

Rapidi effetti dei corticosteroidi inalatori nell'asma acuta*

Una valutazione basata sull'evidenza

Gustavo J. Rodrigo, MD

Premessa: Le attuali revisioni sull'uso dei corticosteroidi inalatori (ICS) per l'asma acuta sotto-stimano il loro precoce (minuti) impatto clinico e producono conclusioni di validità discutibile.

Obiettivo: Analisi della migliore evidenza disponibile sul precoce (1-4 h) impatto clinico degli ICS in pazienti con asma acuta nei dipartimenti di emergenza (ED).

Metodi: Sono stati recuperati studi controllati randomizzati pubblicati (dal 1966 al 2006) usando differenti banche informatiche (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register), revisioni bibliografiche di ricerca primaria, revisione di articoli e citazioni da testi. Le misure di risultato principali erano i ricoveri e le percentuali di dimissione negli ED.

Risultati: Diciassette studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione nella revisione (470 adulti e 663 bambini e adolescenti). Dopo 2-4 h dello studio, una maggiore riduzione nella percentuale di ammissione è stata osservata negli studi che usavano multiple dosi di ICS (odds ratio [OR], 0,30; intervallo di confidenza al 95% [IC], da 0,16 a 0,55), specialmente quando erano confrontati con il placebo. I pazienti trattati con ICS inoltre dimostravano un più veloce miglioramento clinico confrontato con il placebo o con i corticosteroidi sistemici (SCS), aumentando la probabilità di una precoce dimissione dall'ED (OR, 4,70; IC al 95%, da 2,97 a 7,42; $p = 0,0001$). Il vantaggio dell'uso degli ICS è stato anche dimostrato nelle misure spirometriche e cliniche già nei primi 60 min. Questi benefici sono stati ottenuti solo quando i pazienti ricevevano multiple dosi di ICS assieme ai β -agonisti confrontati con placebo o SCS.

Conclusioni: I dati suggeriscono che gli ICS presentano precoci effetti benefici (da 1 a 2 h) quando sono usati in multiple dosi somministrate ad intervalli di tempo < 30 min nell'arco di 90-120 min. L'effetto non genomico è un possibile candidato per coprire il collegamento tra l'aspetto molecolare e gli effetti clinici dei corticosteroidi.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 1:13-23)

Parole chiave: trattamento dell'asma acuta; beclometasone; budesonide; flunisolide; fluticasone; corticosteroidi inalatori; effetti non genomici

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; CS = corticosteroidi; ED = dipartimento di emergenza; ICS = corticosteroidi inalatori; MDI = inalatori pre-dosati; OR = odds ratio; PEF = picco flusso espiratorio; SCS = corticosteroidi sistemici; WMD = differenza media pesata

Tutti i pazienti affetti da asma sono a rischio di riacutizzazioni caratterizzate da un progressivo

incremento della dispnea, della tosse, dei sibili o della costrizione toracica e da una riduzione nei flussi aerei espiratori che può essere quantificata da semplici misure di funzionalità respiratoria.¹ Una progressiva chiusura delle vie aeree dovuta ad infiammazione delle vie aeree, edema ed aumento del tono della muscolatura liscia bronchiolare rappresenta la caratteristica fondamentale di un attacco asmatico. L'asma acuta è una emergenza medica che deve essere diagnosticata e trattata urgentemente. La gravità delle riacutizzazioni asmatiche determina il trattamento somministrato. Gli obiettivi possono essere

*Dalla Clinica Respirar, Montevideo, Uruguay.

L'autore non ha conflitti di interesse finanziari o potenziali.

Manoscritto ricevuto il 16 febbraio 2006; revisione accettata il 19 aprile 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Gustavo J. Rodrigo, MD, Clinica Respirar, Benito Nardone 2310, Montevideo 11300, Uruguay; e-mail: gurodrig@adinet.com.uy

(CHEST 2006; 130:1301-1311)

riassunti nel mantenimento di una adeguata saturazione arteriosa di ossigeno con ossigeno supplementare, nel rilascio dell'ostruzione delle vie aeree con ripetute somministrazioni di broncodilatatori inalatori ad azione rapida (β -agonisti e anticolinergici), nella riduzione dell'infiammazione delle vie aeree e nella prevenzione di future ricadute con la precoce somministrazione di corticosteroidi sistemici (SCS).²

SCS devono essere considerati nella gestione soprattutto delle più lievi riacutizzazioni di asma.^{1,2} Questi agenti farmacologici sono estremamente efficaci nella riduzione dell'infiammazione delle vie aeree presente virtualmente in tutti gli asmatici. Nonostante la controversia sulla loro efficacia, sulla via di somministrazione e sul dosaggio, i dati riassunti in due revisioni sistematiche^{3,4} suggeriscono quanto segue: (1) SCS richiedono dalle 4 alle 24 h per migliorare la funzionalità respiratoria e ridurre le ospedalizzazioni; (2) i corticosteroidi (CS) ev ed orali sembrano avere effetti equivalenti in molti pazienti con asma acuta; (3) mentre le precise relazioni dose-risposta non sono ben descritte, c'è una tendenza verso un maggiore e più rapido miglioramento nella funzionalità respiratoria quando vengono utilizzate medie (idrocortisone parenterale, 100 mg ogni 6 h) ed alte dosi (200 mg ogni 6 h); tuttavia, questi effetti raggiungono un plateau senza benefici aggiuntivi a dosaggio molto elevato.⁵ Il tempo di intervallo osservato tra la somministrazione ed il miglioramento nella funzionalità respiratoria o nei ricoveri ospedalieri è consistente con la convinzione che gli effetti benefici dei CS risultano dalle variazioni nella trascrizione genetica e nella alterazione della sintesi di proteine⁶ (effetto genomico). Al contrario, i corticosteroidi inalatori (ICS) sono stati considerati inefficaci nel trattamento delle riacutizzazioni acute di asma. Tuttavia, molti studi pubblicati negli ultimi 15 anni hanno dimostrato precoci effetti terapeutici (dopo minuti dalla somministrazione) suggerendo un differente meccanismo d'azione di carattere topico (effetto non genomico).⁷ Tuttavia, lo stato dell'arte e le revisioni sistematiche⁸⁻¹⁰ hanno analizzato l'evidenza senza distinguere entrambi gli effetti. Così non hanno considerato né il corso temporaneo di questi effetti né la loro relazione con la dose somministrata. Per esempio, in una revisione sistematica⁸ gli autori raggruppano le percentuali di ricovero di differenti studi con la durata dello studio che variava da 2 a 12 h. Come risultato, queste revisioni hanno sottostimato l'immediato impatto clinico degli ICS ed hanno prodotto conclusioni di validità discutibile.

