



Gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica

L'aggiornamento 2016 delle linee guida della Società Italiana di Pediatria sulla gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica.

Introduzione

L'ATTACCO ACUTO DI ASMA (CHIAMATO ANCHE riacutizzazione o fase acuta dell'asma) è una condizione frequente in età pediatrica ed è causa di un elevato numero di prestazioni in Pronto Soccorso (PS) e di ricoveri in ospedale.¹ L'attacco acuto d'asma può essere scatenato da infezioni (spesso virali), da esposizione ad allergeni o a irritanti (incluso il fumo di tabacco), da alcuni farmaci, dall'esercizio fisico e dallo stress.¹ L'attacco acuto d'asma si può verificare anche in persone che sono

già in trattamento per l'asma. Quando l'asma non è controllato, o in alcuni pazienti ad alto rischio, questi episodi possono essere frequenti e gravi, richiedono talvolta cure sanitarie urgenti, e possono essere anche fatali.² Il panel multidisciplinare della Società Italiana di Pediatria (SIP) ha recentemente prodotto una nuova linea guida (LG) sul trattamento domiciliare e in PS dell'attacco acuto di asma in bambini di età superiore ai 2 anni, utilizzando la metodologia GRADE.³ L'obiettivo è di fornire raccoman-



Luciana Indinnimeo (coordinatore)¹,
Michele Miraglia Del Giudice (revisore scientifico)²,
Elena Chiappini (responsabile della metodologia scientifica)³,
Roberto Bernardini⁴, Carlo Capristo², Fabio Cardinale⁵,
Salvatore Cazzato⁶, Giampiero Chiamenti⁷, Elena
Chiappini³, Iolanda Chinellato⁸, Giovanni Corsello⁹,
Renato Cutrera¹⁰, Liviana Da Dalt¹¹, Duse Marzia¹,
Filippo Festini¹², Sandra Frateiacchi¹³, Luciana Indinnimeo¹,
Domenico Minasi¹⁴, Michele Miraglia Del Giudice²,
Andrea Novelli¹⁵, Giorgio Piacentini¹⁶, Pietro Scoppi¹⁷,
Eleonora Tappi (estensori)¹⁸

¹ Dipartimento Integrato di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile,
Università degli Studi di Roma "Sapienza", Roma

² Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale
e Specialistica, Seconda Università di Napoli, Napoli

³ A.O.U. Meyer, Dipartimento di Scienze per la Salute,
Università degli Studi di Firenze, Firenze

⁴ U.O.C. Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli

⁵ U.O.C. Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia,
A.O.U. "Consortoriale-Policlinico" Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

⁶ SOD Pediatria, "G. Salesi", AOU Ospedali Riuniti, Ancona

⁷ Federazione Italiana Medici Pediatri

⁸ U.O.C. Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, Taranto

⁹ Dipartimento Materno Infantile, Università di Palermo, Palermo

¹⁰ U.O.C. Broncopneumologia Dipartimento Pediatrico Universitario
Ospedaliero Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

¹¹ Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino,
Università di Padova, Padova

¹² Dipartimento di Scienze per la Salute,
Università degli Studi di Firenze, Firenze

¹³ FederASMA e ALLERGIE Onlus

¹⁴ Ospedale S. Maria degli Ungheresi, Polistena,
ASP di Reggio Calabria

¹⁵ Dipartimento di Scienze per la Salute,
Università degli Studi di Firenze, Firenze

¹⁶ Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Odontostomatologiche e Materno Infantili, Università di Verona, Verona

¹⁷ Ospedale San Matteo degli Infermi, USL Umbria 2, Spoleto

¹⁸ Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute, Torino

dazioni basate sulle evidenze scientifiche per identificare e valutare i corretti percorsi diagnostici e terapeutici, per evitare la sovrapposizione di interventi e per ottimizzare i risultati. La LG è rivolta ai pediatri, ai medici di medicina generale che lavorano sul territorio o in strutture ospedaliere, a medici specialisti in medicina di urgenza e agli infermieri che si occupano di bambini con asma.



Box 1.

Raccomandazioni per il ricovero.

Insufficienza respiratoria.

