

# **GESTIONE DELL'ATTACCO ACUTO DI ASMA IN ETA' PEDIATRICA**

## **Linea Guida SIP- Aggiornamento 2016**

**Coordinatore: Indinnimeo Luciana<sup>1</sup>**

**Revisore Scientifico: Miraglia Del Giudice Michele<sup>2</sup>**

**Responsabile della Metodologia Scientifica: Chiappini Elena<sup>3</sup>**

**Estensori: Bernardini Roberto<sup>4</sup>, Capristo Carlo<sup>2</sup>, Cardinale Fabio<sup>5</sup>, Cazzato**

**Salvatore<sup>6</sup>, Chiamenti Giampiero<sup>7</sup>, Chiappini Elena<sup>3</sup>, Chinellato Iolanda<sup>8</sup>,**

**Corsello Giovanni<sup>9</sup>, Cutrera Renato<sup>10</sup>, Da Dalt Liviana<sup>11</sup>, Duse Marzia<sup>1</sup>, Festini**

**Filippo<sup>12</sup>, Frateiaci Sandra<sup>13</sup>, Indinnimeo Luciana<sup>1</sup>, Minasi Domenico<sup>14</sup>, Miraglia**

**Del Giudice Michele<sup>2</sup>, Novelli Andrea<sup>15</sup>, Piacentini Giorgio<sup>16</sup>, Scoppi Pietro<sup>17</sup>,**

**Tappi Eleonora<sup>18</sup>.**

<sup>1</sup> Dipartimento Integrato di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Roma "Sapienza"

<sup>2</sup> Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli

<sup>3</sup> AOU Meyer, Dipartimento di Scienze per la Salute, Università degli Studi di Firenze

<sup>4</sup> UOC Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli

<sup>5</sup> UOC Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia, AOU "Consortiale-Policlinico" Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

<sup>6</sup> SOD Pediatria, "G. Salesi", AOU Ospedali Riuniti, Ancona

<sup>7</sup> Federazione Italiana Medici Pediatri

<sup>8</sup> U.O.C. Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, Taranto

<sup>9</sup> Dipartimento Materno Infantile, Università di Palermo

<sup>10</sup> UOC Broncopneumologia Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>11</sup> Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

<sup>12</sup> Dipartimento di Scienze per la Salute, Università degli Studi di Firenze

<sup>13</sup> FederASMA e ALLERGIE Onlus

<sup>14</sup> Ospedale S. Maria degli Ungheresi, Polistena, ASP di Reggio Calabria

<sup>15</sup> Dipartimento di Scienze per la Salute, Università degli Studi di Firenze

<sup>16</sup> Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno Infantili, Università di Verona

<sup>17</sup> Ospedale San Matteo degli Infermi, USL Umbria 2

<sup>18</sup> Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute, Torino

Corrispondenza:

Luciana Indinnimeo,

Università di Roma “Sapienza”

Dipartimento Integrato di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Umberto I

Viale Regina Elena, 324

00161 Roma

luciana.indinnimeo@uniroma1.it

## **1. FINANZIAMENTI**

La redazione della LG è risultata indipendente da fonti di supporto economico. Tutti coloro che hanno partecipato all’elaborazione delle linee-guida hanno dichiarato di non trovarsi in una posizione di conflitto d’interesse.

## **2. DISSEMINAZIONE E IMPLEMENTAZIONE**

I contenuti del documento saranno divulgati tramite pubblicazione su riviste nazionali ed internazionali, attraverso il sito web della SIP e delle Società Scientifiche coinvolte nella loro stesura e mediante corsi di formazione.

### **3. AGGIORNAMENTO**

E' prevista una revisione della LG fra due anni o prima, in caso di pubblicazione in letteratura di dati che rendano le sue raccomandazioni obsolete.

### **4. METODOLOGIA**

Per la stesura della LG di trattamento dell'asma acuto, la Società Italiana di Pediatria (SIP) ha convocato una commissione con il supporto della Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili, della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica, della Società Italiana di Medicina Emergenza-Urgenza Pediatrica. Questa commissione ha incluso esperti di pediatria generale, di metodologia della ricerca, di pneumologia, di allergologia, di medicina di urgenza, di epidemiologia, di farmacologia.

Una versione non definitiva di questa LG è stata inoltre presentata ad associazioni di infermieri, a FederASMA e ALLERGIE Onlus – Federazione Italiana Pazienti, che rappresenta associazioni di pazienti asmatici e allergici e alla Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP).

I commenti e le osservazioni raccolte, se considerate adeguate, sono state inserite nel documento. La stesura definitiva è stata approvata dagli estensori nel 2016

Questa LG 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.

In questa revisione sono inclusi aggiornamenti sul monitoraggio dell'asma e sul trattamento farmacologico, basati su nuove evidenze, in relazione a specifici quesiti. E' stata adottata la metodologia GRADE per la valutazione delle evidenze scientifiche.

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) per il quale si rimanda alle linee guida nazionali ed internazionali esistenti.

#### **Revisione della letteratura scientifica**

La ricerca bibliografica è stata svolta consultando i database di Cochrane Library e Medline tramite PubMed, dal 2009 a Maggio 2016. E' un aggiornamento di un documento precedente pubblicato nel 2008 (1).

Sono stati inclusi solo gli studi limitati all'età pediatrica, in lingua inglese e italiana. Per ogni domanda le parole chiave usate per la strategia di ricerca sono state individuate dai membri di una sottocommissione.

Sono stati inoltre considerati anche gli articoli rilevanti ricavati da referenze bibliografiche degli studi selezionati. La bibliografia è stata periodicamente aggiornata nel corso della stesura della linea guida. Gli abstract e gli articoli sono stati valutati dai membri di una sottocommissione che ha selezionato quelli pertinenti, con particolare riferimento agli studi clinici randomizzati in doppio cieco, studi di coorte, revisioni sistematiche e tutti gli articoli di inquadramento generale. Quando la ricerca bibliografica ha evidenziato linee guida già esistenti sull'argomento, queste sono state oggetto di una valutazione metodologica e di un'analisi comparativa delle raccomandazioni contenute. In particolare, sono state considerate adatte al contesto nazionale se erano soddisfatti i seguenti requisiti: il documento era elaborato negli ultimi 5 anni; era prodotto da un gruppo di lavoro multidisciplinare; classificava le raccomandazioni a seconda del livello delle prove scientifiche disponibili; forniva suggerimenti per l'implementazione delle linee guida e indicatori per valutarne la applicazione. Se considerate idonee, le linee guida sono state aggiornate sulla base delle prove scientifiche prodotte dopo la loro pubblicazione e adattate alla realtà italiana. Un'ulteriore revisione della letteratura è stata effettuata prima della stesura finale.

### **Raccolta e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo della classificazione delle raccomandazioni**

Ogni studio incluso nella revisione è stata valutato per la metodologia e i contenuti secondo una checklist predeterminata in base alla metodologia GRADE.

I risultati dell'analisi sono stati poi discussi ed approvati dall'assemblea di tutti i partecipanti alla stesura della linea guida, utilizzando il metodo della Consensus Conference.

Nella valutazione del livello delle prove di efficacia e nella definizione della forza delle raccomandazioni si è applicato il sistema GRADE.

Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta:

1. definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione
2. individuazione di tutti gli outcome relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico

3. ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione
4. sintesi delle prove per singolo outcome ritenuto “essenziale” o “importante”
5. valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome
6. valutazione della qualità globale delle prove
7. bilancio tra benefici e danni attribuibili all’intervento
8. definizione della forza della raccomandazione
9. formulazione della raccomandazione
10. implementazione e verifica di impatto

La graduazione della qualità delle prove è indicata nelle Tabelle I e II

Per la formulazione delle raccomandazioni, in accordo con la metodologia GRADE 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”)

Le decisioni ultime su una particolare procedura clinica o su un programma terapeutico devono essere prese dal medico, caso per caso, alla luce delle scelte disponibili, dei bisogni e delle condizioni del paziente.

## **5. INTRODUZIONE**

L’asma bronchiale è la malattia cronica più frequente in età pediatrica e rappresenta, pertanto, un importante problema di salute pubblica. Nonostante ciò, per lungo tempo, sono risultati carenti sia la conoscenza epidemiologica che quella eziologia della malattia. La necessità di maggiori informazioni sulla prevalenza della patologia asmatica nei bambini italiani ha indotto, nell’ambito dello studio “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) (2) la realizzazione, nel 2002, in 13 centri di nove regioni italiane (Torino, Milano, Trento, Mantova, Bologna, Firenze/Prato, Empoli, Siena, Roma, Colferro/Tivoli, Cosenza, Bari e Palermo), del progetto “ Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell’Infanzia e l’Ambiente - seconda

fase” (SIDRIA-2). Dai dati raccolti mediante questionario standardizzato, compilato dai genitori, risulta che la prevalenza dell’asma nel corso della vita è del 9,3% tra i bambini di 6-7 anni (n. 20.016) e del 10,3% tra gli adolescenti di 13-14 anni (n. 16.175) (3). Rispetto agli altri Paesi partecipanti ad ISAAC, l’Italia si conferma in una fascia a prevalenza medio-bassa per i disturbi respiratori, con picchi massimi nelle aree centrali italiane e nelle metropoli.

L’asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree che provoca sintomi quali respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e tosse che variano nel tempo, nell’insorgenza, nella frequenza e nell’intensità (4).

L’attacco acuto di asma è una condizione frequente ed è causa di un elevato numero di prestazioni in PS e di ricoveri in ospedale. Questi interventi costituiscono uno dei criteri di gravità dell’episodio, anche se molto spesso dipendono dalla mancanza di un piano prestabilito con il medico curante per trattare l’attacco acuto e dalla scarsa conoscenza della malattia da parte del bambino e dei suoi genitori che continuano a privilegiare l’ospedale per ricevere le cure primarie.

Lo studio SIDRIA-2 fornisce un importante contributo conoscitivo a livello nazionale, anche sugli accessi ai servizi sanitari per asma (5). La prevalenza di accessi al PS nei 12 mesi precedenti l’intervista è stato del 10% nei bambini (n.1210) e nei ragazzi (n.750) con “asma corrente”, evidenziando, per i bambini, un ricorso significativamente maggiore al PS nelle regioni del Sud Italia (22.5%) e del Nord (14.9%) rispetto al Centro (8,8%). Tale differenza è significativa ( $p < 0.05$ ) ad un’analisi logistica aggiustata per sesso, età, livello di scolarità, familiarità per asma e gravità.

Circa il 3% dei bambini/ragazzi con asma corrente è stato ricoverato per asma negli ultimi 12 mesi e oltre il 30% almeno una volta nella vita, con valori che, nei bambini, risultano significativamente superiori al Sud (42.8%) ed al Nord (33.0%) in confronto con il Centro (21,2%). Anche tale differenza è risultata significativa ( $p < 0.05$ ) con la medesima analisi. Il ricorso al PS per asma negli ultimi 12 mesi è stato statisticamente meno frequente nei bambini appartenenti a famiglie il cui titolo di studio più alto è la laurea, rispetto a bambini di famiglie con la licenza media inferiore (7.3% vs 18.6%,  $p < 0.05$ ). Analogamente, i bambini (36.7%) e gli adolescenti (31.5%) di famiglie con livello più basso di istruzione presentano un numero statisticamente maggiore di ricoveri in ospedale per asma, rispetto ai bambini (27,7%) e agli adolescenti (20,6%) con genitori con laurea ( $p < 0.05$  per entrambe le valutazioni). Questi riscontri

sottolineano la necessità di un piano terapeutico scritto che possa essere di facile comprensione per tutti.

L'attacco acuto d'asma (definito anche riacutizzazione o fase acuta dell'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 sono più frequenti e più gravi, richiedono talvolta cure sanitarie urgenti e possono essere fatali. L'attacco acuto d'asma può essere scatenato da infezioni (spesso virali), da esposizione ad allergeni o a irritanti (incluso il fumo di tabacco e inquinanti ambientali), dall'esercizio fisico e dallo stress. Anche alcuni farmaci possono indurre o innescare l'asma, ad esempio i beta-bloccanti, l'aspirina o altri farmaci. La corretta gestione richiede stretta collaborazione e percorsi terapeutici adeguati, a vari livelli operativi, per il pediatra di famiglia, i medici di Pronto Soccorso (PS), il personale dell'emergenza-urgenza pre-ospedaliera (118), il personale infermieristico e, per quanto possibile, il bambino e la sua famiglia. Iniziare a casa il trattamento dell'attacco d'asma è la migliore strategia per evitare inutili ritardi, impedire il peggioramento dei sintomi, ridurre le visite d'urgenza e i ricoveri. Più raramente la crisi d'asma si può presentare come un evento rapidamente progressivo che necessita di un trattamento tempestivo e ben organizzato in strutture ospedaliere.