EFFETTI GENOMICI DEI CS

I meccanismi d'azione dei CS sul processo infiammatorio sono complessi. I classici effetti antiinflam-

matori implicano l'attivazione o la repressione di multipli geni coinvolti nel processo infiammatorio. Così i CS producono i loro effetti sulle cellule attivando i recettori dei glucocorticoidi che alterano la trascrizione attraverso un diretto legame del DNA o l'inattivazione dei fattori di trascrizione.^{11,12} Come conseguenza, i CS aumentano la sintesi di proteine antiinfiammatorie, o inibiscono la sintesi di molte proteine infiammatorie attraverso la soppressione dei geni che le codificano. Questo effetto è anche denominato genomico perché implica la partecipazione del genoma cellulare. La durata del tempo tra l'entrata dei CS nella cellula e la produzione di nuove proteine è nell'ordine di ore o anche giorni. Questo fatto è in accordo con l'evidenza clinica che dimostra un ritardo da 4 a 12 h per ottenere effetti benefici dei SCS.^{3,4}

RAPIDI EFFETTI NON GENOMICI DEI CS

Sebbene la maggior parte della ricerca sia stata eseguita nell'ultimo decennio, già nel 1942 Hans Selye¹³ osservò che alcuni effetti CS-indotti (anestesia) comparivano solo pochi minuti dopo la loro applicazione, costituendo la prima informazione di un effetto non genomico dei CS. Due decenni più tardi, sono stati riportati gli effetti cardiovascolari acuti dell'aldosterone (dopo 5 min dalla sua somministrazione) negli umani.¹⁴ Successivamente, è stato dimostrato che i CS riducono acutamente il prurito nasale nei pazienti con rinite allergica.¹⁵ Questi rapidi effetti sono iniziati da specifiche interazioni con i recettori dei CS di membrana o citoplasmatici, o da interazioni non-specifiche con le membrane cellulari^{16,17} e le risposte sono molto più rapide (secondi o minuti). È stato osservato che l'inattivazione dei recettori di membrana induce dei rapidi effetti su una varietà di sistemi del secondo messaggero.⁷ Inoltre, i CS possono legare altri recettori, canali ionici, enzimi o trasportatori.

Più recentemente, la ricerca¹⁶⁻²⁰ si è focalizzata sugli effetti non genomici degli ICS sul tono della muscolatura liscia delle vie aeree, ed in particolare sullo studio del flusso ematico della mucosa di asmatici e soggetti sani. Così è stato dimostrato che i siti di legame per i CS sono stati ritrovati nelle cellule della muscolatura liscia isolate dai capillari delle vie aeree umane.²¹ Studi¹⁶⁻²² hanno anche dimostrato che gli asmatici presentano un significativo incremento del flusso ematico della mucosa in confronto con soggetti normali (24-77% più alto negli asmatici), e che l'inalazione di fluticasone (880 μ g) o budesonide (400 μ g) riduce il flusso ematico in entrambi i gruppi. Questo effetto è transitorio, raggiunge un massimo approssimativamente 30 min dopo l'inalazione e

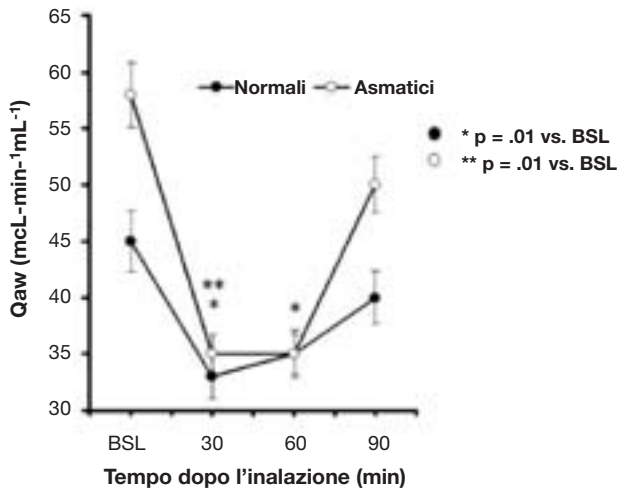


FIGURA 1. Effetto di 880 µg di fluticasone propionato sul flusso ematico della mucosa delle vie aeree (Qaw) in 10 soggetti senza asma e 10 soggetti con asma in un periodo di osservazione di 90 min. I dati sono valori medi ± ES. BSL = basali; mL = microlitri. Riprodotto con il permesso da Kumar e coll.¹⁶

ritorna ai valori basali tra i 60 e 90 min (Figura 1). Questa riduzione del flusso ematico è dose-dipendente, con un effetto maggiore negli asmatici rispetto ai soggetti sani. Infine, non è specifico per fluticasone

o budesonide ed è stato dimostrato anche per il beclometasone. Tuttavia, fluticasone e budesonide determinano un effetto maggiore rispetto al beclometasone.¹⁸ L'evidenza suggerisce come i CS riducano il flusso ematico delle vie aeree tramite la modulazione del controllo simpatico del tono vascolare, potenziando la neurotrasmissione noradrenergica della vascolarizzazione delle vie aeree.^{19,20} Dopo il rilascio dalle terminazioni simpatiche, la norepinefrina deve essere captata dalle cellule postsinaptiche tramite l'inattivazione degli enzimi cellulari (Figura 2). Poiché la captazione della noradrenalina è inibita dai CS, questo può determinare un aumento della concentrazione della norepinefrina nella giunzione neuromuscolare, giustificando la vasocostrizione indotta dai CS. Inoltre, questa riduzione del flusso ematico accentua probabilmente l'azione dei broncodilatatori inalatori tramite la riduzione della loro clearance delle vie aeree.²³ Così la simultanea somministrazione dei ICS e dei broncodilatatori può avere un significato clinico.

Riassumendo, i CS possono dimostrare due differenti effetti sui pazienti con asma acuta (Tabella 1): (1) la classica azione antiinfiammatoria o genomica, che comprende la modificazione dell'espressione genica, che insorge in un intervallo di tempo di ore o giorni; e (2) l'azione non genomica, che ha una ra-

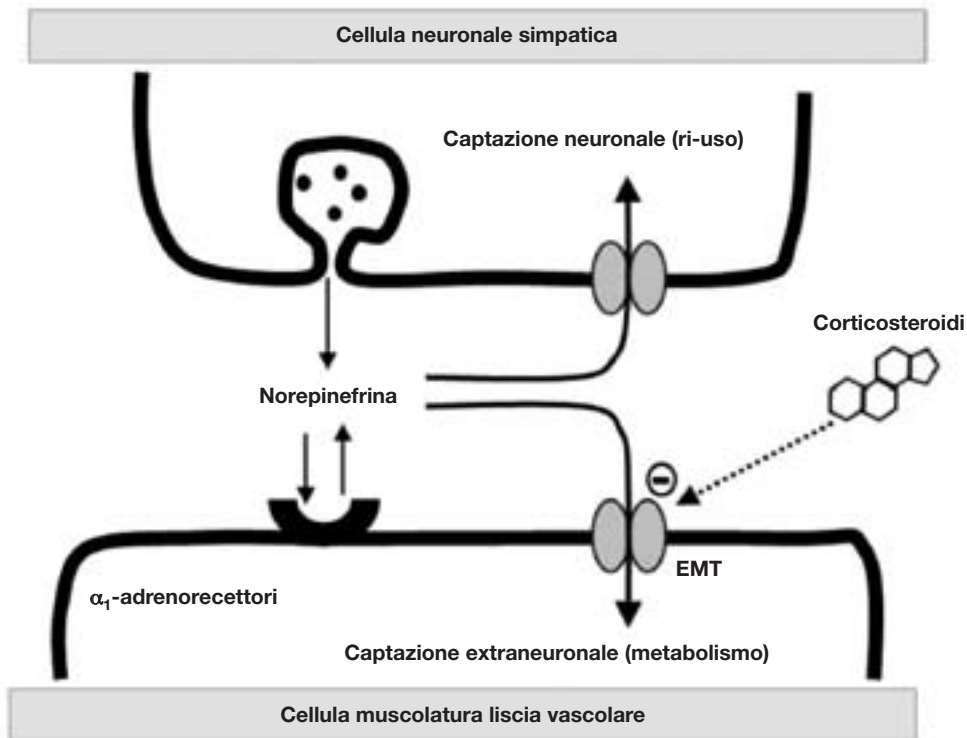


FIGURA 2. Meccanismo proposto per l'effetto acuto vasocostrittore degli ICS nelle vie aeree. I CS facilitano la trasmissione del segnale simpatico neuromuscolare inibendo rapidamente (entro 5 min) il trasporto delle monoamine extraneuronale (EMT) nelle cellule della muscolatura liscia vascolare. Riprodotto con permesso da Horvath e Wanner.²⁰

