con attacco asmatico grave e in coloro che non rispondono dopo un'ora di terapia convenzionale (livello di evidenza B)^{1,2,3,5}. Il dosaggio è di 1-2 g ev negli adulti e 25-75 mg/kg nei bambini.

Una review pubblicata su *Chest* nel 2005 ha analizzato 6 trials clinici in cui è stata valutata la somministrazione di magnesio solfato per inalazione in associazione ai β -agonisti⁵¹. Il risultato è stato un miglioramento nella funzionalità respiratoria e una riduzione nel tasso di ospedalizzazione quando veniva associato il magnesio solfato nebulizzato.

Adrenalina

L'adrenalina, come agonista adrenergico α e β ha un'azione broncodilatatrice non selettiva, per cui non sono trascurabili i suoi effetti cardiovascolari (tachicardia, tachiaritmie, ipertensione, aumentato consumo miocardico di ossigeno). Il suo uso è limitato all'attacco asmatico severo, a imminente rischio di arresto respiratorio, monitorandone gli effetti cardiovascolari (livello di evidenza C e D)^{2,3}. In questa categoria di pazienti

le linee guida dell'*American Heart Association* raccomandano di non ritardarne la somministrazione temendo possibili effetti collaterali, in quanto l'adrenalina potrebbe ridurre in questi casi il rischio di dover ricorrere a manovre più invasive, come la ventilazione assistita, o a manovre di rianimazione cardiopolmonare. Il dosaggio suggerito è 0,01 mg/kg im (o ev lenta) diviso in 3 dosi a distanza di 20 minuti (oppure un dosaggio di 0,3 mg ripetuto ogni 20 minuti x 3 volte).

Metilxantine (aminofillina ev)

È ampiamente dimostrato che l'aminofillina in monoterapia ha un'azione di broncodilatazione inferiore rispetto a quella dei β -agonisti e che il suo impiego in associazione alla terapia con β -agonisti non ne incrementa l'effetto, anzi, ne potenzia gli effetti collaterali come tachicardia, tachiaritmie, tremori, nausea⁵². Per questo vi è consenso unanime nel non raccomandarne l'uso di routine nell'attacco asmatico (livello di evidenza A)^{1,3,5,6-9}. La somministrazione di aminofillina, secondo alcuni Autori, va riservata soltanto a quei pazienti con un attacco asmatico grave che non rispondono ai β -agonisti, all'ipratropio bromuro, ai corticosteroidi e all'adrenalina, oppure a quei pazienti che hanno già risposto positivamente alla loro somministrazione durante un precedente episodio acuto^{2,3}. Il dosaggio consigliato è di 5-6 mg/kg in 20-30 minuti. Per quei pazienti che al momento dell'attacco asmatico sono già in terapia con metilxantine, è opportuno un dosaggio dei livelli plasmatici prima dell'eventuale somministrazione⁵.

Heliox

Si tratta di una miscela gassosa di elio e ossigeno in proporzione circa 70:30, meno vischiosa dell'aria, che facilita la somministrazione dei β -agonisti nebulizzati e la loro diffusione e deposito nell'albero bronchiale. Il suo utilizzo può essere utile nell'attacco asmatico grave (livello di evidenza B)^{1,3,5}.

Ventilazione assistita: NIPPV

La ventilazione non invasiva a pressione positiva (*NonInvasive Positive-Pressure Ventilation*: NIPPV) può dare un supporto al paziente con attacco asmatico grave che non risponde alla terapia iniziale. Il paziente deve però avere tre requisiti fondamentali:

- essere sveglio e con riflessi di protezione delle vie aeree;
- essere collaborante;
- avere una respirazione spontanea efficace.

I vantaggi della NIPPV sono molteplici:

- riduce l'affaticamento dei muscoli respiratori;
- riduce il lavoro respiratorio;
- migliora l'ossigenazione e l'eliminazione della CO₂;
- riduce, per azione meccanica, la resistenza delle vie aeree;
- rispande eventuali aree di atelettasia;
- può evitare l'intubazione e le sue complicanze;
- facilita la rimozione delle secrezioni.