L'utilizzazione di percorsi diagnostico-terapeutici omogenei semplifica la gestione degli eventi critici e rappresenta un reale vantaggio per il paziente; inoltre costituisce uno strumento utile per il personale sanitario che può così disporre di elementi oggettivi per verificare il proprio *modus operandi*.

L'obiettivo di questa Linea Guida (LG) sul trattamento domiciliare e in PS dell'attacco acuto di asma in età pediatrica è quello di fornire raccomandazioni il più possibile 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.

Questa LG è rivolta ai pediatri, ai medici di medicina generale che lavorano sul territorio o in strutture ospedaliere, agli specialisti in medicina di urgenza e agli infermieri che si occupano di bambini con asma.

## **7. VALUTAZIONE CLINICA**

Una rapida e attenta valutazione atta a stabilire la gravità dell'episodio rappresenta un momento prioritario e indispensabile per instaurare un piano razionale di interventi. A questo scopo, risultano utili alcuni elementi anamnestici e clinici. E' da tener presente che, da soli, i sintomi clinici si correlano poco con la gravità dell'ostruzione; pertanto è necessario integrarli con valutazioni oggettive (6-8, Tab III). La revisione della letteratura recente ha permesso di individuare 10 studi (9-18) che hanno considerato gli aspetti relativi alla valutazione clinica del paziente al momento di una riacutizzazione, ma solo due studi (13, 15) sono di alta qualità. Il primo è una revisione sistematica di 60 articoli su validità, affidabilità e utilità degli score pediatrici in relazione alla dispnea. Le conclusioni dimostrano che nessuno degli score è stato sufficientemente validato per l'utilizzo clinico. Il secondo è uno studio osservazionale prospettico su 101 bambini di età > 6 anni valutati in PS per attacco d'asma. Lo studio ha dimostrato che solo il 35% dei bambini era in grado di eseguire la spirometria, con una correlazione inversa con la gravità dell'asma. Inoltre lo score clinico utilizzato CAF (Clinical Asthma Score) non correlava con la spirometria. Gli altri studi presentano problemi metodologici relativi alla scarsa numerosità del campione (10), al disegno dello studio di tipo retrospettivo (9, 11) oppure sono a rischio elevato di altri bias (12, 14, 16-18)

Le indicazioni per alcune indagini specifiche, compresa la radiografia del torace, sono riassunte nella Tabella IV.

Notevole attenzione deve essere rivolta ai fattori associati a riacutizzazioni potenzialmente fatali o che potrebbero comportare un controllo più difficile degli attacchi e che richiedono, pertanto, un trattamento particolarmente aggressivo (Tabella V). Un accesso facilitato alle strutture ospedaliere di emergenza, così come alla rete di emergenza-urgenza extraospedaliera (118 - Sistema di allarme sanitario / Sistema territoriale di soccorso) dovrebbe comunque essere previsto per i soggetti ad "alto rischio" di attacchi fatali.

### **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 (SaO<sub>2</sub>) in aria, il picco di flusso espiratorio (PEF) o il volume espiratorio forzato in**



**1 secondo (FEV<sub>1</sub>) quando possibile, ed eventualmente, nei casi gravi, la pressione parziale di CO<sub>2</sub> nel sangue (PaCO<sub>2</sub>).**

**Raccomandazione Positiva Debole**

## **8. TRATTAMENTO**

### **8.1- Ossigeno**

L'ipossia è una condizione sempre presente nell'asma acuto, anche se di entità variabile in base alla gravità dell'episodio. La ossigeno-terapia deve essere sempre calibrata sulla pulsio-ossimetria. (4,19,20) Tab VI

Soprattutto nei bambini con asma acuto grave, la somministrazione non controllata di ossigeno al 100% può essere causa di ipercapnia.

La British Guideline on the Management of Asthma (LG BTS-SIGN) (20), fornisce a tal riguardo per l'età pediatrica solo un "good practice point" (cioè la miglior pratica raccomandabile, secondo il parere degli estensori, in assenza di evidenze scientifiche disponibili) e raccomandano di somministrare ossigeno umidificato a tutti i pazienti con asma acuto grave e comunque a tutti quelli con saturazione <92% , con flussi di ossigeno sufficienti per raggiungere e mantenere saturazioni di ossigeno normali. Le LG GINA (4) non effettuano un grading delle loro raccomandazioni basandosi su due sole voci bibliografiche (21,22) e concludono che di norma la saturazione di O<sub>2</sub> nei bambini dovrebbe essere ≥ 95%. Pertanto viene raccomandata la somministrazione di O<sub>2</sub> necessaria a raggiungere tale saturazione. Per motivi etici non sono mai stati eseguiti studi clinici randomizzati in cui sia stata confrontata l'ossigeno-terapia con un trattamento placebo, come sottolineava anche Inwald D. (23) nella revisione del 2001.

### **Raccomandazione 2**

**Tutti i bambini con asma grave o con SaO<sub>2</sub> <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**

### **8.2- Farmaci**

I farmaci di regola utilizzati nell'asma acuto e i relativi dosaggi sono indicati nella Tabella VII.

### 8.2.1- Beta<sub>2</sub> agonisti

I beta<sub>2</sub> 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.

Non sono disponibili Revisioni Sistematiche (RS) o Studi Clinici Randomizzati (SCR) di confronto fra beta<sub>2</sub> agonisti e placebo in bambini con attacco acuto grave d'asma, perché un simile confronto non sarebbe etico. Una RS (24) (aggiornata ad agosto 2003) ha raccolto tutti gli SCR che hanno utilizzato i beta agonisti in modo continuo vs intermittente (ogni 15-20 minuti), in una fase precoce della crisi in PS: 6 studi (461 pazienti) sono stati inclusi; uno solo ha arruolato pazienti in età pediatrica (25): si trattava di 70 bambini di età 2-18 anni, con broncospasmo acuto grave, sottoposti a terapia con cortisonici sistemici orali o per via ev. e nebulizzazione continua di salbutamolo 0.30 mg/kg ora (minimo 5 mg/ora, massimo 15 mg/ora) o salbutamolo 0.15 mg/kg/dose ogni 30' (minimo 2.5 mg/dose, massimo 7.5 mg/dose), per un tempo massimo complessivo di 2 ore. Non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa fra il gruppo attivo (trattamento continuo) e il controllo (trattamento intermittente) per quanto riguarda la frequenza dei ricoveri in ospedale (RR = 1.12, IC 95% da 0.49 a 2.58) e la durata di permanenza in PS (124' vs 123'). La validità interna di questo trial non è comunque ottimale, perché non sono stati forniti particolari sul modo in cui i pazienti sono stati randomizzati e l'occultamento della lista di assegnazione non appare adeguato. La somministrazione intermittente ha determinato, rispetto a quella continua, un maggior aumento della frequenza cardiaca rispetto al basale (30 battiti/min. vs 18 battiti/min.), ma nessuna significativa differenza riguardo l'insorgenza di tremori (RR= 0.56, IC 95% da 0.21 a 1.40).

La revisione della letteratura non ha permesso di evidenziare ulteriori studi di elevata qualità (26).

La terapia con salbutamolo nebulizzato in maniera continua non sembra quindi offrire vantaggi rispetto alla somministrazione intermittente frequente. (Tabella VI)

Due revisioni sistematiche su popolazioni di adulti e bambini (27-28) hanno valutato l'utilizzo del formoterolo nell'attacco acuto d'asma. Non ci sono informazioni sufficienti per giungere a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del formoterolo nel trattamento dei bambini con attacco acuto di asma.

### **Raccomandazione 3**

**Il salbutamolo è il farmaco beta2 agonista di riferimento per il trattamento dell'attacco acuto di 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 beta2 agonisti è rappresentato dal MDI (Metered Dose Inhaler) con il distanziatore .

Una RS (29), ultimo aggiornamento gennaio 2006, con 25 SCR che hanno arruolato pazienti pediatriche di età 1-17 anni (totale 2279 partecipanti), ha dimostrato come non ci siano differenze fra somministrare i beta2 agonisti tramite MDI con il distanziatore o tramite il nebulizzatore per quanto riguarda la frequenza del ricovero in ospedale (RR = 0.65, IC 95% da 0.4 a 1.06); con la prima metodica si avrebbero però dei vantaggi, rappresentati da una minor permanenza in PS (WMD = -0.47 ore, IC 95% da -0.58 a -0.37), un minor aumento della frequenza cardiaca e una minore ipossia. A questi studi non hanno partecipato bambini con episodi gravi d'asma. Un SCR successivo (30) ha confrontato 6 somministrazioni consecutive di salbutamolo con il nebulizzatore (0.15 mg/kg/dose) vs puff inalati con il distanziatore (salbutamolo 50 µg/kg o terbutalina 125 µg/kg) in 79 bambini di età 4-15 anni giunti al PS con asma grave o potenzialmente grave. Non è stata trovata nessuna differenza significativa per quanto riguarda la frequenza dei ricoveri, ma nel secondo gruppo è risultata una significativa minore tachicardia ( $p < 0.02$ ) e una minore permanenza in PS (148 +/-20 vs 108 +/-13 minuti,  $p < 0.0001$ ). Questo SCR, pertanto, supporta l'efficacia dei beta2 agonisti erogati con il MDI e inalati con il distanziatore, anche nell'episodio grave di asma.

### **Raccomandazione 4**

**Il MDI (Metered Dose Inhaler) con il distanziatore deve essere utilizzato per erogare i beta2 agonisti nelle crisi asmatiche lievi e moderate.**

### **Raccomandazione Positiva Forte**

La dose da erogare con lo spray predosato nel distanziatore deve essere individualizzata in base alla gravità dell'attacco.

200-400 µg (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 (4,19,20). La dose di salbutamolo può essere ripetuta ogni 20-30' 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 forme di maggiore gravità può essere ripetuta ogni 20-30' nella prima ora, poi con frequenza variabile a seconda della risposta clinica (20). (Tabella VII)

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 beta 2 agonista per via inalatoria. Tuttavia l' effettivo ruolo di questo trattamento rimane ancora da chiarire. Il farmaco va somministrato ad una dose bolo di 10 µg/kg da infondere in 10 min., seguito da una infusione continua di 0,2 µg/kg/min. In caso di mancata risposta, possono essere somministrate dosi superiori, fino a 1-2 µg/kg/min (soluzione 200 µg/mL).(4, 20)

Una RS su questo argomento (31) ha identificato 15 studi (in totale 584 pazienti) eseguiti in PS, di confronto fra beta2 agonisti utilizzati ev o per via inalatoria (ultimo sostanziale aggiornamento ottobre 2000). Gli studi inclusi sono eterogenei per età dei partecipanti (12 studi adulti, 3 studi pediatrici), tipo di protocollo utilizzato (13 studi con modello parallelo, 2 cross-over), strategia di trattamento (3 studi confrontavano beta2-agonisti ev + beta2-agonisti inalati con beta2-agonisti inalati; 6 studi beta2-agonisti ev. con beta2-agonisti inalati; 6 studi beta2 agonisti ev. con metilxantine ev), tipo di beta2 utilizzato (11 studi salbutamolo, 3 studi terbutalina, 1 studio reproterol), criteri di valutazione della gravità dell'asma (segni vitali, emogasanalisi), modalità di somministrazione dei beta2 agonisti (6 studi in infusione continua, range 8.3-20 µg /min, totale dose 500-3000 µg; 9 studi in bolo, range 100-500 µg o 4-15 µg /kg), cointerventi ammessi (ossigeno, corticosteroidi).

Il gruppo che assumeva broncodilatatori per via venosa non ha dimostrato di ottenere sostanziali vantaggi rispetto al gruppo che utilizzava gli stessi farmaci per via inalatoria. Infatti 60' dopo la somministrazione, il picco di flusso risultava più basso nel primo gruppo, rispetto al secondo, anche se questa differenza non era significativa (WMD - 24.7 L/min, IC 95% da 2.9 a - 52.0). Nessuna differenza fra i due gruppi è stata documentata riguardo a FEV<sub>1</sub>, tensione arteriosa di ossigeno, pressione arteriosa

diastolica, frequenza cardiaca (4.5 battiti per minuto, IC 95% da -4.9 a 14) al termine del follow-up; non è stato possibile identificare nessun sottogruppo nel quale la via ev abbia dimostrato di essere superiore a quella inalatoria.

Purtroppo le conclusioni di questa RS hanno numerosi limiti: 1) la bassa numerosità casistica di molti studi; 2) la scarsa qualità metodologica del 50% degli studi; 3) la notevole eterogeneità delle modalità con cui sono stati misurati gli eventi. Questo rende difficile e per alcuni outcome impossibile ottenere un'analisi finale ponderata. Inoltre solo 3 studi su 15 prevedono l'utilizzo dei beta2 agonisti endovena in aggiunta ai beta2 per via inalatoria, come viene effettivamente eseguito nella pratica clinica, limitandone ulteriormente le sue conclusioni pratiche. Solo 3 SCR riguardavano la popolazione pediatrica (range età 0.8- 14.7 anni) (32-34).