Gravità dei parametri clinici (dispnea importante, wheezing in-espiratorio, uso della muscolatura accessoria, cianosi, torace silente, stato mentale alterato), in particolare dopo il trattamento broncodilatatore.

SaO₂ <92%, in particolare dopo trattamento broncodilatatore.

PEF <60% (valori riferiti a quelli teorici o, se conosciuto, al valore personale migliore), in particolare dopo broncodilatatore.

Presenza di complicanze (es. pneumotorace, pneumomediastino, atelettasie, polmonite).

Criteri più rigidi devono essere invece adottati per pazienti osservati nel pomeriggio o di notte, con precedenti episodi asmatici gravi, con "asma instabile", con ridotta percezione dei sintomi, con scarso sostegno familiare o con difficoltà a raggiungere l'ospedale in caso di ulteriore aggravamento.

Metodi

METODOLOGIA

La LG è stata sviluppata secondo la metodologia GRADE³ e fornisce raccomandazioni sul trattamento domiciliare e ospedaliero dell'attacco acuto di asma in bambini di età superiore a 2 anni. Non sono inclusi bambini <2 anni di età, con immunodeficienza congenita o acquisita, con cardiopatie emodinamicamente significative, con preesistente malattia polmonare cronica.

Non sono oggetto di questo documento le raccomandazioni sul trattamento dell'attacco acuto d'asma in bambini ricoverati e le indicazioni per il supporto ventilatorio avanzato in Unità di Terapia Intensiva (UTI).

RACCOLTA E VALUTAZIONE DELLE PROVE DI EFFICACIA E SVILUPPO DELLA CLASSIFICAZIONE

DELLE RACCOMANDAZIONI

Per la formulazione delle raccomandazioni, in accordo con la metodologia GRADE³ sono state usate le seguenti espressioni standard:

- si deve utilizzare (raccomandazione "positiva forte")
- si potrebbe utilizzare (raccomandazione "positiva debole")



- ➔ ■ non si dovrebbe utilizzare (raccomandazione “negativa debole”)
- non si deve utilizzare (raccomandazione “negativa forte”).

La versione completa della LG, i risultati della ricerca bibliografica e le griglie di valutazione dei lavori sono disponibili sul sito della SIP (www.sip.it).



Figura 1. Decisioni operative nella gestione dell'attacco acuto lieve di asma.

GESTIONE DELL'ATTACCO ACUTO LIEVE DI ASMA			
Capacità di parola	<i>discorsi</i>	Uso muscoli accessori	<i>assente</i>
Frequenza respiratoria	<i>normale</i>	Frequenza cardiaca	<i>normale</i>
Colorito	<i>normale</i>	PEF-FEV1	<i>>80 %</i>
Sensorio	<i>normale</i>	SaO2 (in aria)	<i>>95%</i>
Wheezing	<i>fine espiratorio</i>	PaCO2 (mmHg)	<i><38</i>
SALBUTAMOLO con spray con distanziatore o nebulizzazione, ogni 20 min. fino ad un massimo di 3 dosi			
Risposta soddisfacente e stabile per 1 h ↓		Risposta insoddisfacente o ricaduta nella 1^a h ↓	
RICOVERO NON NECESSARIO Il paziente può continuare il SALBUTAMOLO ogni 4-6 h, poi con frequenza minore per 7 giorni. Per i pazienti in trattamento con STEROIDI INALATORI (CSI) continuare ad utilizzarli alle loro dosi abituali.		RIPETERE: SALBUTAMOLO (ogni 20 min. per 3 dosi) + STEROIDE, per os (CSO).	
		Migliora ↓	Non migliora ↓
		Continuare SALBUTAMOLO e CSO	Trattare come ATTACCO MODERATO

Figura 2. Decisioni operative nella gestione dell'attacco acuto moderato di asma.