Tabella 1—Azioni genomiche e non genomiche dei CS

Variabili	Azioni genomiche	Azioni non nongenomiche
Localizzazione del recettore	Citoplasma	Membrana
Insorgenza	Lento (ore-giorni)	Rapida (secondi-minuti)
Azioni	Regolazione della trascrizione di geni infiammatori	Inibizione della disponibilità di catecolamine locali
Effetti- bersaglio	Angiogenesi: ↓ densità vascolare Iperperfusione ↓ Iperpermeabilità ↓ Reclutamento leucocitario: inibizione	Iperperfusione ↓

pida insorgenza (minuti), è reversibile (breve durata) ed è dose-dipendente. Infine, è stata osservata una diretta relazione tra la riduzione del flusso ematico delle vie aeree indotta dagli ICS ed il flusso ematico delle vie aeree prima del farmaco.¹⁶ Ci si può attendere che questi effetti vascolari degli ICS sulla circolazione delle vie aeree possano avere delle implicazioni terapeutiche nella gestione dell'asma acuta e le sue caratteristiche sono fondamentali per stabilire la dose ottimale e la tempistica della somministrazione nei dipartimenti d'emergenza (ED). Di conseguenza, gli ICS potrebbero essere somministrati simultaneamente con i broncodilatatori in dosi elevate e ripetute o sequenziali per ottenere e mantenere l'effetto nel tempo. Poiché il picco della vasocostrizione indotta dagli ICS è tra i 30 e 60 min dopo la somministrazione del farmaco, il loro uso in intervalli di 30 min non sembra adeguato. L'obiettivo di questa revisione è l'analisi della migliore evidenza disponibile sul precoce impatto clinico degli ICS per i pazienti con asma acuta.

MATERIALI E METODI

La principale caratteristica di una revisione basata sull'evidenza che la distingue dalle tradizionali revisioni narrative o sullo stato dell'arte è una strategia di ricerca estesa, strutturata ed esplicita per l'identificazione di tutti gli studi rilevanti.²⁴ Inizialmente, abbiamo sviluppato una domanda concisa, ben definita e clinicamente rilevante. Alla luce delle precedenti considerazioni, abbiamo formulato la seguente domanda: nei bambini e negli adulti con asma acuta, l'aggiunta degli ICS ad un trattamento standard con β_2 -agonisti riduce la probabilità di un ricovero ospedaliero o la probabilità di dimissione durante le prime 4 ore di trattamento in un ED? In aggiunta qual è la dose ottimale e la tempistica di somministrazione?

La ricerca è stata condotta usando cinque strategie per identificare studi clinici potenzialmente rilevanti senza restrizioni di linguaggio: (1) le banche-dati MEDLINE (dal 1966 a Febbraio 2006) e EMBASE (dal 1974 a Febbraio 2006) sono state ricercate usando il seguente MeSH, testo completo e le seguenti parole chiave: [emergenza o asma acuta o stato asmatico o asma grave o sibili] e [corticosteroidi inalatori o beclometasone o dexametasone o flunisolide o fluticasone o budesonide o triamcinolone]; (2) una ricerca avanzata del Registro dei Trials della Cochrane (primo quadrimestre 2006) è stata completata usando questa strategia di ricerca per identificare qualsiasi ulteriore studio clinico;

(3) i riferimenti bibliografici degli studi inclusi, delle revisioni e dei testi sono stati ricercati per citazione; (4) è stata completata una ricerca manuale dei principali 20 giornali respiratori e di emergenza; (5) dati non pubblicati sono stati richiesti quando necessario dai principali autori. Sono stati esclusi gli studi pubblicati solamente in abstract.

Gli studi inclusi hanno soddisfatto i seguenti criteri: (1) popolazione considerata: bambini (dai 6 mesi ai 17 anni) e adulti (≥ 18 anni) con una esacerbazione acuta di asma; tutti i partecipanti agli studi avevano una diagnosi clinica di esacerbazione asmatica acuta secondo un criterio accettato;¹ (2) disegno: studi clinici randomizzati, controllati, condotti in un ED o equivalente; gli studi che comprendevano solo pazienti ricoverati sono stati esclusi; (3) intervento: ICS confrontati con placebo o SCS; e (4) obiettivi primari: ricovero e tasso di dimissione dall'ED. Obiettivi secondari sono stati le misure spirometriche (picco di flusso espiratorio [PEF] o FEV₁, i sintomi clinici, la frequenza cardiaca e respiratoria, la saturazione di ossigeno e gli effetti collaterali, tutti misurati da 1 a 4 h dello studio. Gli studi con variabili misurate solo dopo 4 h sono stati esclusi (studi a lungo termine). In alcuni casi, le informazioni sono state dedotte dai grafici. La qualità metodologica di ciascuno studio è stata valutata usando una scala a 5 punti (da 0 = pessima a 5 = ottima) descritta da Jadad e coll.²⁵ Questo strumento determina l'adeguatezza della randomizzazione, la cecità ed il trattamento dei ritiri e delle uscite dallo studio.

I dati sono stati combinati in metanalisi tramite modelli di effetto fisso.²⁶ Le variabili binarie sono state raggruppate usando comuni odd ratio (OR) e intervalli di confidenza del 95% (IC) usando il metodo di Mantel e Haenszel.²⁷ È stato calcolato il numero di pazienti che necessitavano di essere trattati per prevenire l'esito avverso di interesse. Per esiti continui, sono stati calcolati la differenza media pesata (WMD) [per esiti che hanno utilizzato la stessa unità di misura] o la differenza media standardizzata (riportata in unità DS, quando sono state usate differenti unità) e l'IC al 95%. Abbiamo testato l'eterogeneità usando la statistica di DerSimonian e Laird Q. Abbiamo anche misurato l'eterogeneità usando il test I².²⁸ I valori del 25%, 50% e 75% rappresentano rispettivamente una bassa, moderata ed alta eterogeneità. Diversamente, è stato considerato come significativo un valore di $p < 0,05$ usando un test a due code. Quando è stata riscontrata l'eterogeneità, è stata eseguita l'analisi dei sottogruppi per tentare di spiegare i risultati. La metanalisi è stata eseguita usando il software Review Manager 4.2.8 (Cochrane Collaboration; Oxford, UK).