Fra questi, lo studio di qualità metodologica migliore (32) ha arruolato bambini giunti in PS per un attacco d'asma: dopo accurata valutazione clinica, coloro che presentavano un episodio grave hanno ricevuto salbutamolo con il nebulizzatore alla dose di 2.5 mg (età  $\leq$  2 anni) o 5 mg (età  $>$  2 anni). I 15 pazienti che non sono migliorati con tale terapia sono stati inseriti nella fase 1 dello studio (0-2 ore) che prevedeva il trattamento con: salbutamolo nebulizzato nelle medesime dosi, ossigeno, un bolo di idrocortisone endovena (5 mg/kg in 3 minuti); poi in maniera randomizzata salbutamolo endovena (15  $\mu$ g/kg) o soluzione salina ev in 10'. Nella fase 2 (2-24 ore) i bambini continuavano a ricevere salbutamolo inalato ogni 30'. Il tempo di recupero, rappresentato dal momento in cui veniva deciso di interrompere la somministrazione aerosolica ogni 30', è risultato statisticamente più breve nel gruppo che aveva ricevuto il salbutamolo in vena rispetto al gruppo di controllo (4 ore vs 11.5 ore). Due bambini (14%) nel gruppo attivo, rispetto agli 8 del gruppo di controllo (53%), hanno utilizzato ossigeno per mantenere la saturazione al 93%. Il gruppo che assumeva salbutamolo ev veniva dimesso dal PS 9.7 ore prima del gruppo di controllo.

Gli altri 2 SCR pediatrici (33,34) sono di qualità metodologica modesta ed hanno arruolato un numero esiguo di partecipanti, per cui non apportano dati utili per trarre conclusioni definitive.

Un successivo SCR (35) ha confrontato il salbutamolo ev (15  $\mu$ g/kg in 20' seguito poi da soluzione salina) con l'aminofillina (5 mg/kg in 20' , poi 0.9 mg/kg/ora) senza trovare, dopo 2 ore di trattamento, differenze significative fra i 2 gruppi per quanto riguarda lo score clinico.

Una revisione Cochrane del 2012 (36) su due studi pediatrici con bambini ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Pediatrica (UTIP) conclude che vi sono prove molto limitate per sostenere che l'uso di beta 2 agonisti ev. faciliti il recupero e migliori i sintomi dei bambini con asma acuto. Le LG BTS del 2014 (20) suggeriscono che l'infusione endovenosa continua di salbutamolo debba essere considerata per asma grave refrattaria al trattamento, mantenendo monitoraggio continuo di ECG e con controllo degli elettroliti due volte al giorno. Dosi superiori a 1-2 µg/kg/min (200 µg soluzione/mL) devono essere somministrate solo in terapia intensiva ( fino a 5 µg/kg/min).

I broncodilatatori nebulizzati devono essere proseguiti, mentre il paziente sta ricevendo broncodilatatori per via endovenosa. In presenza di miglioramento clinico, l'infusione endovenosa deve essere ridotta prima di ridurre la frequenza delle nebulizzazioni dei broncodilatatori.

#### **Raccomandazione 5**

**In caso di mancata risposta a dosi ottimali di beta2 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 supplementazione e deve essere effettuato monitoraggio elettrocardiografico continuo.**

#### **Raccomandazione Positiva Forte**

### **8.2.2- Anticolinergici (Ipratropium Bromuro)**

Possiedono azione broncodilatatrice minore e più lenta dei beta<sub>2</sub> agonisti, ma sinergica con essi. Il preparato comunemente utilizzato è l'ipratropium bromuro.

La somministrazione di ipratropium bromuro, 125-250 µg/dose (<4 aa) – 250-500 µg/dose (>4 aa) contestualmente al salbutamolo deve essere frequente (ogni 20-30 minuti) nelle prime due ore e successivamente, sempre in associazione con il salbutamolo, ad intervalli di quattro - sei ore oppure sospesa (20). Tabella VII

I risultati di una RS con meta-analisi (37), sottolineano l'importanza della riduzione dei ricoveri ospedalieri (riduzione pari al 30-40%, NNT = 6-10) ottenuta con questo schema, nei casi di asma acuto moderato e grave, con importante miglioramento anche del FEV<sub>1</sub>. La maggior parte degli studi inclusi in questa RS sono mediamente di buona qualità metodologica e anche l'esclusione degli studi di qualità metodologica inferiore non ha influenzato la direzione dei risultati. Uno studio clinico randomizzato e in doppio cieco (38), pubblicato successivamente e quindi non incluso nella RS, ha confermato che l'aggiunta precoce di ipratropium bromuro al salbutamolo comporta notevoli vantaggi nel trattamento dei bambini con asma acuto.

In una revisione Cochrane del 2012 (39) sull'impiego degli anticolinergici nell'asma acuto del bambino, che ha incluso 4 trial con 173 bambini, il rischio di fallimento terapeutico era più frequente nei bambini che avevano ricevuto la sola terapia con ipratropium bromuro rispetto a quelli trattati con l'associazione ipratropium e beta 2 agonisti (OR 2,65; 95% CI 1,2-5,88).

In una Revisione Cochrane del 2013 (40), che ha incluso 15 studi con 2497 bambini, l'aggiunta di un anticolinergico ai beta 2 agonisti era associata ad una riduzione significativa del rischio di ricovero ospedaliero (RR 0,73 ; 95 % CI 0,63-0,85 ).

Sono stati inoltre osservati minori effetti collaterali quali nausea e tremori nei bambini che avevano ricevuto il trattamento associato rispetto a quelli trattati solo con i beta 2 agonisti.

E' importante sottolineare tuttavia che l'aggiunta di ipratropium al beta 2 agonista non è risultata associata ad una riduzione della durata dell'eventuale ricovero ospedaliero. Tale dato è confermato da una Revisione Cochrane del 2014 (41) che ha incluso 4 studi per un totale di 472 bambini con asma ricoverati in reparti pediatrici.

Infine anche un recente trial di moderata qualità ( randomizzato e controllato ma non in doppio cieco) che ha arruolato 347 bambini ( range 2-15 anni) con asma acuto moderato, ha dimostrato che la terapia con ipratropium e beta2 agonista non era associata ad una riduzione dei ricoveri. Inoltre sono state osservate una maggiore

frequenza di eventi avversi quali nausea, vomito, tremori nel gruppo trattato con i due farmaci. (42)

#### **Raccomandazione 7**

**In caso di attacco acuto d'asma moderato e grave, deve essere aggiunto ipratropium bromuro in multiple somministrazioni alla terapia con beta2-agonisti per via inalatoria.**

#### **Raccomandazione Positiva Forte**

#### **8.2.3- Corticosteroidi (CS)**

I dati della letteratura sono concordi nel riconoscere che i corticosteroidi sistemici sono utili ed efficaci nel trattamento delle esacerbazioni asmatiche acute dei bambini e che la via di somministrazione (orale o parenterale) è indifferente. Per praticità quindi si consiglia la via orale, perché ugualmente efficace, ma meno invasiva e costosa (43-45). Quanto al tipo di steroide da utilizzare, desametasone, prednisone e prednisolone hanno dimostrato una pari efficacia in termini di rischio di ricaduta, ma il primo sembra comportare un rischio minore di vomito (46).

Sono disponibili due RS (47,48) che valutano l'efficacia della terapia con CS sistemici (CSS) rispetto al placebo. Nella prima RS (47) è stata valutata l'efficacia della somministrazione di CSS iniziata entro 1 ora dall'arrivo in PS. I 5 SCR pediatrici inclusi hanno dimostrato come il gruppo che assumeva il farmaco attivo presentava una minor frequenza di ricovero (OR = 0.40, IC 95% da 0.17 a 0.94). Nella seconda RS (48) è stato valutato il beneficio della somministrazione di CSS in pazienti asmatici dimessi da un PS dopo il trattamento della crisi asmatica. Sono stati inclusi 2 SCR pediatrici e 5 SCR su adulti; 2 studi utilizzavano i corticosteroidi i.m. e 5 studi i cortisonici per via orale. Complessivamente, una proporzione significativamente minore di soggetti del gruppo attivo, rispetto al placebo, andava incontro ad una ricaduta d'asma durante la prima settimana dopo l'intervento (OR= 0.35, IC 95% da 0.17 a 0.73) e questo effetto favorevole perdurava per 3 settimane (OR= 0.33, IC 95% da 0.13 a 0.82); inoltre i pazienti che avevano ricevuto cortisone per via sistemica facevano minor uso di beta2-agonisti, rispetto al placebo (differenza media ponderata -3.3 spruzzi al giorno, IC 95%, IC 95% da -5.5 a -1.0). La funzionalità polmonare e la frequenza di reazioni avverse nei primi 7-10 giorni, peraltro rare, non sono risultate differenti nei 2 gruppi.



In letteratura sono pubblicati studi che hanno confrontato diverse preparazioni di CSS. Una metanalisi di 6 trial randomizzati e controllati ha valutato se la somministrazione orale o intramuscolo di una o due dosi di desametasone fosse equivalente o superiore ad un ciclo di 5 giorni di prednisone/prednisolone per via orale anche in termini di rischio di ricaduta per esacerbazione acuta asmatica. Nel gruppo che aveva assunto desametasone è stato riscontrato un tasso di ricaduta del 6.6%(95% CI 0.3% –10.0%) a 5 giorni, e del 13.8%(95% CI 11.3–16.4) a 2 settimane, simile al gruppo che aveva assunto prednisone/prednisolone nel quale il tasso di ricaduta a 5 giorni era del 3.6%(95% CI 1.1%–6.2%) e dell' 11.9%(95% CI 0.9%–14.4%) a 2 settimane (46).

Analoghi i risultati di un ulteriore trial randomizzato in aperto (49) e di una metanalisi di 6 studi pediatrici che hanno confermato la equivalenza del prednisone vs desametasone nel trattamento della riacutizzazione asmatica (50).

Uno SCR che ha arruolato 201 bambini tra i 2 e 15 anni, trattati per attacco acuto di asma in PS, non ha riscontrato differenze statisticamente significative tra la somministrazione per 3 giorni rispetto a 5 giorni di 1mg/kg di prednisolone (51).

Considerato il tempo necessario per modulare l'espressione genica e la sintesi proteica, la maggior parte degli effetti farmacologici dei corticosteroidi non sono immediati, ma si verificano alcune ore dopo la somministrazione e nella pratica clinica e nella pianificazione della terapia è necessario tenere conto di questo, anche se studi recenti suggeriscono che i corticosteroidi possono avere anche effetti più rapidi sull'infiammazione grazie a meccanismi non genomici (52,53). In ogni caso, quando sono indicati, la somministrazione precoce ne ottimizza l'efficacia.

Infatti una RS (54) dimostra una relazione inversa tra il tempo trascorso dall'assunzione dei CSS e il rischio di ricovero ospedaliero. La somministrazione dei CSS entro un'ora dal triage riduce significativamente il tasso di ospedalizzazione e il tempo di permanenza in PS.

In età pediatrica è preferibile utilizzare un preparato solubile in quanto spesso i bambini 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. Oltre al prednisolone soluzione orale sono presenti in commercio anche 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 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 scarsa palatabilità. 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 (55), con minori effetti collaterali (56). Non ci sono evidenze chiare sulla durata ottimale del trattamento, tuttavia alcuni esperti consigliano di protrarre la terapia in media per 3-5 giorni. (51). Il trattamento per 3-6 giorni non è associato a sintomi da sospensione, in modo particolare se si utilizzano corticosteroidi con breve o intermedia emivita biologica (ad esempio, idrocortisone e prednisolone) (57).

In base ai risultati di una recente revisione Cochrane (58) i CSS somministrati in singola dose o in brevi cicli terapeutici in bambini per il resto sani con attacco acuto di asma hanno un accettabile profilo di sicurezza.

#### **Raccomandazione 8**

**I corticosteroidi sistemici (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.**

#### **Raccomandazione Positiva Forte**

##### **8.2.3.1 Corticosteroidi Inalatori (CSI)**

Sintesi delle evidenze disponibili fino al 2008.

Sono disponibili 1 RS (59) e 4 SCR aggiuntivi (60-63).

La prima ha valutato gli effetti, sulla frequenza dei ricoveri, di un trattamento iniziale con CSI ad alte dosi, in confronto a quella con steroidi orali in PS. L'analisi di 4 SCR pediatriche (in totale 313 pazienti) ha dimostrato che non esistono differenze significative fra i 2 gruppi (OR =0.89, IC 95% da 0.2 a 4.5) né per i ricoveri né per quanto riguarda le reazioni avverse. Tuttavia l'estrema eterogeneità degli studi e la notevole ampiezza degli Intervalli di Confidenza inducono a interpretare questi risultati

con grande cautela e gli stessi autori sottolineano come non ci sia sufficiente evidenza per indicare in via definitiva di sostituire i CS orali con i CSI ad alte dosi.