GESTIONE DELL'ATTACCO ACUTO MODERATO DI ASMA			
Capacità di parola	<i>frasi</i>	Uso muscoli accessori	<i>moderato</i>
Frequenza respiratoria	<i>aumentata</i>	Frequenza cardiaca	<i>aumentata</i>
Colorito	<i>pallore</i>	PEF-FEV1	<i>60-80%</i>
Sensorio	<i>agitazione</i>	SaO2 (in aria)	<i>92-95%</i>
Wheezing	<i>espiratorio</i>	PaCO2 (mmHg)	<i>38-42</i>
SALBUTAMOLO + IPRATROPIUM con distanziatore o nebulizzazione ogni 20 min. per 3 dosi STEROIDE per os			
Risposta soddisfacente e stabile per 1 h ↓		Risposta insoddisfacente o ricaduta nella 1^a h ↓	
Ridurre progressivamente la frequenza di somministrazione di SALBUTAMOLO + IPRATROPIUM Continuare CSO		RICOVERO RIPETERE: SALBUTAMOLO + IPRATROPIUM (ogni 20 min. per 3 dosi) Continuare CSO Somministrare O2 per raggiungere SaO2 >95%	
<i>Eventualmente continuare solo SALBUTAMOLO e CSO</i>		Migliora ↓	Non migliora ↓
		Ridurre in base alla risposta clinica	Trattare come ATTACCO GRAVE

Summary dei risultati / Valutazione clinica

I sintomi clinici correlano poco con la gravità dell'ostruzione; pertanto è necessario integrarli con valutazioni oggettive.⁴⁻⁶

Le caratteristiche dell'attacco d'asma lieve moderato e grave e le indicazioni al ricovero sono state riportate nelle Figure 1-3 e nel Box 1.

Raccomandazione 1. Per definire con precisione la gravità dell'attacco d'asma si potrebbe integrare il quadro clinico con rilevazioni oggettive quali la saturazione di ossigeno del sangue (SaO2) in aria, il picco di flusso espiratorio (PEF) o il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) quando possibile, ed eventualmente, nei casi gravi, la pressione parziale di CO2 nel sangue (PaCO2). **Raccomandazione positiva debole.**



Ossigenoterapia

L'ipossia è una condizione sempre presente nell'asma acuto, anche se di entità variabile in base alla gravità dell'episodio.^{2,7,8}

Raccomandazione 2. Tutti i bambini con asma grave o con SaO2 <92% devono ricevere ossigeno umidificato attraverso maschera facciale o nasocannule, con flussi sufficienti per raggiungere e mantenere una normale saturazione di ossigeno (≥95%). **Raccomandazione positiva forte.**



β₂ agonisti

I β₂ agonisti a breve durata d'azione sono i broncodilatatori che rappresentano il trattamento di prima scelta in caso di asma acuto. Il salbutamolo è un valido presidio terapeutico per tutte le età, la somministrazione per via inalatoria costituisce la modalità tradizionale di trattamento.

Raccomandazione 3. Il salbutamolo è il farmaco β₂ agonista di riferimento per il trattamento dell'attacco acuto d'asma. In caso di attacco grave, si deve utilizzare la somministrazione in dosi frequenti, fino a 3 cicli ogni 20-30 minuti nella prima ora, mentre dosi più distanziate sono sufficienti nelle forme lievi. **Raccomandazione positiva forte.**

Nelle crisi asmatiche lievi e moderate, il dispositivo ottimale per erogare i β₂ agonisti è rappresentato dal Metered Dose Inhaler (MDI) con il distanziatore.

Raccomandazione 4. Il MDI con il distanziatore deve essere utilizzato per erogare i β₂ agonisti nelle crisi asmatiche lievi e moderate. **Raccomandazione positiva forte.**

Anticolinergici e corticosteroidi rappresentano due raccomandazioni positive forti: i primi, aggiunti ai β_2 agonisti, per la loro azione broncodilatatrice, i secondi per ridurre ricoveri e prevenire ricadute.

La dose da erogare con lo spray predosato nel distanziatore deve essere individualizzata in base alla gravità dell'attacco. 200-400 mcg (2-4 spruzzi) possono essere sufficienti se l'attacco è lieve, ma può essere necessario somministrare fino a 10 spruzzi/dose nelle forme più gravi. La dose di salbutamolo può essere ripetuta ogni 20-30 minuti nella prima ora negli attacchi gravi, poi con frequenza variabile a seconda della risposta clinica.

Quando non è possibile erogare il salbutamolo con il distanziatore, si utilizza la nebulizzazione alla dose 2,5 mg fino a 5 mg, che nelle forma di maggiore gravità può essere ripetuta ogni 20-30 minuti nella prima ora.