La BiPAP (*Bilevel Positive Airway Pressure*) è il più efficace tipo di NIPPV per l'attacco asmatico e dovrebbe essere considerata nelle esacerbazioni gravi (livello di evidenza A)^{2,3,7,53}. Consente un controllo separato della pressione inspiratoria ed espiratoria. Gli esperti consigliano di iniziare con una pressione positiva inspiratoria di 8-10 cm H₂O e una pressione positiva espiratoria di 3-5 cm H₂O. Uno studio recente ha comparato la ventilazione *bi-level* associata alla terapia medica convenzionale con la sola terapia convenzionale nei pazienti con attacco asmatico grave⁷. I pazienti inclusi nel gruppo con la ventilazione *bi-level* hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità polmonare (valutata con il FEV₁, cioè il volume espiratorio forzato in 1 secondo) e una minore necessità di intubazione tracheale^{54,55}.

Intubazione tracheale

L'intubazione endotracheale non risolve il problema della costrizione delle vie aeree distali nell'attacco asmatico e può presentare rischi, quali l'esacerbazione della broncostrizione, l'intrappolamento dell'aria nelle vie aeree ("auto-PEEP": *Positive End-Expiratory Pressure*) e il barotrauma. La decisione di intubare in caso di attacco asmatico grave è basata sulla valutazione clinica del paziente. Indicazioni all'intubazione riportate in letteratura^{2,3,5} sono:

- apnea o coma;
- mancato miglioramento dopo NIPPV;
- associazione con anafilassi;
- comparsa di alterato livello di coscienza, confusione, sonnolenza;
- esaurimento muscolare;
- ipossiemia marcata (PaO₂ < 50 mmHg).

È raccomandato che l'intubazione, una volta valutata come necessaria, venga eseguita senza ritardi, possibilmente da personale esperto nella tecnica (livello di evidenza D)^{1,2,3,11}. È consigliato utilizzare un tubo tracheale di grosso calibro, per diminuire la resistenza delle vie aeree e per facilitare l'eventuale mobilizzazione di "tappi" di muco. Si consiglia inoltre una ventilazione lenta, con frequenza 8-10/minuto, in modo da consentire un tempo di espirazione sufficientemente lungo da ridurre il fenomeno dell'"auto-PEEP". La strategia di ventilazione raccomandata (livello di evidenza C) è detta "ipercapnia permissiva" o "ipoventilazione controllata", con volume corrente di 6-8 ml/kg e rapporto inspirazione/espirazione di 1:4 o 1:5, per minimizzare la pressione nelle vie aeree^{1-3,5,56}. È altresì raccomandato di continuare la somministrazione di β-agonisti per via endotracheale nel paziente intubato.

Farmaci sedativi

Solo nell'immediato periodo peri-intubazione nell'attacco asmatico grave è consigliata la somministrazione di agenti sedativi e ipnotici. Fra le benzodiazepine è preferibile il midazolam (0,1-0,2 mg/kg), che è a rapida azione, iniziando il suo effetto già dopo 1-2 minuti, e che può essere ripetuto.

Il propofol è un sedativo con azione di bronco-

dilatazione, efficace sia per l'intubazione sia per il mantenimento della sedazione durante la ventilazione assistita. Cautela nel suo uso è dovuta al rischio di ipotensione, particolarmente nel paziente ipovolemico. Il dosaggio è 2-2,5 mg/kg ev^{2,3}.

È riportato in letteratura l'uso della ketamina, un agente sedativo, analgesico e anestetico dissociativo, con effetto di broncodilatazione dovuto a tre diversi meccanismi: stimolazione adrenergica, blocco colinergico e azione antistaminica^{2,3,5,57,58}. È proposta nell'attacco asmatico grave, che necessita di intubazione endotracheale, alla dose di 2 mg/kg ev (livello di evidenza D). Effetti collaterali derivanti dal suo uso sono però dati da aumentata secrezione bronchiale, allucinazioni e un più lungo periodo di ospedalizzazione, per cui nel paziente non intubato i vantaggi dati dalla broncodilatazione risultano inferiori rispetto agli svantaggi. Non ne è pertanto consigliato l'uso nel paziente senza indicazione all'intubazione tracheale.