RISULTATI

Un totale di 50 articoli è stato identificato nella ricerca iniziale. Di questi, 24 articoli erano potenzialmente eleggibili. La ragioni per la successiva esclusione

Tabella 2—Caratteristiche degli studi inclusi*

Studi	Popolazione	Studi clinici	Punteggi Jadad
Pansegrouw ²⁹	40 adulti (18–70 anni); FEV ₁ < 70%	F 400 µg più BE 200 µg MDI x 1 vs F 400 µg	3
Rodrigo e Rodrigo ³²	94 adulti (18–50 anni); FEV ₁ < 50%	S 400 µg più FLU 1 mg MDI ogni 10 min durante 3 h vs S 400 µg ogni 10 min durante 3 h	4
Afilalo e coll. ³⁵	54 adulti (> 18 anni); FEV ₁ 40–59%	S 2,5 mg nebulizzatore x 1 più BE 1 mg (30 min, 1 h, 2h, 4h) vs S 2,5 mg nebulizzazione x 1	4
Singhi e coll. ³⁶	60 bambini (3–13 anni); PEF 50–70%	S 0,15 mg/kg nebulizzatore più BUD 400 µg MDI ogni 30 min x 3 vs S 0,15 mg/kg nebulizzatore	3
Tsai e coll. ³⁹	24 bambini (6–17 anni); PEF 100 L/min	TE 0,1 mg/kg nebulizzatore q6h x 2 più BUD 0,05 mg/kg nebulizzatore x 1 vs TE 0,1 mg/kg nebul. ogni 6 h x 2	3
Rodrigo e Rodrigo ⁴⁰	116 adulti (18–50 anni); FEV ₁ < 50%	S 400 µg più BI 84 µg MDI ogni 10 min durante 3 h più FLU 1 mg MDI ogni 10 min durante 3 h vs S 400 µg più BI 84 µg MDI ogni 10 min durante 3 h	5
Estrada-Reyes e coll. ⁴²	100 bambini (> 5 anni); PEF 70%	S 30 µL/kg nebulizzatore ogni 15 min x 3 più FLUT 500 µg nebulizzatore ogni 15 min x 3 vs S 30 µL/kg nebulizzatore ogni 15 min x 3	3
Sekerel e coll. ⁴⁵	67 bambini (6–15 anni); FEV ₁ 70–90%	S 0,15 mg/kg nebulizzatore ogni 60 min x 3 più BUD 1 mg nebulizzatore ogni 60 min x 3 vs S 0,15 mg/kg ogni 60 min x 3	5
Sung e coll. ³³	44 bambini (6 mesi–18 anni); Moderata-grave	CI PRED 1 mg/kg po x 1 più S 0,15 mg/kg nebulizzatore ogni 30 min x 3 più BUD 2 mg nebulizzatore x 1 vs PRED 1 mg/kg po x 1 più S 0,15 mg/kg nebulizzatore ogni 30 min x 3	4
Guttman e coll. ³¹	60 adulti (> 18 anni); FEV ₁ < 40%	S 2,5 mg nebulizzatore 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 10 h più MET 80 mg IV ogni 6 h x 2 più BE 1 mg MDI 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 10 h vs S 2,5 mg nebulizzatore 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 h più MET 80 mg IV ogni 6h x 2	3
Nuhoglu e coll. ⁴³	26 bambini (5–15 anni); CI moderata	S 0,15 mg/kg nebulizzatore x 3 più MET 1 mg/kg IM più BUD 1 mg nebulizzatore x 1 vs S 0,15 mg/kg nebulizzatore x 3 più MET 1 mg/kg IM	4
Scarfone e coll. ³⁰	105 bambini (1–17 anni); CI moderata	S 0,15 mg/kg nebulizzatore ogni 30 min x 3 più DE 1,5 mg/kg nebulizzatore ogni 30 min x 3 vs S 0,15 mg/kg nebulizzatore ogni 30 min x 3 più PRED 2 mg/kg po	4
Volovitz e coll. ³⁴	22 bambini (6–16 anni); PEF 35–75%	TE 5 mg nebulizzatore x 1 più BUD 1,6 mg Turbuhaler† x 1 vs TE 5 mg nebulizzatore x 1 più PREDN 2 mg/kg po	3
Devidayal e coll. ³⁷	80 bambini (2–12 anni); PEF 63%	S 0,15 mg/kg nebulizzatore ogni 30 min x 3 più BUD 800 µg nebulizzatore ogni 30 min x 3 vs S 0,15 mg/kg nebulizzatore ogni 30 min x 3 più PREDN 2 mg/kg po	3
Schuh e coll. ³⁸	101 bambini (5–18 anni); FEV ₁ < 60%	S 0,15 mg/kg nebulizzatore ogni 20 min x 6 più FLUT 2 mg MDI x 1 vs S 0,15 mg/kg nebulizzatore ogni 20 min x 6 più PRED 2 mg/kg po	5
Milani e coll. ⁴¹	34 bambini (2–7 anni); CI moderata-grave	S 0,15 mg/kg nebulizzatore più BUD 2 mg nebulizzatore x 1 vs S 0,15 mg/kg nebulizzatore più PRED 1 mg/kg po	3
Rodrigo ⁴⁴	106 adulti (18–50 anni); FEV ₁ < 50%	S 400 µg più BI 84 µg MDI ogni 10 min durante 3 h più FLUT 500 µg ogni 10 min durante 3 h vs S 400 µg più BI 84 µg MDI ogni 10 min durante 3 h più HYD 500 mg IV	5

*Tutti gli studi erano randomizzati, doppio cieco e controllo con placebo. BE = beclometasone; BI = ipratropio bromuro; BUD = budesonide; DE = dexametasone; F = fenoterolo; FLU = flunisolide; FLUT = fluticasone; HYD = idrocortisone; MET = metilprednisolone; PRED = prednisone; PREDN = prednisolone; S = salbutamolo; TE = terbutalina.

†AstraZeneca, Lund, Svezia.

sione erano studi sull'asma cronica (n = 1) e studi a lungo-termine (n = 6). Infine, 17 studi^{29–45} (6 studi^{29,31,32,35,40,44} che comprendono gli adulti e 11 studi^{30,33,34,36–39,41–43,45} che includono i bambini) sono stati selezionati. Tutti i report eleggibili sono stati descritti come studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. Erano disponibili i dati di 1.133 soggetti (470 adulti e 663 bambini) per l'analisi. C'erano tre tipi di studio clinico (Tabella 2): (1) ICS

confrontati con placebo (otto studi^{29,32,35,36,39,40,42,45}); (2) ICS più SCS confrontati con SCS (tre studi^{31,33,43}); e (3) ICS confrontati con SCS (sei studi^{30,34,37,38,41,44}). Gli ICS usati erano beclometasone (tre studi), dexametasone (uno studio), flunisolide (due studi), budesonide (otto studi) e fluticasone (tre studi). In accordo con il fatto che il picco della vasocostrizione ICS-indotta compare approssimativamente 30 min dopo la somministrazione del farmaco, gli studi cli-