I successivi 4 studi hanno riportato risultati discordanti fra di loro: nel primo SCR (60) 321 bambini di età 4-16 anni, con FEV<sub>1</sub> 40-75% del predetto sono stati sottoposti a trattamento con fluticasone nebulizzato (1 mg X 2 v/die X 7 gg) o prednisolone orale (2 mg/kg/die x 4 giorni, poi 1 mg /kg/die x 3 gg). Coloro che avevano assunto il CSI avevano un PEF significativamente migliore rispetto a quelli cui era stato somministrato il cortisone per os al termine del follow-up (differenza del PEF del mattino 9.5 L/min, IC 95% da 2.0 L/min a 17.0 L/min); senza peraltro che emergesse alcuna differenza significativa per quanto riguarda lo score dei sintomi. Il gruppo fluticasone andava più frequentemente incontro a candidiasi orale rispetto a quello trattato con prednisolone (8% vs 3%). Nel secondo SCR (61), 46 bambini di età 5-16 anni, ricoverati in ospedale con un grave attacco di asma hanno ricevuto budesonide nebulizzata (2 mg/ora) o prednisolone orale 2 mg/kg alla dimissione e dopo 24 ore. Non è emersa alcuna differenza significativa dopo 24 ore, 3 giorni e 24 giorni. Il terzo SCR (62) è l'unico ad adottare una categorizzazione adeguata della gravità dell'accesso asmatico e del metodo di valutazione oggettiva ed ha pertanto un'ottima qualità metodologica. 69 bambini di 5-17 anni con asma moderato-grave sono stati randomizzati a seguire terapia con fluticasone inalatorio (2000 µg tramite distanziatore in PS e poi 500 µg x 2 v/die x 5 gg tramite Diskus) o prednisolone orale (2 mg/kg in PS e poi 1 mg/kg x 1 v/die x 5 gg). Il gruppo che assumeva il CS per os ha presentato un miglioramento statisticamente più evidente della funzionalità respiratoria (FEV<sub>1</sub> 29.9% vs 19.1%) ed una minor frequenza di ricadute nelle prime 48 ore (0% vs 12.5%). Nel quarto SCR (63), 58 bambini di età 6-16 anni giunti al PS per un attacco acuto d'asma sono stati randomizzati a ricevere prednisone (2 mg/kg + placebo per spray) o flunisolide (1 mg x 2 v/die + placebo cpr) x 7 gg. Il FEV<sub>1</sub> (espresso in percentuale del predetto) è risultato più basso nel gruppo che assumeva CSI rispetto al gruppo con cortisone orale sia in III giornata (65% vs 78%), che in VII (77% vs 95%).

In una recente meta-analisi (64), Rodrigo ha valutato l'efficacia, nell'asma acuto, dei CSI nelle prime 4 ore dall'inizio della somministrazione, in adulti e bambini (4 SCR, 285 pazienti), nell'ipotesi che la somministrazione inalatoria di questi farmaci eserciti un'azione vasocostrittrice che contribuisce alla loro efficacia precoce. Sono stati così analizzati i risultati ottenuti da studi, peraltro già inclusi nella RS precedente (47), ma in

cui gli esiti erano considerati più a lungo termine. I soggetti trattati con CSI dimostravano un miglioramento clinico più rapido di quelli trattati con placebo o con CSS, con una riduzione del 40% del rischio di venir ricoverati in PS nelle prime 4 ore. Il risultato complessivo è stato raggiunto comunque solo grazie al contributo portato da studi nei quali i CSI venivano confrontati con il placebo. Se si considerano i due SCR in cui i CSI in dosi multiple sono stati paragonati con i CSS e il trial che ha confrontato i CSI in dose singola vs i CSS, i risultati diventano non statisticamente significativi nel primo caso e favorevoli al prednisone per via orale nel secondo.

La LG BTS-SIGN (63) e la LG del NHLBI (EPR-3) 2007(19) riportano che raddoppiare la dose dei CSI all'inizio della crisi asmatica non sia efficace per curare i sintomi acuti, ma considerano buona pratica continuare ad utilizzarli alle dosi abituali nei bambini che già sono in trattamento. Questi risultati sono confermati dalle recenti Linee Guida (20,4)

Sintesi delle evidenze dal 2009 al 2016

La ricerca bibliografica ha permesso di reperire 6 SCR per un totale di 1302 bambini, di qualità alta e moderata e 5 revisioni sistematiche includenti 3 revisioni Cochrane.

In 2 (66 e 67) dei 6 SCR è riportata un'efficacia clinica significativamente maggiore dei CSI ad alte dosi rispetto al placebo. In particolare l'aggiunta di CSI ad alte dosi alla terapia con beta2 agonisti a breve durata d'azione comporta una remissione dei sintomi più rapida, una migliore funzionalità respiratoria, una minore necessità di terapia cortisonica sistemica e un minor tasso di ospedalizzazione nei bambini con attacco asmatico acuto moderato-grave.

In altri due (68, 69) SCR l'aggiunta di CSI ad alte dosi alla terapia di base dell'attacco asmatico (che in questi casi prevede anche i CSS) non apporta ulteriori benefici clinici ad una o due ore, ma adombra la possibilità di (68) un possibile beneficio nel trattamento dell'asma grave.

Infine in due SCR è stata confrontata l'efficacia dei CSI ad alte dosi con i CSS (70,71). I CSI sono risultati avere la stessa efficacia dei CSS nel miglioramento del quadro clinico. In particolare in uno studio (71) la proporzione di bambini dimessi a 2 ore era significativamente maggiore nel gruppo trattato con dosi molto elevate di budesonide (800 µg ad intervalli di 20 minuti) rispetto al gruppo trattato con prednisolone (2 mg/kg).

Una RS del 2014 (72) di moderata qualità, valuta 8 studi pubblicati tra il 1995 e il 2006, e ne desume che il trattamento con CSI ad alte dosi e con CSS, sono parimenti efficaci in termini di tasso di ricovero, visite non programmate al PS e necessità di terapia aggiuntiva con CSS.

Analogamente una metanalisi del 2014 (73) di alta qualità, includente 10 studi, conclude che l'uso dei CSI ad alte dosi ha efficacia simile a quella dei corticosteroidi assunti per via orale nel trattamento al PS dell'attacco asmatico moderato- grave.

In due Revisioni Cochrane del 2010 e del 2012 (74, 75), includenti rispettivamente 5 e 13 studi pediatrici, non emergono chiare evidenze che la singola terapia con CSI ad alte dosi possa sostituire quella con CSS. I CSI sono ben tollerati con scarsi effetti collaterali a breve termine.

Una ulteriore Revisione Cochrane sempre del 2012 (76) valuta l'efficacia del CSI dopo la dimissione dal PS per attacco asmatico e conclude che la terapia con CSI non porta benefici aggiuntivi quando combinata con quella standard con CSS nel trattamento post-dimissione dei bambini con asma acuto. Vi sono alcune evidenze invece che la terapia con soli CSI ad alte dosi può essere efficace quanto quella con CS orali nel trattamento dei bambini con asma moderato dopo dimissione dal PS, tuttavia gli intervalli di confidenza sono risultati troppo ampi per poter trarre conclusioni definitive.

### **Raccomandazione 9**

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

### **Raccomandazione Negativa Debole**

#### **8.2.4- Aminofillina**

L'aminofillina è ottenuta dall'associazione tra teofillina ed etilendiamina, ed è altamente solubile in ambiente acquoso, al contrario della teofillina, che è un alcaloide con ridotta idrofilia, quindi meno adatta a fini terapeutici. L'associazione della aminofillina ai beta<sub>2</sub> 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. La somministrazione di aminofillina può pertanto essere contemplata in aggiunta al trattamento abituale nei pazienti con imminente insufficienza respiratoria e in quelli che in passato abbiano mostrato una soddisfacente risposta al farmaco (4,19,20).

Un recente studio (77) di 100 bambini con asma acuto grave conferma che l'aggiunta di aminofillina non offre significativi vantaggi rispetto ad una singola dose di magnesio solfato e.v. che, aggiunto al beta 2 agonista per aerosol ed al corticosteroide è risultata più efficace e sicura della aminofillina e.v.

Viene raccomandato il dosaggio dei livelli ematici, soprattutto nei pazienti che facevano in precedenza uso di aminofillina per via orale.

Due studi clinici riportano efficacia della terapia con teofillina per via venosa, in pazienti in età pediatrica con asma grave. Uno SCR, in doppio cieco (78), ha valutato l'utilizzo di teofillina per via venosa rispetto al bolo ev di salbutamolo nei bambini con asma acuto grave. I bambini trattati con teofillina venivano dimessi in un tempo significativamente più breve (57.3 ore vs 85.4 ore,  $p = 0.02$ ) e tendevano ad avere una più breve necessità di ossigeno-terapia (7 ore vs 17.8 ore,  $p = 0.07$ ). Non veniva invece osservata alcuna differenza nei sintomi asmatici a distanza di 2 ore dal termine del trattamento. I due gruppi non presentano differenze della frequenza di effetti avversi, tuttavia la numerosità del campione era limitata (44 individui randomizzati). La RS Cochrane di Mitra et al (79) ha valutato l'efficacia della somministrazione di aminofillina ev in bambini di età superiore a 2 anni, ricoverati in un reparto di terapia intensiva per un episodio di asma acuto grave che non rispondeva soddisfacentemente alla somministrazione di beta2 agonisti per via inalatoria e di CSS. Gli autori riportano che l'aminofillina ev, rispetto al placebo, migliora la funzionalità respiratoria entro 6 ore dalla somministrazione, ma non riduce l'entità dei sintomi, il numero delle nebulizzazioni necessarie di beta2-agonisti, la durata del ricovero, ed è associata ad una aumentata frequenza di vomito.

Uno successivo studio (80) di bassa qualità, retrospettivo non randomizzato, ha concluso che la somministrazione di aminofillina a bambini con asma acuto grave è associata ad un aumento significativo del tempo di permanenza in Terapia Intensiva Pediatrica e del tempo di miglioramento dei sintomi, ossia il tempo necessario per raggiungere un Respiratory Distress Score  $\leq 7$ .

Una revisione Cochrane del 2012 (81) ha confrontato gli effetti del beta2-agonista ev versus aminofillina ev per il trattamento dell'asma acuto grave nel dipartimento di emergenza e in pazienti ricoverati. Sono stati inclusi 11 studi con 350 soggetti (157 bambini e 193 adulti). I risultati non mostrano alcuna differenza significativa tra i due trattamenti per quanto riguarda la durata del ricovero e i parametri di funzionalità respiratoria, ma l'aminofillina ev. era associata a maggior rischio di eventi avversi.

Analoghe le conclusioni di una Review (82) che ha esaminato i risultati di 4 SCR per un totale di 202 bambini, che confrontavano direttamente i due farmaci somministrati ev.

#### **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 beta2 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 Unità di Terapia Intensiva.**

#### **Raccomandazione Positiva Debole**

### **8.2.5- Adrenalina**

L'adrenalina non offre vantaggi rispetto ai beta-2 agonisti nel trattamento dell'asma acuto e comporta un maggiore rischio di eventi avversi particolarmente nei pazienti ipossiemicici e il suo impiego va riservato ai soli casi in cui non siano disponibili beta-2 agonisti per via inalatoria o endovenosa (83,84).

Anche se alcuni centri ne raccomandano ancora l'uso per via sottocutanea, intramuscolare o endovena nel caso di gravi riacutizzazioni non responsive ai beta-2 agonisti per via inalatoria, va sottolineato che l'approccio farmacologicamente più corretto dovrebbe prevedere l'utilizzo di beta 2 agonisti per via ev.

## **Raccomandazione 12**

**L'adrenalina non si deve utilizzare nel trattamento dell'asma acuto per il suo peggior rapporto costo/beneficio rispetto ai beta<sub>2</sub> agonisti.**

## **Raccomandazione Negativa Forte**

### **8.2.6- Magnesio solfato**

Le esperienze in età pediatrica sono tuttora limitate e riguardano la somministrazione singola di 25-40 mg/kg ev in 20' (85-91).

In un RCT di moderata qualità (92) su 143 bambini con asma acuto grave la somministrazione ev di magnesio solfato nel corso della prima ora è risultata associata ad un significativo decremento del numero di pazienti che hanno richiesto una ventilazione meccanica di supporto.

In uno studio di farmacocinetica (93) che ha arruolato 19 bambini con asma acuto grave, il trattamento con bolo di magnesio solfato (50–75 mg/kg) seguito da infusione continua (40 mg/kg/h) per 4 h. è risultato sicuro ed idoneo a mantenere livelli adeguati di Mg serico.