CONCLUSIONI DEL CASO

Il caso presentato è stato quello di un attacco asmatico grave in cui la somministrazione di farmaci β₂-agonisti per aerosol, effettuata dalla paziente stessa prima dell'allertamento del 118, non era stata sufficiente a risolvere il broncospasmo e a prevenire l'arresto respiratorio. Il primo approccio alla paziente a domicilio è stato dunque basato sulle note linee guida ACLS^{2,3,11} e sull'immediato supporto ventilatorio. Il primo farmaco somministrato è stata l'adrenalina. Alla luce della discussione precedente e della gravità dell'attacco asmatico, appare giustificata la scelta di questo farmaco, anche se in letteratura il dosaggio consigliato è lievemente inferiore rispetto a quello utilizzato e la prima via di scelta riportata dalla maggior parte degli Autori è quella intramuscolare, che consente una somministrazione anticipata, e non quella endovenosa. Non essendovi comunque stati ritardi nel reperimento dell'accesso venoso ed essendo la paziente già monitorizzata dal punto di vista cardiovascolare, appare accettabile la somministrazione endovenosa.

La scelta di procedere a una immediata intubazione orotracheale è stata motivata dalla presenza di apnea. Fondamentali durante la ventilazione assistita sono la frequenza bassa delle insufflazioni/minuto e il basso volume insufflato, al fine di ridurre l'auto-PEEP. Tale modalità di ventilazione non è sempre facile da effettuare manualmente in emergenza, soprattutto in un paziente con segni clinici e strumentali di iposia, per cui è frequente il rischio di iperventilare. Non è stato preso in considerazione il magnesio solfato ev, di cui in letteratura è riportata la possibile utilità nelle riacutizzazioni medio-gravi. Discutibile è la decisione di somministrare l'amino-fillina. Benché ormai non sia più unanimemente considerato farmaco di prima scelta nell'attacco asmatico, viene comunque ancora riportata come possibilità terapeutica nell'attacco grave, dopo i β₂-agonisti, gli anticolinergici, gli steroidi e l'adrenalina.

La scelta della terapia steroidea precoce è stata opportuna, alla luce del documentato effetto positivo, anche se tardivo, sulla riduzione della componente infiammatoria nella genesi dell'attacco asmatico. Perplessità rimangono sul dosaggio somministrato, dato che in letteratura i trials pubblicati riportano dosaggi molto inferiori rispetto a quello utilizzato. Non esistono comunque evidenze di un possibile ruolo dannoso di un dosaggio elevato somministrato in corso di crisi acuta.

La prima emogasanalisi, eseguita in Pronto Soccorso subito dopo l'arrivo della paziente già trattata in fase extra-ospedaliera, ha evidenziato una acidosi respiratoria con ipercapnia e iperosigenazione. D'altra parte, l'utilizzo di una FIO₂ del 100% per la ventilazione manuale durante il primo trattamento a domicilio è stato giustificato dallo stato di arresto respiratorio della paziente.