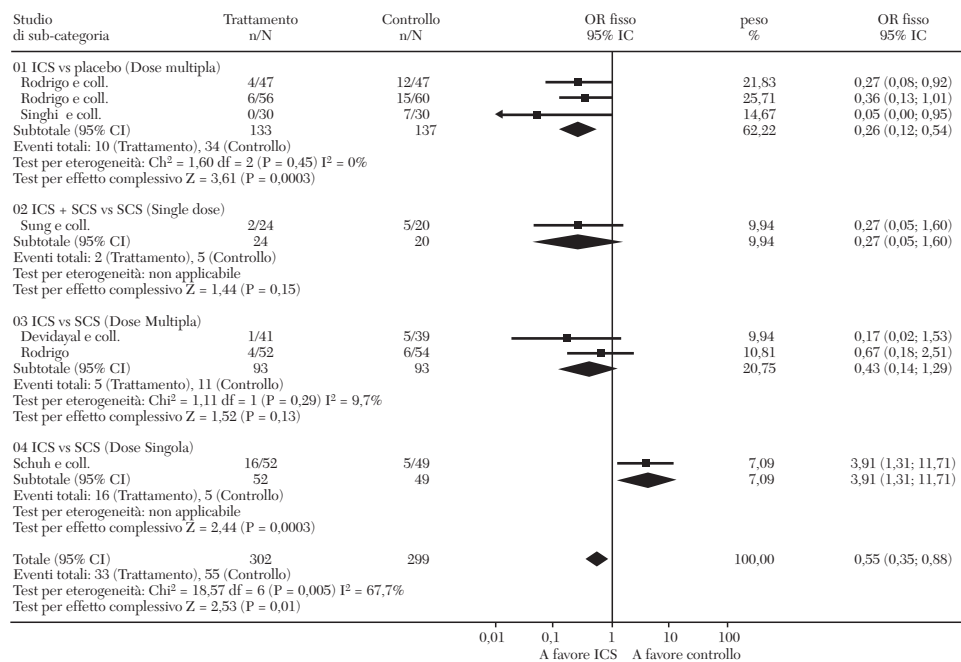


FIGURA 3. OR raggruppato per l'ammissione ospedaliera negli studi valutabili dopo trattamento con ICS confrontato con placebo o SCS. La larghezza della linea orizzontale rappresenta il 95% IC. Gli studi sono stratificati secondo protocollo e dose di ICS (singola vs multipla). Le dimensioni del punto rappresentano il peso relativo (percentuale del peso) di ciascuno studio nella stima riassuntiva raggruppata (diamante). Il complessivo OR dimostra un tasso di ricovero significativamente più basso nei pazienti trattati con ICS; tuttavia questo effetto era statisticamente eterogeneo. Una riduzione maggiore è stata osservata quando sono stati raggruppati tutti gli studi che usavano dosi multiple (OR, 0,30; 95% CI, 0,16-0,55; $I^2 = 0\%$), specialmente quando ICS sono stati confrontati con placebo. Il NNT era 10 (95% CI, 7-21).

nici sono stati raggruppati secondo l'intensità del trattamento con ICS. Così, abbiamo definito come studi clinici a "dose multipla" quelli che somministravano tre o più dosi di ICS a ≤ 30 min di intervallo^{30,32,36,37,40,42,44} e studi clinici a "singola dose" quelli che somministravano due o meno dosi di ICS ad un intervallo ≤ 30 min, oppure una o più dosi ad intervalli > 30 min.^{29,31,33-35,38,39,41,43,45}

Tasso di ricovero

Sette studi^{32,33,36-38,40,44} che comprendevano 601 bambini, adolescenti ed adulti riportavano il ricovero ospedaliero da 2 a 4 ore dallo studio (Figura 3). Gli studi sono stati stratificati secondo il disegno sperimentale e l'intensità del trattamento con ICS. Alla fine del trattamento (da 2 a 4 ore) il complessivo OR pesato dimostrava un tasso di ricovero significativamente più basso nei pazienti trattati con ICS; tuttavia, questo effetto era statisticamente eterogeneo. Una riduzione maggiore è stata osservata quando erano messi assieme tutti gli studi^{32,36,37,40,44} che usavano dosi multiple (OR, 0,30; IC al 95%, 0,16-0,55; $I^2 = 0\%$), specialmente quando gli ICS erano confrontati con il placebo. Il numero di pazienti

necessari per il trattamento era di 10 (IC al 95%, da 7 a 21), indicando che 10 pazienti dovevano essere trattati con ICS per prevenire un ricovero ospedaliero. Inoltre, c'è stata una tendenza verso una riduzione nei ricoveri ospedalieri nei due studi^{37,44} che confrontavano multiple dosi di ICS con SCS. Al contrario, solo uno studio³⁸ mostrava una superiorità di SCS sui ICS. Quando questo studio³⁸ è stato escluso, gli altri sei studi^{32,33,36,37,40,44} erano omogenei con un significativo OR (0,34; IC al 95%, da 0,19 a 0,62; $I^2 = 0\%$). In questo caso la superiorità di SCS rispetto a ICS poteva essere spiegata sulla base di due fattori: (1) è stata usata una dose singola di ICS secondo il disegno sperimentale e (2) la decisione di ospedalizzare il paziente veniva presa dopo le 4 ore previste dallo studio. Così non possiamo escludere l'inizio degli effetti antiinfiammatori o genomici.

Tasso di dimissione

Sei studi^{30,32,33,37,40,44} (545 pazienti) hanno esaminato il tasso di dimissione dopo 2-3 ore di trattamento. Le analisi raggruppate hanno dimostrato che a quel tempo una proporzione significativamente maggiore di pazienti trattati con ICS era dimessa dall'ED

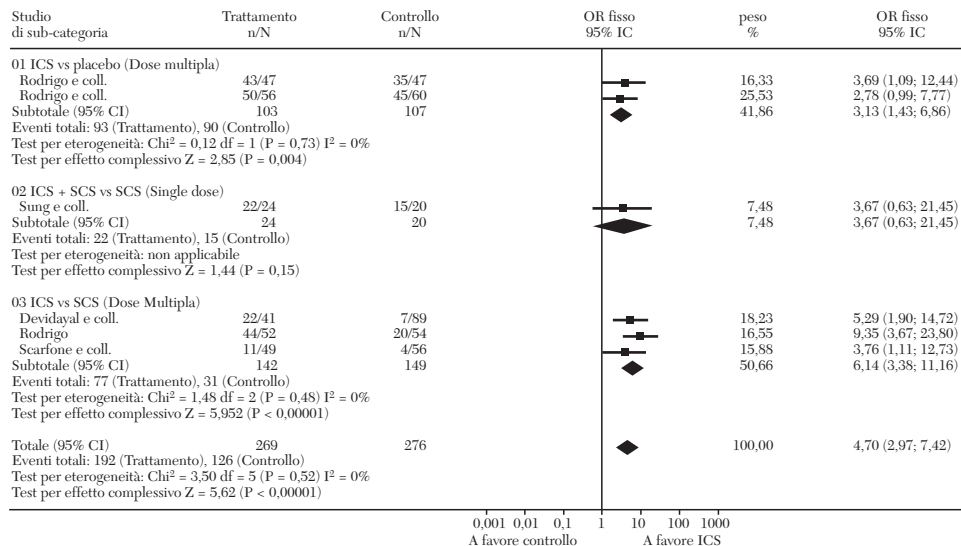


FIGURA 4. OR raggruppato tasso di dimissione negli studi valutabili dopo trattamento con ICS confrontato con placebo o SCS. La larghezza della linea orizzontale rappresenta il 95% IC. Gli studi sono stratificati secondo protocollo e dose di ICS (singola vs multipla). Le dimensioni del punto rappresentano il peso relativo (percentuale del peso) di ciascuno studio nella stima riassuntiva raggruppata (diamante). Una proporzione significativamente maggiore di pazienti trattati con ICS sono stati dimessi dai ED confrontati sia con placebo che con SCS.

confrontato sia con placebo che con SCS (Figura 4). I pazienti che avevano ricevuto multiple dosi di ICS avevano una probabilità di 4,7 volte più elevata di essere dimessi (IC al 95%, da 2,97 a 7,42). Questo effetto era statisticamente omogeneo, il che accetta l'ipotesi nulla di simili effetti del trattamento.