Alcune segnalazioni relative all'utilizzo di soluzione isotonica di MgSO<sub>4</sub> da nebulizzare in aggiunta al broncodilatatore nelle riacutizzazioni riportano dati discordanti (94-96).

Uno SCR che ha incluso 508 bambini con asma acuto grave (97) ha confrontato l'effetto del magnesio solfato nebulizzato versus il placebo. A favore del gruppo in trattamento è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nell'asma score a 60 minuti e a 240 minuti. Tuttavia la rilevanza clinica di questo dato è incerta. Eventi avversi non gravi sono stati riscontrati nel 19% dei pazienti del gruppo trattato con Mg e nel 20 % dei pazienti del gruppo di controllo.

Un recente SCR (98) su bambini con asma indotto da acetilcolina, ha valutato l'effetto del magnesio solfato in aerosol sul FEV<sub>1</sub> e sul PEF, versus albuterolo da solo in aerosol, e aerosol di entrambi i prodotti nebulizzati contemporaneamente. I cambiamenti del FEV<sub>1</sub> e del PEF espressi in valore assoluto e come percentuale del predetto non sono risultati statisticamente significativi a 20 min dal baseline nei tre gruppi. La nebulizzazione di magnesio solfato da solo ha mostrato un effetto broncodilatatore, in bambini con asma indotto da acetilcolina, ma il miglioramento del FEV<sub>1</sub> e del PEF è del tutto sovrapponibile a quello riscontrato con il solo albuterolo, sia dopo 10 che dopo 20 minuti. Non ci sono, inoltre evidenze a supporto che la combinazione di magnesio



solfato ed albuterolo abbia un effetto sinergico. Non sono stati segnalati eventi avversi di rilievo durante lo studio.

#### **Raccomandazione 13**

**Si potrebbe utilizzare il MgSO<sub>4</sub> per via ev nei bambini con asma grave che non rispondono al trattamento iniziale e/o con FEV<sub>1</sub> inferiore al 60% del predetto, dopo un'ora di corretta terapia.**

#### **Raccomandazione Positiva Debole**

#### **Raccomandazione 14**

**Non si dovrebbe utilizzare il MgSO<sub>4</sub> nebulizzato nell'asma lieve, moderato o grave, in quanto la rilevanza clinica delle evidenze scientifiche è incerta.**

#### **Raccomandazione Negativa Debole**

### **8.2.7- Heliox**

L'Elio ha una bassa densità, pertanto l'inalazione di una miscela contenente elio/ossigeno (heliox) può diminuire il lavoro respiratorio e migliorare la ventilazione in pazienti con ostruzione delle vie aeree. L'utilizzazione di questa miscela gassosa non ha indicazioni nelle crisi lievi-moderate, ma può essere utilizzata in alternativa all'ossigeno nelle forme di asma grave, che non rispondono al trattamento iniziale (99-102).

Una Revisione sistematica (103) che ha valutato 5 SCR pediatriche (dal 1996 al 2010), per una popolazione totale di 143 bambini, conclude che non ci sono dati sufficienti a supportare l'uso routinario dell' heliox nell'asma acuto. In particolare non si dimostrano benefici quanto a tasso di ospedalizzazione, durata del ricovero e percentuale di soggetti sottoposti a intubazione. Tuttavia è una terapia sicura e alcuni dati suggeriscono che può dare beneficio a pazienti con grave compromissione della funzionalità polmonare.

Una Revisione sistematica con metanalisi (104), che ha incluso 3 studi pediatriche per un totale di 113 bambini, ha dimostrato che l'heliox utilizzato come veicolo per nebulizzare i beta2-agonisti (rispetto all'ossigeno) riduce la gravità dell'asma acuto,

soprattutto nelle forme più impegnative; riduce anche la necessità di ricovero ospedaliero; non vi sono differenze sull'incidenza di episodi di ipossia.

Questi dati non sono stati confermati da uno studio di alta qualità (105), randomizzato, controllato contro placebo che ha incluso 42 soggetti dai 2 ai 21 anni di età con asma moderato-grave. L'heliox, usato come veicolo per nebulizzare l'albuterolo, non ha ridotto la permanenza in ospedale né accelerato il miglioramento clinico in soggetti ospedalizzati per asma da moderato a grave.

Per somministrare l'heliox è necessario utilizzare un sistema ad alto-flusso non-rebreathing. Si ricorda che l'heliox richiede un flusso più elevato di ossigeno per generare particelle respirabili di dimensioni ottimali.

#### **Raccomandazione 15**

**Una miscela elio-ossigeno (70%:30%) potrebbe essere utilizzata nelle forme di asma grave, refrattarie alla terapia.**

#### **Raccomandazione Positiva Debole**

### **8.2.8-Antileucotrienici**

E' stata pubblicata una Cochrane (106) di alta qualità che ha incluso una popolazione di 1470 soggetti adulti e 470 bambini di 2-12 aa di età, trattati al PS per asma acuto e randomizzati a ricevere antileucotrienici o placebo, oltre alla terapia standard. Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa rispetto al rischio di ricovero ospedaliero con l'uso di montelukast orale in aggiunta alla terapia standard. E' stato osservato un miglioramento di alcuni parametri clinici, eventualmente da confermare con ulteriori studi.

#### **Raccomandazione 16**

**Gli antileucotrienici in aggiunta alla terapia standard non si dovrebbero utilizzare per la scarsità delle evidenze disponibili.**

#### **Raccomandazione Negativa Debole**

### **8.3- Dispositivi per inalazione nell'asma acuto del bambino**

I dispositivi per inalazione utilizzabili nell'asma acuto sono i nebulizzatori, gli inalatori pressurizzati predosati o Metered Dose Inhaler (MDI) e gli erogatori di polvere o Dry Powder Inhaler (DPI).

I nebulizzatori sono costituiti da un'ampolla nebulizzatrice e da un compressore. I

moderni nebulizzatori consentono, in tempi di erogazione relativamente brevi (6-7 minuti), una deposizione polmonare di farmaco del 5-10% rispetto alla dose somministrata. Vantaggi e svantaggi dei nebulizzatori sono elencati nella Tabella VIII. Il MDI è costituito da un recipiente pressurizzato con una valvola con meccanismo predosato e da un supporto plastico munito di boccaglio.

La piuma di aerosol generata presenta una velocità d'emissione di circa 50 m/sec, con un diametro aerodinamico medio di massa (MMAD) delle particelle di circa 30-40  $\mu\text{m}$  e diviene terapeuticamente utile a 10 cm di distanza dalla valvola. Grazie all'evaporazione del propellente, la velocità diminuisce rapidamente sino ad arrivare, a circa 10 m/sec. con un MMAD di 2-3  $\mu\text{m}$ . Vantaggi e svantaggi del MDI sono elencati nella Tabella IX. In ogni caso, indipendentemente dall'età, è l'uso del MDI prevede l'impiego di adeguato distanziatore con boccaglio o maschera facciale. Per utilizzare la metodica del MDI con il distanziatore in modo efficace è fondamentale che il medico scelga, per ogni paziente, l'apparecchio più adatto e che il paziente venga istruito all'uso corretto della metodica. (Schede 1-3)

I DPI sono costituiti da:

- 1)Un serbatoio che contiene dosi singole di farmaco polverizzato
- 2)Una "camera di inalazione" in cui si vengono a creare turbolenze in grado di micronizzare il farmaco in aggregati di diametro inferiore a 5 $\mu$
- 3)Un boccaglio attraverso il quale il paziente attiva l'erogazione del farmaco con una profonda inalazione

I DPI presentano vantaggi pratici simili al MDI

Poiché sono attivati dal flusso inspiratorio possono presentare potenziali problemi di inalazione per flussi <30 L/min.

Attualmente l'unico broncodilatatore utilizzabile con DPI è il formoterolo. In una recente Cochrane che valuta oltre 20.000 soggetti in massima parte adulti, (28) gli autori concludono che per la scarsa numerosità di bambini arruolati non è possibile giungere a conclusioni definitive sulla sicurezza e sull'efficacia del formoterolo come farmaco per l'asma acuto nei bambini.

In una metanalisi di 39 trials randomizzati controllati che presenta separatamente i dati relativi a 1897 bambini, nebulizzatori e MDI non hanno mostrato differenze significative rispetto al tasso di ricovero ospedaliero, tuttavia i bambini trattati con distanziatore hanno presentato un tempo di degenza in pronto soccorso inferiore,

minore frequenza cardiaca e rischio di tremori (107). Altri studi pubblicati sull'argomento sono di bassa qualità, ma i risultati confermano i risultati della metanalisi (108-111). Uno studio osservazionale prospettico ha dimostrato un risparmio economico con l'uso del MDI (112).

Nella scelta del dispositivo per inalazione da utilizzare nell'asma acuto, è importante considerare oltre a efficacia, costo, sicurezza dell'apparecchio, anche l'età, le preferenze e le capacità del paziente ad utilizzare correttamente il dispositivo.(4,113-114) (Tabella X).

I bambini che presentano attacco d'asma grave con  $SaO_2 < 92\%$  devono ricevere frequenti dosi di broncodilatatori nebulizzato con ossigeno. In presenza di miglioramento clinico è raccomandato proseguire il trattamento con MDI con distanziatore (20)

#### **Raccomandazione 17**

**Gli MDI con distanziatore con maschera facciale o con boccaglio si devono utilizzare per l'erogazione dei farmaci nell'attacco acuto d'asma, considerando la maggiore rapidità di azione rispetto ai nebulizzatori e i minori effetti collaterali. I bambini con  $SaO_2 < 92\%$  devono ricevere frequenti dosi di broncodilatatori nebulizzato con ossigeno.**

#### **Raccomandazione Positiva Forte**

#### **8.4- Equilibrio idro-elettrolitico**

Alcuni bambini presentano una disidratazione di entità variabile e richiedono un'adeguata idratazione per reintegrare le perdite. La via endovenosa è da preferite in presenza di vomito o di grave distress respiratorio. Negli attacchi asmatici gravi, evitare un eccessivo carico idrico, in quanto le alterazioni fisiopatologiche possono predisporre all'edema polmonare (4,19,20).

#### **Raccomandazione 18**

**Negli attacchi asmatici gravi, si dovrebbe evitare un eccessivo carico idrico, in quanto le alterazioni fisiopatologiche possono predisporre all'edema polmonare.**

#### **Raccomandazione Negativa Debole**

## **9. DECISIONI OPERATIVE**

La modalità e l'intensità del trattamento dell'asma acuto dipendono dalla gravità dell'episodio e dalla risposta alle terapie iniziali (115-119). Un modello di comportamento è indicato nella Tabella XI. Nella tabella XII viene riportato la gestione domiciliare dell'attacco acuto d'asma. La maggior parte dei pazienti mostra un graduale miglioramento con l'attuazione delle terapie convenzionali. Una minoranza non evidenzia, invece, una risposta soddisfacente o va incontro a un progressivo deterioramento clinico (120). Questi pazienti dovranno essere sottoposti a un trattamento più aggressivo e talora andranno ricoverati in Terapia Intensiva.

## **10. INDICAZIONI PER IL RICOVERO**

Non esiste accordo unanime sulla possibilità di riuscire a predire l'evoluzione di un episodio asmatico sulla base di criteri predefiniti. Pertanto, fino a quando non sarà sviluppato un efficace metodo predittivo, la decisione di ricoverare un paziente dovrebbe essere presa sulla base di una valutazione complessiva di parametri anamnestici, clinici e funzionali e di una continua osservazione del paziente (121-129, 4, 20). La decisione di ospedalizzare un bambino può comunque dipendere da fattori diversi dalla semplice gravità dell'episodio, quali ad esempio l'aderenza a standard di comportamento prestabiliti, la disponibilità o meno di un'astanteria, motivazioni sociali, la possibilità di attuare un corretto follow-up.

### **Raccomandazione 19**

#### **Raccomandazioni per il ricovero:**

- **Insufficienza respiratoria**
- **Gravità dei parametri clinici (dispnea importante, wheezing in-espilatorio, uso della muscolatura accessoria, cianosi, torace silente, stato mentale alterato), in particolare dopo il trattamento broncodilatatore.**
- **SaO<sub>2</sub> <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.**

**Raccomandazione Positiva Forte**

## **11. INDICAZIONI PER LA DIMISSIONE E PER IL FOLLOW-UP DOPO UNA RIACUTIZZAZIONE**

L’attacco acuto di asma dovrebbe essere considerato un fallimento della terapia preventiva e deve essere l’occasione per aiutare i bambini e le loro famiglie ad evitare ulteriori episodi. In un recente studio che ha arruolato 601 bambini ricoverati per asma acuto è stata riscontrata una correlazione significativa tra la qualità del management a domicilio e il rischio di ospedalizzazione (19,128).