La somministrazione di salbutamolo per via endovenosa può rappresentare un intervento efficace in caso di asma acuto grave che non ha risposto a dosi ottimali di β_2 agonista per via inalatoria.

Raccomandazione 5. In caso di mancata risposta a dosi ottimali di β_2 agonista per via inalatoria, potrebbe essere aggiunta la somministrazione per via endovenosa di salbutamolo, sotto attento monitoraggio clinico e funzionale, con disponibilità di supporto rianimatorio. **Raccomandazione positiva debole.**

Raccomandazione 6. In caso di trattamento prolungato con alte dosi di salbutamolo, devono essere monitorati i livelli sierici di potassio per provvedere, se necessario, ad una sua supplementazione e deve essere effettuato monitoraggio elettrocardiografico continuo. **Raccomandazione positiva forte.**



Anticolinergici (ipratropium bromuro)

Possiedono un'azione broncodilatatrice minore e più lenta dei β_2 agonisti, ma sinergica con essi.⁹ Il preparato comunemente utilizzato è l'ipratropium bromuro. L'utilizzo di ipratropium bromuro, 125-250 mcg/dose (<4 aa) / 250-500 mcg/dose (>4 aa) contestualmente al salbutamolo, deve essere frequente (ogni 20-30 minuti) nelle prime due ore e successivamente deve essere somministrato, sempre in associazione con il salbutamolo, ad intervalli di 4-6 ore oppure sospeso.

Raccomandazione 7. In caso di asma moderato e grave, deve essere aggiunto ipratropium bromuro in multiple somministrazioni alla terapia con β_2 agonisti per via inalatoria. **Raccomandazione positiva forte.**



Corticosteroidi

I dati della letteratura indicano che i corticosteroidi sistemici (CSS) forniscono benefici nel trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute nei bambini. Non esistono sostanziali differenze di risposta in base alla via di somministrazione (orale o parenterale). Pertanto si consiglia quella orale, perché ugualmente efficace, ma meno invasiva e costosa. Considerato il tempo necessario per modulare l'espressione genica e la sintesi proteica, la maggior parte degli effetti di CSS non è immediata, ma si verifica alcune ore dopo la somministrazione. Ciò è di importanza clinica in quanto gli effetti benefici della terapia con CSS si manifestano con un certo ritardo. →

Figura 3. Decisioni operative nella gestione dell'attacco acuto grave di asma.

GESTIONE DELL'ATTACCO ACUTO GRAVE DI ASMA			
Capacità di parola	<i>poche parole</i>	Uso muscoli accessori	<i>marcato</i>
Frequenza respiratoria	<i>aumentata</i>	Frequenza cardiaca	<i>aumentata</i>
Colorito	<i>pallore/cianosi</i>	PEF-FEV1	<60%
Sensorio	<i>agitazione</i>	SaO2 (in aria)	<92%
	<i>intensa</i>	PaCO2 (mmHg)	>42
Wheezing	<i>espiratorio/inspiratorio</i>		
SALBUTAMOLO + IPRATROPIUM con distanziatore o nebulizzazione ogni 20 min. per 3 dosi STEROIDE per os o per via parenterale / O2 / RICOVERO			
Risposta soddisfacente e stabile per 1 h ↓		Risposta insoddisfacente o ricaduta nella 1^a h ↓	
Ridurre progressivamente la frequenza di somministrazione di SALBUTAMOLO + IPRATROPIUM (inizialmente ogni ora per 3 dosi) Continuare CSO e O2 se SaO2 <95%		RIPETERE: SALBUTAMOLO + IPRATROPIUM (ogni 20 min. per 3 dosi) Continuare CSO e O2 per raggiungere SaO2 ≥ 95% Se non migliora considerare: SALBUTAMOLO EV AMINOFILLINA RICOVERO IN UTI	

→ Tuttavia studi recenti suggeriscono che i CSS possono avere anche effetti più rapidi sull'infiammazione grazie a meccanismi non genomici che non sono mediati da cambiamenti nell'espressione genica.¹⁰