Spirometria

Sette studi^{31,32,35,39,40,43,44} hanno esaminato la risposta al trattamento nei bambini e negli adulti con asma acuta usando la spirometria. I dati erano documentati tra 60 e 180 min dopo il trattamento. Raggruppando gli studi che riportano il PEF (litri per minuto) stratificati per tempo, disegno sperimentale ed intensità del trattamento con ICS (singola vs multipla dose), è stata raggiunta l'omogeneità ed è stato riscontrato un significativo miglioramento del PEF a favore del trattamento con ICS (Tabella 3). C'è una relazione dose-risposta; il più grande beneficio è stato ottenuto quando i pazienti sono stati trattati con multiple dosi di ICS. I pazienti trattati con ICS mostravano un raggruppamento della dose media pesata (WMD) del PEF di 25, 35 e 46 L/min a 60, 120 e 180 min rispettivamente. Simili risultati erano ottenuti per il FEV₁ (litri) [Tabella 4]. I raggruppamenti della WMD del FEV₁ sono risultati pari a 0,12, 0,16 e 0,24 L a 60, 120 e 180 min, rispettivamente. In questo caso c'è stata una significativa eterogeneità tra gli studi; tuttavia, significativi miglioramenti nel FEV₁ che favoriscono il trattamento con

ICS confrontato con il placebo sono stati riscontrati a 120 min e da 180 a 240 min (WMD, 0,2 L; IC al 95%, da 0,0 a 0,3; $I^2 = 0\%$; e WMD, 0,3 L; IC al 95%, da 0,1 a 0,5; $I^2 = 0\%$, rispettivamente).

Altri risultati

Otto studi^{32-34,37,39,41,43,44} hanno riportato una significativa riduzione del punteggio clinico dopo trattamento con ICS confrontato con placebo e SCS. Questa riduzione era dose-correlata (WMD, -0,40; IC al 95%, da 0,60 a 0,20; $p = 0,0001$, $I^2 = 12\%$; e WMD, -0,51; IC al 95%, da -0,71 a -0,31; $p = 0,0001$; $I^2 = 40\%$, a 60 min e da 120 a 180 min, rispettivamente). Infine, tutti gli studi hanno riportato che non vi erano gravi effetti collaterali.

DISCUSSIONE

Il proposito di questa revisione sistematica era l'analisi della migliore evidenza sul precoce impatto clinico degli ICS nei pazienti con asma acuta. In accordo con studi precedenti,^{19,20} i pazienti asmatici presentano un significativo incremento del flusso ematico della mucosa delle vie aeree, e gli ICS potrebbero ridurlo modulando il controllo simpatico del tono vascolare. Questa azione non genomica potrebbe ridurre l'ostruzione delle vie aeree, migliorando i parametri clinici e spirometrici in un breve periodo di tempo. Tuttavia, in aggiunta con la sua precoce insorgenza (minuti), questo effetto è rever-

Tabella 3—Raggruppati WMD del PEF raggruppati secondo Tempo, Protocollo e Intensità del Trattamento con ICS*

Tempo, min	Protocolli	Studi	Totali	WMD (95% IC)	Valore di p	I ² , %		
60	ICS vs placebo (SD)	Afilalo e coll. ³⁵		2,7 (da -55,8 a 61,2)	0,32	0		
		Tsai e coll. ³⁹		23,3 (da -16,3 a 62,9)				
	ICS vs placebo (MD)	Rodrigo e Rodrigo ³²	Subtotali	16,8 (da -16,0 a 49,6)				
		Rodrigo e Rodrigo ⁴⁰		28,9 (da -3,0 a 60,8)				
	ICS plus SCS vs SCS (SD)	Guttman e coll. ³¹	Subtotali	38,5 (da 15,7 a 61,3)			0,0009	0
		Nuhoglu e coll. ⁴³		-23,5 (da -95,6 a 48,6)				
ICS vs SCS (MD)	Rodrigo ⁴⁴	Subtotali	17,8 (da -16,1 a 51,7)	0,3	38			
		Totali	25,8 (da 11,3 a 40,2)	0,0005	0			
120	ICS vs placebo (SD)	Afilalo e coll. ³⁵		-6,3 (da -66,0 a 53,4)	0,0003	0		
		Rodrigo e Rodrigo ³²		49,9 (da 14,9 a 84,8)				
	ICS vs placebo (MD)	Rodrigo e Rodrigo ⁴⁰	Subtotali	39,5 (da 6,0 a 73,0)				
				44,8 (da 20,2 a 68,6)				
	ICS plus SCS vs SCS (SD)	Guttman e coll. ³¹	Subtotali	-22,9 (da -94,0 a 42,8)			0,0003	0
		Rodrigo ⁴⁴		40,8 (da 13,1 a 68,4)				
ICS vs SCS (MD)	Rodrigo ⁴⁴	Subtotali	35,2 (da 18,2 a 51,1)	0,001	25			
		Totali	35,2 (da 18,2 a 51,1)	0,001	25			
180	ICS vs placebo (SD)	Tsai e coll. ³⁹		32,6 (da -2,6 a 67,8)	0,0001	0		
		Rodrigo e Rodrigo ³²		51,2 (da 23,4 a 78,9)				
	ICS vs placebo (MD)	Rodrigo e Rodrigo ⁴⁰	Subtotali	44,5 (da 16,2 a 72,7)				
				47,9 (da 28,1 a 67,7)				
	ICS vs placebo (MD)	Rodrigo e Rodrigo ³²	Subtotali	51,2 (da 23,4 a 78,9)			0,0001	0
		Rodrigo e Rodrigo ⁴⁰		44,5 (da 16,2 a 72,7)				
ICS vs SCS (MD)	Rodrigo ⁴⁴	Subtotali	47,9 (da 28,1 a 67,7)	0,0001	0			
		Totali	52,7 (da 21,4 a 84,0)	0,00001	0			
			46,2 (da 31,1 a 61,3)	0,00001	0			

*MD = dosi multiple (protocolli che somministravano tre o più dosi di ICS ad intervalli ≤ 30 min; SD = dose singola (quelli che somministravano due o meno dosi di ICS ad intervalli ≤ 30 min o una o più dosi ad intervalli > 30 min).

sibile (breve durata), dose-dipendente e correlato con il flusso ematico delle vie aeree basale. Inoltre, la riduzione del flusso ematico è probabilmente accentuata dall'azione dei broncodilatatori inalatori tramite la riduzione della loro clearance dalle vie aeree²³ e così la simultanea somministrazione di ICS e broncodilatatori potrebbe avere un significato clinico. Conseguentemente, l'uso razionale degli ICS nel trattamento delle esacerbazioni asmatiche dovrebbe considerare queste caratteristiche.