Non esiste un criterio unico per la dimissione, essa deve essere decisa sulla base di una valutazione complessiva dei parametri clinici e funzionali del bambino (4,19,20,129-131)

### **Raccomandazione 20**

**Raccomandazioni per la dimissione e per il follow-up dopo una riacutizzazione:**

- **SaO<sub>2</sub> stabile >95%**
- **Assicurarsi che il trattamento da eseguire a domicilio sia in atto da almeno 24 ore**
- **Fornire indicazioni scritte per la misurazione del PEF a domicilio, in casi selezionati, ad esempio, asma instabile, scarsa percezione della malattia**
- **Verificare la capacità del paziente a effettuare correttamente la terapia inalatoria**
- **Rivedere il piano terapeutico, da consegnare in forma scritta, e i fattori di rischio**
- **Revisionare e rafforzare le misure educative**
- **Consegnare informazioni scritte su come comportarsi in caso di esacerbazioni acute**
- **Programmare un controllo clinico entro 1 settimana.**

**Raccomandazione Positiva Forte**

## BIBLIOGRAFIA

1. Indinnimeo L, Barbato A, Cutrera R, et al Gestione dell'attacco acuto d'asma in età pediatrica. *Italian Journal of Pediatrics* 2008; 33:14-33.
2. The ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: the International Study of Asthma Allergies in childhood. *Lancet* 1998;351:1225-32.
3. Sestini P, De Sario M, Bugiani M, e il Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. La prevalenza di asma e allergie nei bambini e adolescenti italiani. I risultati del progetto SIDRIA-2; *Epidemiol Prev* 2005; 29:S24-S31.
4. 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.
5. Bellasio M, Pistelli R, Rusconi F, et al. Ricorso alle cure per asma in bambini e adolescenti italiani. *Epidemiol Prev* 2005;29:S70-S76.
6. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souëf PN. Evaluation of SaO<sub>2</sub> as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1994;23:1236-41.
7. Boychuk RB, Yamamoto LG, De Mesa CJ, et al. Correlation of initial emergency department pulse oximetry values in asthma severity classes (steps) with the risk of hospitalization. *Am J Emerg Med.* 2006;24:48-52.
8. Schuh S, Johnson D, Stephens D, et al. Hospitalization patterns in severe acute asthma in children. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:184-92.
9. 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.
10. Maekawa T, Oba MS, Katsunuma T, et al. Modified pulmonary index score was sufficiently reliable to assess the severity of acute asthma exacerbations in children. *Allergology International* 2014;63:603-07
11. Alnaji F, Zemek R, Barrowman N, et al. PRAM score as predictor of pediatric asthma hospitalization. *Acad emerg med* 2014;21:872-78
12. Kamps AW, Veeger NJ, Heijnsman SM, et al. An innovative childhood asthma score predicts the need for bronchodilator nebulization in children with acute asthma independent of auscultative findings. *Respir care.* 2014; 59:1710-15.
13. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Peadiatr Respir Rev.* 2014;15:98-12.
14. Lehr AR, McKinney ML, Gouin S, et al. Development and pretesting of an electronic learning module to train health care professionals on the use of the Pediatric Respiratory Assessment Measure to assess acute asthma severity. *Can Respir J.* 2013;20:435-41.

15. 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.
16. Gouin S, Robidas I, Gravel J, et al. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. *Acad Emerg Med*, 2010;17:598-03.
17. Arnold DH, Jenkins CA, Hartert TV. Noninvasive assessment of asthma severity using pulse oximeter plethysmograph estimate of pulsus paradoxus physiology. *BMC Pulm Med*, 2010;29:10-17.
18. Arnold DH, Gebretsadik T, Moons KG, et al. Development and internal validation of a pediatric acute asthma prediction rule for hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:228-35.
19. National Heart, Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. N 08-4051, August 2007.
20. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. "British Guideline on the Management of Asthma". Revised 2014.
21. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117:728-33.
22. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, et al. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO<sub>2</sub> and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;124:1312-17.
23. Inwald D, Roland M, Kuitert L, et al. Oxygen treatment for acute severe asthma. *BMJ* 2001; 323: 98-100.
24. Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD001115.
25. Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. *Acad Emerg Med* 1996; 3:1019-24.
26. Andrzejowski P, Carroll W. Salbutamol in paediatrics: pharmacology, prescribing and controversies. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016. pii: edpract-2014-307285.
27. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, et al. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104: 247-52.
28. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD008418.
29. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD000052. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD000052.
30. Sannier N, Timsit S, Cojocaru B, et al. Metered-dose inhaler with spacer vs nebulization for severe and potentially severe acute asthma treatment in the Pediatric Emergency Department. *Arch Pediatr* 2006;13:238-44.



31. Travers A, Jones AP, Kelly K, et al. Intravenous beta<sub>2</sub> agonist for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;2:CD002988.
32. Browne GJ, Penna AS, Phung X, et al. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute asthma in children. *Lancet* 1997;349:301-305.
33. Hambleton G, Stone MJ. Comparison of IV salbutamol with IV aminophylline in the treatment of severe acute asthma in children. *Arch Dis Child* 1979;54:391-92.
34. Hussein A, von der Hardt H, Muller W, et al. Intravenous infusion of reproterol in the treatment of acute severe asthma in children. *Monatsschrift fur Kinderheilkunde* 1986;134:192-96.
35. Roberts G, Newsom D, Gomez K, et al. Intravenous salbutamol bolus compared with aminophylline infusion in children with severe asthma: a randomized controlled trial. *Thorax* 2003;58:306-10.
36. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, et al. Addition of intravenous beta<sub>2</sub>-agonists to inhaled beta<sub>2</sub>-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD010179.
37. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-46.
38. Chakraborti A, Lodha R, Pandey RM, et al. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and salbutamol versus salbutamol alone in children with acute exacerbation of asthma. *Indian J Pediatr* 2006;73:979-83.
39. Teoh L, Cates CJ, Hurwitz M, et al. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD003797.
40. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta<sub>2</sub>-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD000060.
41. Vézina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta<sub>2</sub>-agonists versus short-acting beta<sub>2</sub>-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010283.
42. Wyatt EL, Borland ML, Doyle SK, et al. Metered-dose inhaler ipratropium bromide in moderate acute asthma in children: A single-blinded randomised controlled trial. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2015;51:192-98
43. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;1:CD001740.
44. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:586-90.
45. Barnett PL, Caputo GL, Maskin M, et al. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med* 1997;29:212-17.
46. Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014 Mar;133:493-99.
47. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;1:CD002178.

48. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;1:CD000195. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD000195.
49. Cronin JJ, McCoy S, Kennedy U, et al. A randomized trial of single-dose oral dexamethasone versus multidose prednisolone for acute exacerbations of asthma in children who attend the emergency department. *Ann Emerg Med* 2016;67:593-01.
50. Meyer JS, Riese J, Biondi E. Is dexamethasone an effective alternative to oral prednisone in the treatment of pediatric asthma exacerbations? *Hosp Pediatr* 2014;4:172-80.
51. Chang AB, Clark R, Sloots TP, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 2008;189:306-10.
52. Brunton L, Chabner B, & Knollman, B. (2011) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Mc Graw Hill: New York;
53. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353,1711-23.
54. Bhogal SK . A question of time: systemic corticosteroids in managing acute asthma in children. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19:73-78.
55. Langton Hewer S, Hobbs J, Reid F, et al. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages. *Respir Med* 1998;92:541-46.
56. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002; 122: 624-28.
57. Longo D, Fauci D, Hauser S, et al. (2011). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Mc Graw Hill: New York.
58. 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.
59. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, et al. Early use of inhaled steroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;1:CD002308. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3:CD002308.
60. Manjra AI, Price J, Lenney W, et al. Efficacy of nebulised fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Respir Med* 2000;94:1206-14.
61. Matthews EE, Curtis PD, McLain B, et al. Nebulised budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1999;88:841-43.
62. Schuh S, Dick PT, Stephens D, et al. High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma. *Pediatrics* 2006;118:644-50.
63. Nakanishi AK, Klasner AK, Rubin BK. A randomized controlled trial of inhaled flunisolide in the management of acute asthma in children. *Chest* 2003;124:790-94.

64. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest* 2006;130:1301-11.
65. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. "British Guideline on the Management of Asthma". Revised 2005
66. 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.
67. 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.
68. Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, et al. Budesonide nebulization added to systemic prednisolone in the treatment of acute asthma in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *Chest*. 2014;145:772-78.
69. Upham BD, Mollen CJ, Scarfone RJ, et al. Nebulized budesonide added to standard pediatric emergency department treatment of acute asthma: a randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med*. 2011;18:665-73
70. Demirca BP, Cagan H, Kiykim A, et al. Nebulized fluticasone propionate, a viable alternative to systemic route in the management of childhood moderate asthma attack: A double-blind, double-dummy study. *Respir Med*. 2015;109:1120-25.
71. Arulparithi CS, Babu TA, Ravichandran C, et al. Efficacy of nebulised budesonide versus oral prednisolone in acute severe asthma. *Indian J Pediatr*. 2015;82:328-32.
72. 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.
73. Su XM, Yu N, Kong LF, et al. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Med*. 2014;46:24-30.
74. 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.
75. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD002308
76. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, et al. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD002316.
77. Singhi S, Grover S, Bansal A, et al. Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma. *Acta Paediatr*. 2014;103:1301-06.
78. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, et al. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001;119:1480-88.

79. Mitra A, Bassler D, Goodman K, et al. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 2:CD001276.
80. Dalabih AR, Bondi SA, Harris ZL, et al. Aminophylline infusion for status asthmaticus in the pediatric critical care unit setting is independently associated with increase length of stay and time for symptom improvement. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;27:57-61.
81. Travers AH, Jones AP, Camargo CA Jr, et al. Intravenous beta(2)-agonists versus intravenous aminophylline for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD010256.
82. Neame M, Aragon O, Fernandes RM, et al. Salbutamol or aminophylline for acute severe asthma: how to choose which one, when and why? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100:215-22.
83. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Comparison between nebulized adrenalina and beta 2 agonists for treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med* 2006; 24:217-22.
84. Cates C, FitzGerald JM. Asthma. *Clin Evidence* 2002;8:1506-29.
85. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD001490.
86. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma in the emergency department. *West J. Med* 2000;172:96.
87. Devi PR, Kumar L, Singhi SC et al. Intravenous magnesium sulfate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. *Indian pediatr.* 1997; 34: 389-97.
88. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996; 129:809-14.
89. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:979-83.
90. Irazuzta J, Egelund T, Wassil SK, et al. Feasibility of short-term infusion of magnesium sulfate in pediatric patients with status asthmaticus. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17:150-54.
91. Kokotajlo S, Degnan L, Meyers R, et al. Use of intravenous magnesium sulfate for the treatment of an acute asthma exacerbation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19:91-97.
92. Torres S, Sticco N, Bosch JJ, et al. Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110:291-96.
93. Egelund TA, Wassil SK, Edwards EM, et al. High-dose magnesium sulfate infusion protocol for status asthmaticus: a safety and pharmacokinetics cohort study. *Intensive Care Med.* 2013;39:117-22.
94. Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur Respir J* 1998;12:341-44.

95. Mahajan P, Haritos D, Rosenberg N et al. Comparison of nebulized magnesium plus albuterol to nebulized albuterol plus saline in children with mild to moderate asthma. *J Emerg Med* 2004; 27:21-25.
96. Meral A, Coker M, Tanac R. Inhalation therapy with magnesium sulfate and salbutamol in bronchial asthma. *Turk J Pediatr* 1996; 38:169-75.
97. Powell CV, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, et al. MAGNESium Trial In Children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acute severe asthma in children. *Health Technol Assess.* 2013;17:v-vi,1-216.
98. Sun YX, Gong CH, Liu S, et al. Effect of inhaled MgSO<sub>4</sub> on FEV<sub>1</sub> and PEF in children with asthma induced by acetylcholine: a randomized controlled clinical trial of 330 cases. *J Trop Pediatr.* 2014;60:141-47.
99. Kudukis TM, Manthous CA, Schmidt GA, et al. Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr* 1997; 130:217-24.
100. Kim K, Phrampus E, Venkataraman S, et al. Helium/Oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;116:1127-33.
101. Rivera ML, Kim TY, Stewart GM, et al. Albuterol nebulized in heliox in the initial ED treatment of pediatric asthma: a blinded, randomized controlled trial. *Am J Emerg Med* 2006;24:38-42.
102. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, et al. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD002884.
103. Wong JJ, Lee JH, Turner DA, et al. A review of the use of adjunctive therapies in severe acute asthma exacerbation in critically ill children. *Expert Rev Respir Med.* 2014;8:423-41.
104. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven  $\beta_2$ -agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:29-34.
105. Bigham MT, Jacobs BR, Monaco MA, et al. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the management of children with status asthmaticus: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:356-61.
106. 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.
107. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:CD000052.
108. Yilmaz O, Sogut A, Kose U, et al. Influence of ambulatory inhaled treatment with different devices on the duration of acute asthma findings in children. *J Asthma.* 2009;46:191-93.
109. Tay ET, Needleman JP, Avner JR. Nebulizer and spacer device maintenance in children with asthma. *J Asthma.* 2009;46:153-55..