La somministrazione precoce ne ottimizza l'efficacia. La somministrazione dei CSS entro un'ora dal triage riduce significativamente il tasso di ospedalizzazione e il tempo di permanenza al PS.¹¹

Nei bambini è preferibile utilizzare un preparato solubile in quanto spesso non sono in grado di deglutire le compresse. Si raccomanda, in accordo con le linee guida internazionali, il prednisolone soluzione orale (1-2 mg/kg in 1-2 somministrazioni fino ad un massimo di 40 mg/die) ora disponibile anche in Italia. Sono presenti in commercio, oltre al prednisolone soluzione orale, il betametasone in forma solubile orale (0,1-0,2 mg/kg/die in 1-2 somministrazioni), il desametasone in gocce o compresse (0,1-0,2 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni), il prednisone esiste solo in compresse (1-2 mg/kg in 1-2 somministrazioni); e il deflazacort in gocce o compresse (1-2 mg/kg in 1-2 somministrazioni), quest'ultimo molto costoso e di pessimo sapore.

La via venosa deve essere riservata ai bambini gravi che non sono in grado di assumere farmaci per via orale (metilprednisolone 1-2 mg/Kg/6-8 h, max 40mg/dose; idrocortisone 5-10 mg/Kg/6-8 h).

Dosi più basse di steroidi sembrano efficaci quanto quelle più elevate, nella maggior parte dei bambini, con minori effetti collaterali. Non ci sono evidenze chiare sulla durata ottimale del trattamento, tuttavia alcuni esperti consigliano di protrarre la terapia in media per 3-6 giorni.¹² Il trattamento per 3-6 giorni non è associato a sintomi da sospensione, in modo particolare se si utilizzano CSS con breve o intermedia emivita biologica (ad esempio, idrocortisone e prednisolone).

Raccomandazione 8. I corticosteroidi sistemici, preferibilmente per via orale per 3-5 giorni, devono essere utilizzati nell'attacco acuto d'asma moderato-grave per ridurre la frequenza dei ricoveri e prevenire la ricaduta dei sintomi dopo la presentazione iniziale.

La via endovenosa deve essere riservata a casi selezionati e gravi di bambini che non sono in grado di assumere farmaci per via orale. **Raccomandazione positiva forte.**



Corticosteroidi inalatori

L'aggiunta di corticosteroidi inalatori (CSI) ad alte dosi alla somministrazione di β_2 agonisti a breve durata d'a-

zione nel trattamento dei bambini con attacco asmatico acuto moderato-grave comporta una remissione dei sintomi più rapida, una migliore funzionalità respiratoria, una minore necessità di terapia cortisonica sistemica e un minor tasso di ospedalizzazione.^{13,14}

L'aggiunta di CSI ad alte dosi alla terapia di base dell'attacco asmatico includente i CSS non determina benefici clinici ad una o due ore.

Paragonando il trattamento con CSI ad alte dosi e CSS, non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di tasso di ricovero, visite non programmate al PS e necessità di terapia aggiuntiva con CSS.¹⁵

Non vi è sufficiente evidenza che la singola terapia con CSI ad alte dosi possa sostituire quella con CSS.¹⁶ I CSI sono ben tollerati con esigui effetti collaterali a breve termine.

Raccomandazione 9. Non si dovrebbero utilizzare i corticosteroidi per via inalatoria in alternativa o in aggiunta agli steroidi sistemici in corso di attacco acuto d'asma. Durante un attacco acuto d'asma non si dovrebbe aumentare la dose di corticosteroidi inalatori nei bambini già in trattamento di fondo con tali farmaci, che dovranno essere assunti alle dosi abituali. **Raccomandazione negativa debole.**



Aminofillina

L'associazione della aminofillina ai β_2 agonisti e agli steroidi nell'asma acuto non offre sostanziali vantaggi e può provocare effetti collaterali anche gravi, tuttavia alcuni singoli pazienti ne traggono giovamento.^{2,7,8} La somministrazione di aminofillina può pertanto essere contemplata in aggiunta al trattamento abituale nei pazienti con imminente insufficienza respiratoria.