È certo che non c'è una prova diretta per sostenere il coinvolgimento sia della modalità non genomica che della risposta del flusso ematico nelle risposte osservate cliniche o spirometriche.^{16,17} Tuttavia, poiché non è possibile usare inibitori della modalità genomica negli studi clinici, una struttura di breve tempo (minuti) è una delle evidenze più forti a favore di un effetto non genomico.⁷ Anche studi di base precedentemente pubblicati^{16,17} non mostravano miglioramenti acuti nella conduttanza delle vie aeree od in altri parametri di funzionalità respiratoria in connessione con le risposte del flusso ematico delle vie aeree. Tuttavia in questi studi^{16,17} la spirometria

è stata misurata 60 min dopo l'inalazione di singole dosi di ICS, proprio quando il flusso ematico delle vie aeree stava ritornando verso valori basali. In aggiunta, i pazienti asmatici studiati mostravano un'ostruzione delle vie aeree solamente da lieve a moderata in condizioni di stabilità. Conseguentemente, questo effetto topico è un buon candidato per coprire il legame tra gli effetti molecolari e clinici dell'azione dei CS ed è improbabile che i precoci effetti clinici (visti nei primi 60 min) siano dovuti ad un meccanismo genomico.

L'analisi dell'evidenza ha confermato che quegli studi clinici che usavano ripetute dosi di ICS in brevi intervalli di tempo (tre o più dosi somministrate ad intervalli di 30 min nell'arco di 90-120 min) dimostravano dei benefici precoci (da 1 a 2 h) in termini di variabili cliniche e spirometriche. Così gli ICS determinano una riduzione nel tasso di ricovero tra 2 e 4 h, nei bambini come negli adulti. L'analisi cumulativa di tutti gli studi clinici che usavano multiple dosi ha dimostrato una significativa riduzione nel tasso di ricovero, con soli 10 soggetti che avevano bisogno di essere trattati per prevenire una ospe-

Tabella 4—Raggruppati WMD del FEV₁ raggruppati secondo Tempo, Protocollo e Intensità del Trattamento con ICS*

Tempo, min	Protocolli	Studi	Totale	WMD (95% IC)	Valore di p	I ² , %
60	ICS vs placebo (SD)	Pansegrouw ²⁹		1,2 (da 0,7 a 1,6)		
		Afilalo e coll. ³⁵		-0,1 (da -0,4 a 0,2)		
			Subtotali	0,4 (da 0,1 a 0,7)	0,001	95
	ICS vs placebo (MD)	Rodrigo e Rodrigo ³²		0,0 (da -0,1 a 0,2)		
		Rodrigo e Rodrigo ⁴⁰		0,1 (da -0,1 a 0,3)		
			Subtotali	0,0 (da 0,0 a 0,2)	0,37	0
ICS plus SCS vs SCS (SD)	Guttman e coll. ³¹		0,0 (da -0,3 a 0,3)			
	ICS vs SCS (MD)	Rodrigo ⁴⁴		0,1 (da -0,1 a 0,3)		
		Totale	0,1 (da 0,01 a 0,2)	0,03	82	
120	ICS vs placebo (SD)	Afilalo e coll. ³⁵		-0,1 (da -0,2 a 0,5)		
		Rodrigo e Rodrigo ³²		0,2 (da 0,0 a 10,4)		
			Subtotali	0,1 (da -0,1 a 0,4)	0,005	0
	ICS plus SCS vs SCS (SD)	Guttman e coll. ³¹		-0,1 (da -0,4 a 0,2)		
		ICS vs SCS (MD)	Rodrigo ⁴⁴		0,3 (da 0,0 a 0,6)	
			Totale	0,1 (da 0,0 a 0,2)	0,009	39
180-240	ICS vs placebo (SD)	Afilalo e coll. ³⁵		-0,1 (da -0,5 a 0,2)		
		Rodrigo e Rodrigo ³²		0,4 (da 0,1 a 0,7)		
			Subtotali	0,3 (da 0,1 a 0,5)	0,0002	0
	ICS plus SCS vs SCS	Guttman e coll. ³¹		-0,1 (da -0,4 a 0,2)		
		ICS vs SCS (MD)	Rodrigo ⁴⁴		0,4 (da 0,1 a 0,7)	
			Totale	0,2 (da 0,1 a 0,4)	0,0005	62

*Vedi Tabella 3 per le abbreviazioni.

dalizzazione. Questo effetto è stato particolarmente evidente quando ICS sono stati confrontati con placebo. Questo è un rilievo particolarmente importante poiché i ricoveri ospedalieri rappresentano la maggior parte dei costi diretti per l'asma. Un secondo rilievo di questa revisione era la nozione di quali pazienti che ricevevano ICS in multiple dosi dimostravano un più veloce miglioramento confrontato con placebo o SCS, aumentando la probabilità di una precoce dimissione da ED. Al contrario, quegli studi clinici che usavano una dose singola di ICS o dosi multiple ad intervalli molto prolungati presentavano effetti benefici più limitati o nessuna differenza tra gruppi. Così, l'aspetto più importante non dovrebbe essere la dose totale somministrata, ma piuttosto la relazione tra la dose e la tempistica di somministrazione.

Per quanto riguarda il test spirometrico, significative differenze precoci a favore dell'uso di ICS sono state osservate in studi clinici sia nei bambini che negli adulti. C'è stata una relazione dose-risposta; il più grande beneficio è stato ottenuto quando i pazienti sono stati trattati con multiple dosi di ICS insieme con β -agonisti confrontati con placebo o SCS. Infine i dati hanno dimostrato una significativa riduzione di differenti punteggi clinici dopo trattamento con ICS confrontati con placebo e SCS. La terapia

con ICS ha prodotto dei significativi miglioramenti clinici in termini di PEF (> 18 L/min), FEV₁ (> 0,23 L) e punteggio clinico ($\geq 0,31$ points).⁴⁶

Punti di forza e limitazioni

Questo studio soddisfa la maggior parte dei criteri metodologici suggeriti per le revisioni scientifiche.⁴⁷ Allo stesso modo di tutte le revisioni sistematiche, questa analisi è limitata dalla qualità e dalla quantità della esistente ricerca e come i dati sono riportati. Una esauriente ricerca della letteratura pubblicata per studi potenzialmente rilevanti è stata condotta usando una strategia per evitare errori. Tutti i 17 studi erano randomizzati ed in doppio cieco e noi abbiamo limitato la confusione tra effetti genomici e non genomici selezionando solo studi con parametri misurati a ≤ 4 h dello studio; pertanto, le nostre conclusioni erano basate esclusivamente sui cambiamenti precoci. Tuttavia, gli studi selezionati erano piuttosto omogenei in termini di gravità dell'asma acuta in condizioni basali (da moderata a grave). Infine, in 10 studi gli ICS erano somministrati tramite nebulizzazione; tuttavia, questo metodo potrebbe essere insufficiente per pazienti con asma acuta grave. Una più rapida e profonda broncodilatazione con minori effetti collaterali ed in minor tempo negli ED può

essere ottenuta quando adeguate dosi di β -agonisti sono somministrati usando inalatori predosati (MDI) e spaziatori con valvola rispetto a quando le dosi convenzionali sono somministrate con un nebulizzatore jet.^{48,49}