110. Polat TB, Saz EU, Nursoy MA. Effects of salbutamol given by metered-dose inhaler on dispersion of ventricular repolarization. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11:232-36.
111. Goh AE, Tang JP, Ling H, et al. Efficacy of metered-dose inhalers for children with acute asthma exacerbations. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:421-27
112. Breuer O, Shoseyov D, Kerem E, et al. Implementation of a Policy Change: Replacement of Nebulizers by Spacers for the Treatment of Asthma in Children. *Isr Med Assoc J.* 2015;17:421-24.
113. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90:69-77.
114. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335-71.
115. Reznik M, Hailpern SM, Ozuah PO. Predictors of early hospital readmission for asthma among inner-city children. *J Asthma.* 2006;43:37-40.
116. Chipps BE, Murphy KR. Assessment and treatment of acute asthma in children. *J Pediatr.* 2005;147:288-94.
117. Adams BK, Cydulka RK. Asthma evaluation and management. *Emerg Med Clin North Am.* 2003;21:315-30.
118. Stempel DA, McLaughlin TP, Stanford RH. Treatment patterns for pediatric asthma prior to and after emergency department events. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:310-15.
119. Yang KD. Asthma management issues in infancy and childhood. *Treat Respir Med.* 2005;4:9-20.
120. Kelly AM, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respir Med.* 2004;98:777-81.
121. Reindal L, Oymar K. Hospital admissions for wheezing and asthma in childhood--are they avoidable? *J Asthma.* 2006;43:801-06.
122. Horner SD, Kieckhefer GM, Fouladi RT. Measuring asthma severity: instrument refinement. *J Asthma.* 2006;43:533-38.
123. Wilson MM, Irwin RS, Connolly AE, et al. A prospective evaluation of the 1-hour decision point for admission versus discharge in acute asthma. *J Intensive Care Med.* 2003;18:275-85.
124. Crocetti MT, Barone MA, Amin DD, et al. Pediatric observation status beds on an inpatient unit: an integrated care model. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20:17-21.
125. Harvey S, Forbes L, Jarvis D, et al. Accident and emergency departments are still failing to assess asthma severity. *Emerg Med J.* 2003;20:329-31.
126. Sevelsted A, Pipper CB, Bisgaard H. Stable admission rate for acute asthma in Danish children since 1977. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:325-29
127. Buyuktiryaki AB, Civelek E, Can D, et al. Predicting hospitalization in children with acute asthma. *J Emerg Med.* 2013;44:919-27.
128. Auger KA, Kahn RS, Davis MM, et al. Medical home quality and readmission risk for children hospitalized with asthma exacerbations. *Pediatrics.* 2013;131:64-70.

129. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, et al. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112:1534-38.
130. Delmas MC, Marguet C, Raheison C, et al. Admissions for pediatric asthma in France. *Arch Pediatr.* 2013;20:739-47.
131. Giordano K, Rodriguez E, Green N, et al., Effects of Pulmonary function tests in emergency department pediatric patients with acute wheezing/asthma exacerbation. *Pulm Med.* 2012; 2012: 724139.

**Tabella I**

**GRADUAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE**

<b>Livello qualità</b>	<b>Significato</b>	<b>Conseguenza</b>
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Basso grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possono confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

**Tabella II**

**Criteri per l'aumento (upgrading) o la diminuzione (downgrading) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove**

<b>Tipo di prove</b>	<b>Studio controllato e randomizzato = alta</b> <b>Studio osservazionale = bassa</b> <b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b>
<b>A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")</b>	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei

	risultati ( <i>directness</i> )
	4. Imprecisione o dati insufficienti ( <i>sparse data</i> ) (-1 o -2 livelli)
	5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati ( <i>publication e reporting bias</i> ) (-1 o -2 livelli)

**Tabella III**

**CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ DELL'ASMA ACUTO (\*)**

	Lieve	Moderata	Grave	Arresto respiratorio Imminente
Capacità di parola	Discorsi	Fraasi	Poche parole	-
Frequenza respiratoria	Normale Bradipnea/Gasping	Aumentata	Aumentata	
Colorito	Normale	Pallore	Pallore/Cianosi	Cianosi
Sensorio	Normale Confusione/Sopore	Agitazione	Agitazione	intensa
Wheezing	Fine espiratorio	Espiratorio	Espiro/Inspirio	Assente
Uso Muscoli accessori	Assente Movimenti toraco- addominali paradossi	Moderato	Marcato	
Frequenza cardiaca	Normale	Aumentata	Aumentata	
PEF-FEV <sub>1</sub> (% del predetto o del "best" personale)	>80%	60-80%	<60%	Non eseguibile
SaO <sub>2</sub> (%) (in aria)	>95%	92-95%	<92%	<90%
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	<38	38-42	>42	>42

**Frequenza Respiratoria ( valori normali )**

- <2 mesi: <60/min
- 2-12 mesi: <50/min
- >1-5 anni: <40/min
- 6-9 anni: <30/min
- 10-14 anni: <20/min

**Frequenza Cardiaca ( valori normali )**

- 0 -12 mesi: <160/min
- >1- 2 anni: <120/min
- >2-8 anni: <110/min

(\*) Non è necessaria la presenza di tutti i segni per definire la gravità dell'episodio.



## **Tabella IV**

### **SATURIMETRIA**

- Metodo rapido ed affidabile per valutare lo stato di ossigenazione del paziente.
- Utile non solo ai fini classificativi della gravità dell'ipossia (SaO<sub>2</sub>: forme lievi >95%; forme moderate 92-95%; forme gravi <92%), ma anche per fornire informazioni importanti sulla risposta al trattamento.

### **EMOGASANALISI**

- Parametro di giudizio su ossigenazione, ventilazione e stato metabolico del paziente: PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> e pH
- Non necessaria nei pazienti con forme lievi, per i quali è sufficiente determinare la saturazione arteriosa di ossigeno.
- Da effettuare nei soggetti con asma grave o con SaO<sub>2</sub> < 92% , in particolare dopo adeguato trattamento. Da ripetere con regolarità fino a quando il miglioramento clinico non risulta evidente.
- Da interpretare sempre alla luce del quadro clinico.

### **SPIROMETRIA**

- Valutazione semplice e oggettiva della gravità dell'ostruzione bronchiale
- Valori di Picco di Flusso Espiratorio (PEF) o Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo (FEV<sub>1</sub>) ai fini classificativi: forme lievi >80%; forme moderate 60-80%; forme gravi <60% (valori riferiti a quelli teorici)

### **RADIOGRAFIA DEL TORACE**

- Risulta normale nella maggior parte degli attacchi asmatici e pertanto solitamente non necessaria.
- Da effettuare sempre nelle seguenti condizioni:
  - Sospetto di complicanze (pneumotorace, pneumomediastino, addensamento parenchimale)
  - Mancata risposta terapeutica

## **Tabella V**

### **ELEMENTI ANAMNESTICO-CLINICI PER IDENTIFICARE PAZIENTI A RISCHIO DI ASMA GRAVE**

- Storia di precedenti attacchi asmatici ad evoluzione rapida
- Precedenti ricoveri in Terapia Intensiva (con o senza assistenza ventilatoria)
- Due o più ricoveri per asma nell'ultimo anno
- Tre o più visite in PS per riacutizzazione asmatica nell'ultimo anno
- Un ricovero o visita in PS per asma nell'ultimo mese
- Uso abituale e/o recente di steroidi per via sistemica
- Aumentato fabbisogno di broncodilatatori nelle ultime settimane o mesi
- Situazione sociale deteriorata.

## Tabella VI

### OSSIGENOTERAPIA

La pervietà delle vie aeree è condizione indispensabile per l'ossigenoterapia.

#### Cannule nasali

Generalmente ben tollerate, non permettono di erogare grandi quantità di O<sub>2</sub> (max 6 L/min)

L/min	*FIO <sub>2</sub>
1-2	24-28%
3-4	30-35%
5-6	38-44%

#### Mascherina facciale (Venturi)

Meno tollerata, non ricircolo di CO<sub>2</sub>, permette maggiori flussi di O<sub>2</sub>

Con flussi di O<sub>2</sub> variabili da 3 a 15 L/min si raggiungono FIO<sub>2</sub> variabili dal 24% al 60%

\*FIO<sub>2</sub>= frazione di ossigeno inalato

#### Correlazione tra valori di saturazione dell'Hb per l'O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>) e valori di pressione parziale di ossigeno (PaO<sub>2</sub>) nel sangue arterioso

Sono indicati i valori medi rilevati in condizioni di: Temperatura = 37°C, pH = 7.4, PaCO<sub>2</sub> = 40 mmHg.

SaO <sub>2</sub> (%)	98	96	94	92	90	85	80	75	70	65
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	111	81	69.4	62.7	57.8	49.8	44.5	40.4	36.9	34.0
KPa*	14.8	10.8	9.25	8.36	7.71	6.64	5.93	5.39	4.92	4.5

\*KiloPascal = unità di misura internazionale di pressione

## **Tabella VII**

### **FARMACI UTILIZZATI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA ACUTO**

#### **Salbutamolo**

- Spray predosato (con distanziatore): 2-4 (200-400 µg) spruzzi, fino a 10 spruzzi nelle forme più gravi, ripetuti se necessario ogni 20-30' nella 1° ora, poi ogni 1-4 ore, secondo necessità
- Nebulizzazione: 2.5 mg (max 5 mg) ripetuti se necessario ogni 20-30' nella prima ora, poi ogni 1-4 ore, secondo necessità
- Nebulizzazione continua: 0.5-5 mg/kg/h
- Endovena: 10 µg/kg (dose bolo) in 10 min., seguita da infusione continua di 0.2 µg/kg/min. In caso di mancata risposta, aumentare la dose di 0.1 µg/kg ogni 15 min. fino a un massimo di 2 µg/kg/min.

#### **Ipratropium bromuro**

- Nebulizzazione: 125-250 µg ( $\leq 4$  aa) – 250-500 µg ( $> 4$  aa) (ogni 20-30 minuti) nelle prime due ore se necessario e successivamente, ad intervalli di quattro - sei ore

#### **Steroidi**

- Os: Prednisolone 1-2 mg/kg/die (max 40 mg/die) in 1-2 somministrazioni  
Prednisone 1-2 mg/kg/die (max 40 mg/dose), in 1-2 somministrazioni;  
Betametasone 0.1-0.2 mg/kg/die (max 4 mg/dose), in 1-2 somministrazioni;  
Desamentasone 0.1-0.2 mg/kg/die (max 4 mg/dose), in 2-3 somministrazioni  
Deflazacort 1-2 mg/kg/die, in 1 o 2 somministrazioni
- Parenterale: Metilprednisolone 1-2 mg/kg/6-8 h (max 40 mg/dose);  
Idrocortisone 5-10 mg/kg/6-8 h

#### **Aminofillina (Aminofillina = Teofillina / 0.8)**

- Bolo: 6-7 mg/kg in 50 cc di S.F. in 20-30 min. (2.5 mg/kg se paziente in terapia teofillinica) endovena
- Mantenimento: 1 mg/kg/h ( $\leq 12$  aa); 0.5 mg/kg/h ( $> 12$  aa) endovena

#### **Adrenalina**

- Sottocutanea, intramuscolo o endovena: 0.01 mg/kg (0,01 mL /kg della soluzione 1:1000)

#### **Magnesio solfato**

- Endovena: 25- 40/ mg/kg ( max 2g) in 15-20 min.