Bibliografia

- National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Update on selected topics. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (suppl 5): S141-S219.
- American Heart Association. *ACLS, The Reference Textbook*. 2003.
- AHA Guidelines. *Circulation* 2005; 112: IV.
- American Association for Respiratory Care (AARC). Intermittent positive pressure breathing 2003 revision and update. *Respir Care* 2003; 48: 540-546.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JD. Acute asthma in adults. *Chest* 2004; 125: 1081-02.
- British Guideline on the management of asthma. *A clinical national guideline*. National Guideline Clearinghouse, 2005(www.guideline.gov).
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). *Emergency Room management of Asthma*. National Guideline Clearinghouse, 2006(www.guideline.gov).
- GINA. *Global Initiative for Asthma: global strategy for asthma management and prevention*. National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, 2006.
- GINA. *Global Initiative for Asthma*. Edizione italiana. <http://www.ginasima.it/gina> 2003.htm (ultimo accesso 30 marzo 2007).
- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Guideline-defining asthma clinical trials of the National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network and Childhood Asthma Research and Education Network. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 3-11.
- European Resuscitation Council Guidelines. *Resuscitation* 2005; 67S1: S1-S2.
- Sly RM. Decreases in asthma mortality in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 121-127.
- Wark PAB, Gibson PG. Asthma exacerbation: pathogenesis. *Thorax* 2006; 61: 909-915.
- Turner MO, Noertjojo K, Vedal S. Risk factor for near-fatal asthma: a case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1808-09.
- Hessel PA, Mitchell I, Tough S et al. Risk factors for death from asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 362-368.
- Crane J, Burgess CD, Graham AN et al. Hypokaemic and electrocardiographic effects of aminophylline and salbutamol in obstructive airway disease. *N Z Med J* 1987; 100: 309-311.
- Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN. Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 285-288.
- McFadden ER, Warren EL. Observations on asthma mortality. *Ann Intern Med* 1997; 127: 142-147.
- Mitchell I, Tough SC, Semple LK. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest* 2002; 121: 1407-13.
- Sturdy PM, Butland BK, Anderson HR et al. Death certified as asthma and use of medical service: a national case-control study. *Thorax* 2005; 60: 909-915.
- Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, Garret J. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: demographics, health care, and management of acute attack. *Thorax* 2000; 55: 1007-15.
- Holgate ST, Polosa R. The mechanism, diagnosis and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006; 368: 780-793.
- Holgate ST. Mediator and cytokine mechanism in asthma. *Thorax* 1993; 48: 103-109.
- Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 551-559.
- Boulet LP. Physiopathology of airway hyperresponsiveness. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 166-171.
- Kolbe J, Fergusson W, Garret J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. *Thorax* 1998; 53: 241-247.
- Barr RG, Woodruff PG, Clark S et al. Sudden onset asthma exacerbations: clinical features, response to therapy, and 2-week follow up. *Eur Respir J* 2000; 15: 266-273.
- National Asthma Education And Prevention Program. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *NIH Publication* 1997; 97: 4051.
- Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V et al. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on arterial carbon dioxide tension and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003; 124: 1312-27.
- Simpson AJ, Matusiewicz SP, Brown PH, McCall IA et al. Emergency pre-hospital management of patients admitted with acute asthma. *Thorax* 2000; 55: 97-101.
- Lin RY, Sauter D, Newman T, Sirleaf J. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1847-53.
- Rudnitzky GS, Eberlein RS, Shoffstall JM. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1842-46.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2002; 122: 160-165.
- Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002; 121: 1036-41.

35. Abramson MJ, Walters J, Walters EH. Adverse effects of beta-agonists: are they clinically relevant? *Am J Respir Med* 2003; 2(4): 287-297.
36. 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.
37. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Burschtin O. Ipratropium bromide in acute adult severe asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999; 107: 363-370.
38. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Care Med* 2000; 161: 1862-68.
39. Rodrigo GJ, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. *Chest* 2002; 121: 1977-87.
40. Chakraborti A, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and salbutamol versus salbutamol alone in children with acute exacerbation of asthma. *Indian J Pediatr* 2006; 73(11): 979-983.
41. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, Update software 2004.
42. Gibbs MA, Camargo CA Jr, Rowe BH, Silverman RA. State of the art: therapeutic controversies in severe acute asthma. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 800-814.
43. Ratto D, Alfaro C, Sipsy J, Giovsy MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988; 260: 527-529.
44. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 1 (ISSN 1464-780X).
45. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 2006; 130(5): 1301-11.
46. Rizzo MC, Sole D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr* 2006; 82(suppl. 5): S198-S205.
47. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD002308.
48. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. *Chest* 2003; 123: 1908-15.
49. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the Literature. *Annals Emerg Med* 2000; 36: 181-189.
50. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Magnesium Sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001490.
51. Blitz M, Blitz S, Hughes R *et al*. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma. *Chest* 2005; 128: 337-344.
52. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *The Cochrane Library*, Issue 4, Oxford. Update 2002.
53. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109: 179-193.
54. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003; 123: 1018-25.
55. Fernandez MM, Villagral A, Blanchl L. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 2001; 27: 486-492.
56. Oddo M, Feihl F, Schaller MD, Perret C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects. *Intensive Care Med* 2006; 32: 501-510.
57. Sarma VJ. Use of Ketamine in acute severe asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 106-107.
58. Lan TT, Zed PJ. Does Ketamine have a role in managing severe exacerbations of asthma in adults? *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1100-06.