Implicazioni per la pratica e la ricerca

Come precedentemente citato, gli obiettivi del trattamento dell'asma acuta possono essere riassunti come: mantenimento di un'adeguata saturazione arteriosa di ossigeno, miglioramento dell'ostruzione delle vie aeree con ripetute somministrazioni con broncodilatatori inalatori a rapida azione, riduzione dell'infiammazione delle vie aeree e prevenzione di future riacutizzazioni con una precoce somministrazione di SCS.^{1,2} Questa revisione chiaramente supporta l'uso di ICS per il trattamento di bambini e adulti con esacerbazioni asmatiche. Anche se gli SCS rimangono il trattamento di scelta per l'asma acuta, questo precoce e probabilmente non genomico effetto può essere significativo nel trattamento dei casi più gravi.⁵⁰ Così, sulla base di questa evidenza, può essere raccomandato l'uso di fluticasone o budesonide per via inalatoria con un MDI e un distanziatore o una nebulizzazione ogni 10-30 min. Anche se vi è una importante variazione tra gli studi, l'evidenza suggerisce che la minima dose efficace nebulizzata per fluticasone e budesonide dovrebbe essere di 500 μ g ogni 15 min e 800 μ g ogni 30 min, rispettivamente. L'uso di 400 μ g ogni 30 min di budesonide via un MDI e distanziatore è stato anch'essa efficace e le dosi più elevate (fluticasone 500 μ g ogni 10 min con MDI) hanno determinato benefici più ampi. Queste dosi dovrebbero essere somministrate durante un minimo di 90 min, anche se periodi più prolungati di somministrazione potrebbero determinare dei benefici maggiori. Comunque, futuri studi dovrebbero chiarire la relazione tra la dose somministrata, la gravità dell'asma acuta e la risposta al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication 02-3659, 2005. Available at: www: ginasthma.com. Accessed January 4, 2006
- 2 Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004; 125:1091-2002
- 3 Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of adult acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 121:1977-1987
- 4 Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, DOI: 10.1002/14651858
- 5 Rowe BH, Keller J, Oxman AD. Steroid use in the emergency department treatment of asthma exacerbations: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 1992; 10:301-310

- 6 Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med* 2003; 139:359-370
- 7 Losel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Cell Biol* 2003; 4:46-56
- 8 Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Review*, 2003, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858
- 9 Foresi A, Paggiaro P. Inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers in the acute treatment of asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:52-56
- 10 Hendeles L, Sherman J. Are inhaled corticosteroids effective for acute exacerbations of asthma in children? *J Pediatr* 2003; 142:S26-S33
- 11 Hayashi R, Wada H, Ito K, et al. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur J Pharmacol* 2004; 500:51-62
- 12 Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell* 1998; 93:487-490
- 13 Selye H. Correlations between the chemical structure and the pharmacological actions of the steroids. *Endocrinology* 1942; 30:437-453
- 14 Klein K, Henk W. Kinisch-experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Aldosteron auf Hamodynamik und Gerinnung. *Z Kreisl. Forsch* 1963; 52:40-53
- 15 Tillmann HC, Stuck BA, Feuring M, et al. Delayed genomic and acute nongenomic action of glucocorticosteroids in seasonal allergic rhinitis. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:63-73
- 16 Kumar SD, Brieva JL, Danta I, et al. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:918-921
- 17 Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir Res* 2005; 6:15
- 18 Mendes ES, Pereira A, Danta I, et al. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. *Eur Respir J* 2003; 21:989-993
- 19 Wanner A, Horvath G, Brieva JL, et al. Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:235-238
- 20 Horvath G, Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J* 2006; 27:172-187
- 21 Horvath G, Sutto Z, Torbati A, et al. Norepinephrine transport by the extraneuronal monoamine transporter in human bronchial arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 10:1152-1158
- 22 Kumar SD, Emery MJ, Atkins ND, et al. Airway mucosal blood flow in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:153-156
- 23 Kelly L, Kolbe J, Mitzner W, et al. Bronchial blood flow affects recovery from constriction in dog lung periphery. *J Appl Physiol* 1986; 60:1954-1959
- 24 Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JM, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't [editorial]. *BMJ* 1996; 312:71-72
- 25 Jadad AR, Moore RA, Carrol D, et al. Assessing the quality of reports of randomized controlled trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12
- 26 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7:177-188
- 27 Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of diseases. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22:719-748
- 28 Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327:557-560

- 29 Pansegrouw DF. Acute resistant asthma caused by excessive β -2-adrenoceptor agonist inhalation and reversed by inhalation of beclomethasone. *S Afr Med J* 1992; 82:179–182
- 30 Scarfone RJ, Loiselle JM, Wiley JF, et al. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency department of asthmatic children. *Ann Emerg Med* 1995; 26:480–486
- 31 Guttman A, Afilalo M, Colacone A, et al. The effects of combined intravenous and inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for the emergency treatment of acute asthma. *Acad Emerg Med* 1997; 4:100–106
- 32 Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:698–703
- 33 Sung L, Osmond NH, Klassen TP. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad Emerg Med* 1998; 5:209–213
- 34 Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, et al. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: a controlled comparative study with oral prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:605–609
- 35 Afilalo M, Guttman A, Colacone A, et al. Efficacy of inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for treatment of mild to moderately severe asthma in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1999; 33:304–309
- 36 Singhi SC, Banerjee S, Nanjundaswamy HM. Inhaled budesonide in acute asthma. *J Paediatr Child Health* 1999; 35:483–487
- 37 Devidayal, Singhi S, Kumar L, et al. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88:835–840
- 38 Schuh S, Reisman J, Alsheri M, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:689–694
- 39 Tsai YG, Lee MY, Yang KD, et al. A single dose of nebulized budesonide decreases exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 2001; 139:433–437
- 40 Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. *Chest* 2003; 123:1908–1915
- 41 Milani GKM, Rosa'rio Filho NA, Riedi CA, et al. Nebulized budesonide to treat acute asthma in children. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80:106–112
- 42 Estrada-Reyes E, Del Rio-Navarro BE, Rosas-Vargas MA, et al. Co-administration of salbutamol and fluticasone for emergency treatment of children with moderate acute asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:609–614
- 43 Nuhoglu Y, Atas E, Nuhoglu C, et al. Acute effect of nebulized budesonide in asthmatic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15:197–200
- 44 Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1231–1236
- 45 Sekerel BE, Sackesen C, Tuncer A, et al. The effect of nebulized budesonide treatment in children with mild to moderate exacerbations of asthma. *Acta Paediatr* 2005; 94:1372–1377
- 46 Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, et al. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J* 1999; 14:23–27
- 47 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999; 354:1896–1900
- 48 Cates C. Spacers and nebulizers for the delivery of β -agonists in non-life-threatening acute asthma. *Respir Med* 2003; 97:762–769
- 49 Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. β -Agonists via metered-dose inhaler with pacer vs. nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004; 145:172–177
- 50 Rodrigo GJ. Systemic versus topical glucocorticoids therapy for acute asthma [letter]. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1055