Raccomandazione 10. L'aminofillina non si deve utilizzare nel caso di asma acuto lieve o moderato. **Raccomandazione negativa forte.**

Raccomandazione 11. Nell'asma acuto grave refrattario alla terapia iniziale con β_2 agonisti per via inalatoria e CS orali, il salbutamolo ev o l'aminofillina ev potrebbero essere utilizzati. I risultati della letteratura non mostrano differenze significative tra i due trattamenti. La decisione riguardo quale farmaco utilizzare potrebbe basarsi sul rischio di effetti collaterali e sulla disponibilità di ricovero in UTI. **Raccomandazione positiva debole.**



Adrenalina

L'adrenalina non offre vantaggi rispetto ai β_2 agonisti nel trattamento dell'asma acuto e comporta un rischio di eventi avversi maggiore particolarmente nei pazienti ipossiemicici.^{2,7,8}

Raccomandazione 12. L'adrenalina non si deve utilizzare nel trattamento dell'asma acuto per il suo peggior rapporto costo/beneficio rispetto ai β_2 agonisti. **Raccomandazione negativa forte.**



Antileucotrieni

Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa rispetto al rischio di ricovero ospedaliero con l'uso di montelukast orale in aggiunta alla terapia standard.¹⁷

Raccomandazione 13. Gli antileucotrieni in aggiunta alla terapia standard non si dovrebbero utilizzare per la scarsità delle evidenze disponibili. **Raccomandazione negativa debole.**



Conclusioni

La revisione della letteratura supporta l'impiego del salbutamolo come farmaco β_2 agonista di riferimento. L'aggiunta di ipratropium bromuro è un valido ausilio nelle forme moderate e gravi. È importante sottolineare come l'aggiunta di CS nelle forme moderata e grave è tanto più efficace quanto più precocemente effettuata. I CSS, preferibilmente per via orale per 3-5 giorni, devono essere utilizzati nell'attacco acuto d'asma moderato-grave per ridurre la frequenza dei ricoveri e prevenire la ricaduta dei sintomi dopo la presentazione iniziale. La via endovenosa deve essere riservata a casi selezionati e gravi di bambini che non sono in grado di assumere farmaci per via orale. Gli antileucotrieni non sono al momento raccomandati nel trattamento dell'attacco acuto d'asma ■

Tutti coloro che hanno partecipato all'elaborazione delle linee guida hanno dichiarato di non avere alcun conflitto d'interesse.

L. Indinnimeo et al. | Gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica

Bibliografia

1. Indinnimeo L, Barbato A, Cutrera R, et al. Gestione dell'attacco acuto d'asma in età pediatrica. *It J Pediatrics* 2008;33:14-33.
2. National Health, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Publication n. 95-3659, 1995 Bethesda, Maryland, revised 2015.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
4. Koga T, Tokuyama K, Itano A, et al. Usefulness of modified Pulmonary Index Score (mPIS) as a quantitative tool for the evaluation of severe acute exacerbation in asthmatic children. *Allergol Int* 2015;64:139-44.
5. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Pediatr Respir Rev* 2014;15:98-12.
6. Schneider WV, Bulloch B, Wilkinson M, et al. Utility of portable spirometry in a pediatric emergency department in children with acute exacerbation of asthma. *J Asthma* 2011;48:248-52.
7. National Health, Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. N 08-4051, August 2007.
8. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. "British Guideline on the Management of Asthma". Revised 2016.
9. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:CD000060.
10. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353,1711-23.
11. Bhogal SK. A question of time: systemic corticosteroids in managing acute asthma in children. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:73-8.
12. Fernandes RM, Oleszczuk M, Woods CR, et al. The Cochrane Library and safety of systemic corticosteroids for acute respiratory conditions in children: an overview of reviews. *Evid Based Child Health* 2014;3:733-47.
13. Chen AH, Zeng GQ, Chen RC, et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respirology* 2013;18 (Suppl 3):47-52.
14. Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, et al. Asthma diagnosis and treatment - 1012. The efficacy of budesonide in the treatment of acute asthma in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *World Allergy Organ J* 2013;6 (Suppl 1):P12.
15. Beckhaus AA, Riutort MC, Castro-Rodriguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:326-34.
16. Quon BS, Fitzgerald JM, Lemièrè C, et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD007524.
17. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD006100.