**Tabella VIII**  
**Nebulizzatore**

<b>VANTAGGI</b>	<b>SVANTAGGI</b>
Facile da usare	Tempi di erogazione lunghi (a volume corrente)
Possibilità di somministrare elevate dosi di farmaco	Spesso è ingombrante e scomodo necessita di alimentazione elettrica e di manutenzione
Possibilità di somministrare miscele non precostituite di farmaco	Nell'ampolla resta sempre un residuo di 0.5-0.6 ml di farmaco in soluzione (non precisione della dose inalata )

**Tabella IX**  
**MDI**

<b>VANTAGGI</b>	<b>SVANTAGGI</b>
Uso rapido	Tecnica inalatoria difficile
Compatto e portatile	Richiede l'uso di propellenti
Multidose	Elevata deposizione orofaringea
Poco costoso	Mancanza di un conta-dose

## Tabella X

### Scelta del dispositivo per inalazione nel bambino

ETA'	Dispositivo da preferire	Dispositivo alternativo
Sotto i 4 anni	MDI* con camera di espansione e maschera facciale	Nebulizzatore con maschera o boccaglio
4 - 6 anni	MDI* con camera di espansione con boccaglio o maschera facciale	Nebulizzatore con maschera o boccaglio
> 6 anni	MDI* con camera di espansione con boccaglio o erogatore di polvere	Nebulizzatore con boccaglio

\*MDI: aerosol in bombolette pressurizzate

Prescrivere i dispositivi solo dopo aver adeguatamente educato bambini e genitori e verificare la tecnica di inalazione con regolarità

GINA - Versione Italiana, aggiornamento 2016 [www.ginasma.it](http://www.ginasma.it)

## **Tabella XI**

### **DECISIONI OPERATIVE NELLA GESTIONE DELL'ATTACCO ACUTO DI ASMA**

#### **ATTACCO LIEVE**

- **Salbutamolo:** inalazione, spray predosato (con distanziatore) 2-4 (200-400 µg) spruzzi, o nebulizzazione (2.5 mg - max 5 mg), ripetibile se necessario ogni 20 min. fino ad un massimo di 3 dosi
- a) Risposta soddisfacente (risposta stabile per 60 min. dopo l'ultima somministrazione, distress respiratorio lieve, SaO<sub>2</sub> >95%, PEF o FEV<sub>1</sub> >80%):  
Non necessario il ricovero, il paziente può continuare la somministrazione di salbutamolo ogni 4-6 ore e poi, con frequenza progressivamente minore, per circa 7 giorni.  
Per i pazienti già in trattamento con steroidi inalatori, continuare ad utilizzarli alle loro dosi abituali.
- b) Risposta insoddisfacente e/o ricaduta entro la prima ora:  
continuare la somministrazione di Salbutamolo e aggiungere uno **steroidi** per os. :  
Prednisolone 1-2 mg/kg/die (max 40 mg/dose) in 1-2 somministrazioni o  
Prednisone 1-2 mg/kg/die in 1-2 somministrazioni o  
Betametasone 0.1-0.2 mg/kg/die (max 4 mg/dose) in 1-2 somministrazioni o  
Desamentasone 0.1-0.2 mg/kg/die (max 4 mg/dose), in 2-3 somministrazioni o  
Deflazacort 1-2 mg/kg/die, in 1-2 somministrazioni
- b1) se miglioramento, continuare con Salbutamolo come sopra e steroidi per os per altri 3-5 giorni.
- b2) se non migliora, trattare come episodio moderato.

#### **ATTACCO MODERATO**

- **Salbutamolo:** inalazione, spray predosato (con distanziatore) 2-4 (200-400 µg) spruzzi, fino a 10 spruzzi nelle forme più gravi, o nebulizzazione (2.5 mg - max 5 mg), ripetibile se necessario ogni 20 min., fino ad un massimo di 3 dosi, in associazione con **Ipratropium bromuro** nebulizzazione, 125-250 µg (≤4 aa) e 250-500 µg (>4 aa)
- **Steroidi:** per os, Prednisolone 1-2 mg/kg/die (max 40 mg/dose) in 1-2 somministrazioni o Prednisone 1-2 mg/kg/die (max 40 mg/dose) in 1-2

somministrazioni o Betametasone 0.1-0.2 mg/kg/die (max 4 mg/dose) in 1-2 somministrazioni o Desamentasone 0.1-0.2 mg/kg/die (max 4 mg/dose), in 2-3 somministrazioni o Deflazacort 1-2 mg/kg/die, in 1-2 somministrazioni

a) Risposta soddisfacente: ridurre progressivamente la frequenza di somministrazione di Salbutamolo ed Ipratropium, eventualmente continuare solo Salbutamolo e steroidi per os

b) Risposta insoddisfacente: **Ricovero.**

Ripetere 3 dosi di Salbutamolo in un'ora, in associazione con Ipratropium bromuro  
Continuare CSO

Somministrare O<sub>2</sub>

b1) se miglioramento, ridurre progressivamente il trattamento in base alla risposta clinica

b2) se non migliora trattare come un attacco grave

#### **ATTACCO GRAVE**

- **Salbutamolo:** inalazione, spray (con distanziatore) 2-4 (200-400 µg) spruzzi fino a 10 spruzzi, o nebulizzazione (2,5mg –max 5 mg), ogni 20 min. x 3 dosi, in associazione con **Ipratropium bromuro** nebulizzazione, 125-250 µg (≤4 aa) e 250-500 µg (>4 aa)

- **Steroide:** per os, Prednisolone 1-2 mg/kg/die (max 40 mg/dose) in 1-2 somministrazioni o Prednisone 1-2 mg/kg/die (max 40 mg/dose) in 1-2 somministrazioni, o Betametasone 0.1-0.2 mg/kg/die (max 4 mg/dose) in 1-2 somministrazioni, o Desamentasone 0.1-0.2 mg/kg/die (max 4 mg/dose), in 2-3 somministrazioni o Deflazacort 1-2 mg/kg/die, in 1-2 somministrazioni;  
parenterale, Metilprednisolone 1-2 mg/kg/6-8 h (max 40 mg/dose) o Idrocortisone 5-10 mg/kg/6-8 h

- **O<sub>2</sub>**

- **Ricovero**

a) Risposta soddisfacente: Ridurre progressivamente la frequenza di somministrazione di Salbutamolo e Ipratropium (inizialmente ogni ora per tre dosi).

Continuare steroidi e O<sub>2</sub>, se SaO<sub>2</sub> <95%,

b) Risposta insoddisfacente: Ripetere le inalazioni ogni 20 min. x 3 dosi.



Continuare steroidi e O<sub>2</sub>

b1) se miglioramento, ridurre progressivamente il trattamento in base alla risposta clinica

b2) in caso di ulteriore mancata risposta, iniziare un trattamento più aggressivo:

- Salbutamolo: endovena 10 µg/kg (dose bolo) in 10 min., seguita da infusione continua di 0.2 µg/kg/min. In caso di mancata risposta, aumentare la dose di 0.1 µg/kg ogni 15 min. fino a un massimo di 2 µg/kg/min.

OPPURE

- Aminofillina: Bolo endovena 6-7 mg/kg in 50 mL di soluzione fisiologica in 20-30 min.

(2.5 mg/kg se paziente in terapia teofillinica); mantenimento: 1mg/kg/h ( $\leq 12$  aa)  
e 0.5mg/kg/h ( $>12$  aa)

E CONSIDERARE:

- Magnesio solfato: Endovena: 25-50 mg/kg in 15-20 minuti

Eventuale ricovero in Unità di Terapia Intensiva

## TABELLA XII

### DECISIONI OPERATIVE NELLA GESTIONE DOMICILIARE

#### DELL'ATTACCO ACUTO DI ASMA

( indicazioni personalizzate da consegnare alla famiglia )

#### SE IL BAMBINO PRESENTA:

**Tosse** insistente o notturna e/o risvegli, **sibili o fischio**, **respiro affannoso** o affanno dopo sforzo, **agitazione**, **rientramenti** intercostali ed al giugulo, impossibilità a svolgere le normali attività

**PEF** inferiore a .....

#### ✓ **SOMMINISTRARE:**

##### **Salbutamolo**

n° .....spruzzi con spray + distanziatore *oppure*  
nebulizzazione con:

2,5 mg diluiti in 3 ml di soluzione fisiologica  
anche ogni 20 minuti fino ad un massimo di 3 dosi

- Se il bambino migliora continuare salbutamolo spray ogni 4-6 ore per 6-7 giorni

**Ipratropium Bromuro:** SI-NO

n° .....gocce con nebulizzatore

**Steroide:** SI-NO

n° .....fiale soluzione orale oppure

n° .....compresse da .....mg

- Si può ripetere la somministrazione ogni 12-24 ore, se necessario, per 3-5 giorni

#### ✓ **CONSULTARE IL PEDIATRA**

#### SE IL BAMBINO NON MIGLIORA O I SINTOMI PEGGIORANO



**Se il bambino presenta  
difficoltà a camminare  
e a parlare  
agitazione intensa  
dita ed unghie blu**



**RECARSI SUBITO IN OSPEDALE O CHIAMARE IL 118  
SOMMINISTRARE STEROIDE E  
CONTINUARE SALBUTAMOLO**

## **Allegato I**

### **RISORSE E STRUMENTI**

**TERRITORIO-OSPEDALE: Pediatra di famiglia o Presidio di primo intervento o Guardia stanziale (a livello di distretto o di ospedale)**

***Risorse:*** PEDIATRA - INFERMIERE

***Strumenti:***

- aggiornamento costante sulle urgenze/emergenze, anche per gli aspetti infermieristici
- dotazione dei protocolli dell'urgenza
- spazi fisici adeguati
- disponibilità minima necessaria di:
  - strumenti diagnostici: un misuratore di picco di flusso (PEF) e un saturimetro, meglio se pulsossimetro,
  - presidi terapeutici: Ambu, erogatori di O<sub>2</sub>, kit per terapia inalatoria, farmaci

***OSPEDALE:***

1. **Area pediatrica nel PS generale o Unità autonoma di PS nella Struttura Pediatrica**

***Risorse:*** PEDIATRA, INFERMIERE E OPERATORE TECNICO DELL'ASSISTENZA

***Strumenti:***

- attività di triage (corretta valutazione clinica del paziente all'ingresso)
- medico esperto nella gestione degli eventi acuti ed in grado di stabilizzare il malato critico prima di un eventuale trasferimento
- dotazione di strumenti diagnostici (saturimetro, misuratore di PEF, spirometro, emogasanalizzatore, diagnostica per immagini) e terapeutici (erogatori di O<sub>2</sub>, kit per aerosolterapia, set per terapia infusione, farmaci, portex, laringoscopio e cannule per intubazione, Ambu)
- disponibilità del laboratorio e del medico rianimatore
- spazi adeguatamente attrezzati e dedicati
- personale infermieristico esperto nella assistenza in regime di osservazione breve intensiva

- capacità relazionali di tutti gli operatori

## 2. DEA pediatrico:

**Risorse:** PEDIATRA, INFERMIERE, OPERATORE TECNICO  
DELL'ASSISTENZA

### ***Strumenti:***

- dotazione prima indicata
- possibilità di monitoraggio costante strumentale e clinico (personale medico ed infermieristico dedicato)
- letti dedicati per medicina d'urgenza (Terapia semintensiva)

## Scheda 1

### *Tecnica per il bambino che usa il distanziatore con la mascherina*

1. Inserire la mascherina sul distanziatore
2. Scuotere lo spray e inserirlo nell'apertura posteriore del distanziatore
3. Inclinare il distanziatore di 45° verso il bambino in modo da facilitare l'apertura della valvola
4. Applicare la mascherina sul viso in modo che il naso e la bocca vengano coperte in modo delicato, ma aderente
5. Eseguire l'erogazione dello spruzzo mantenendo la mascherina sul viso, facendo eseguire almeno 5 atti respiratori (la valvola/valvole visibili permettono l'effettivo controllo del respiro del bambino).
6. Aspettare 30" prima di ripetere i punti 3-6
7. Ricordarsi di lavare il viso la bocca e i denti del bambino alla fine delle manovre

Global Initiative for Asthma revised 2015. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)

## Scheda 2

### *Tecnica per il bambino che ha bisogno di aiuto per usare il distanziatore con il boccaglio*

1. Togliere il cappuccio dallo spray
2. Scuotere lo spray e inserirlo nell'apertura posteriore del distanziatore
3. Inserire il boccaglio in bocca
4. Incoraggiare il bambino a respirare dentro e fuori lentamente
5. Una volta che il ritmo respiratorio si è fatto regolare eseguire un'erogazione con lo spray e aspettare che vengano eseguiti 5 atti respiratori completi (respiro corrente)
6. Rimuovere il distanziatore dalla bocca del bambino
7. Per una seconda dose aspettare 30" secondi e ripetere i punti 3-6.
8. Ricordarsi di lavare il viso la bocca e i denti del bambino alla fine delle manovre

Global Initiative for Asthma revised 2015. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)

### Scheda 3

#### ***Tecnica per il bambino che può usare il distanziatore con boccaglio senza bisogno d'aiuto***

1. Togliere il cappuccio dello spray
2. Scuotere lo spray e inserirlo nell'apertura posteriore del distanziatore
3. Inserire il boccaglio in bocca
4. Eseguire un'erogazione con lo spray in modo da rilasciare una dose del farmaco
5. Eseguire un'inalazione profonda e lenta
6. Trattenerne il respiro per circa 10 secondi poi esalare
7. Inalare nuovamente senza premere lo spray
8. Togliere la bocca dal boccaglio e espirare fuori
9. Aspettare 30" prima di erogare la seconda dose, ripetendo i punti 3-8
10. Ricordarsi di lavare il viso la bocca e i denti del bambino alla fine delle manovre

Global Initiative for asthma 2015. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop . [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)

