

CRITICALLY APPRAISED TOPIC

Sono efficaci i SABA per inalazione nel trattamento di una crisi di broncospasmo nei bambini < 2 anni?

Esistono per questa età prove che una modalità di somministrazione, MDI/Spacer versus nebulizzazione, sia più efficace e/o sicura dell'altra?

a cura del Gruppo di Studio **SIMRI JCoL**

SCENARIO CLINICO

Verso la fine dell'orario di ambulatorio di un venerdì pomeriggio del mese di febbraio, si presentano i genitori di Pietro, un bambino di 10 mesi che frequenta l'Asilo Nido. Due mesi prima era stato affetto da bronchiolite. I genitori sono allarmati perché non mangia e a loro avviso respira molto male da qualche ora.

Al momento della visita non presenta febbre ed ha una modesta rinite mucosa. E' abbastanza allegro e vivace, ma è irritabile per via degli accessi di tosse secca. Mentre gioca è possibile misurare frequenza respiratoria, che è di 45/minuto, frequenza cardiaca che è 80/minuto e SaO₂ che è 94%.

Non alitamento delle pinne nasali; modesti ma ben percepibili i rientramenti al giugolo.

All'ascoltazione del torace si apprezza murmure modestamente diminuito su tutti gli ambiti, espirium prolungato con fischi e sibili espiratori, mentre non sono udibili rumori umidi di alcun genere.

Comunico ai genitori che Pietro ha una condizione di Broncospasmo acuto di moderata intensità e che, a mio parere, sarebbe necessario iniziare una terapia inalatoria con un farmaco broncodilatatore da eseguire in tempi molto ravvicinati almeno per le prossime 12-24 ore, monitorando poi a domicilio l'andamento dei sintomi.

Purtroppo sono rimasto senza campioni di distanziatore in studio e la famiglia, che possiede un apparecchio per aerosol terapia tradizionale, ha problemi economici e non può permettersi l'acquisto di un distanziatore, quanto meno in tempi brevi.

A questo punto, nell'attuale impossibilità di trattare Pietro con i puff di Salbutamolo nel distanziatore, sarei orientato a prescrivere in via eccezionale il Salbutamolo in soluzione per aerosol.

Ma non è soltanto la conoscenza della Nota AIFA dell'Ottobre 2014 che mi blocca nel momento di decidere in modo definitivo quale terapia instaurare per Pietro, è anche il fatto che non conosco bene, in primo luogo quali sono le prove del fatto che i SABA per inalazione siano efficaci all'età di 10 mesi per curare una crisi di broncospasmo, in secondo luogo se, per questa stessa età, esistono prove che un tipo di intervento inalatorio sia migliore dell'altro; meglio l'aerosol dosato o la nebulizzazione?

P.I.CO. n. 1

POPOLAZIONE

Nei bambini di età inferiore a 2 anni con accesso acuto di broncospasmo

INTERVENTO

La somministrazione di salbutamolo, somministrato tramite apparecchio pneumatico per aerosol (nebulizer)

OUTCOME

E' efficace per risolvere i sintomi clinici?

P.I.C.O. n. 2

POPOLAZIONE

nei bambini di età inferiore a 2 anni, con accesso acuto di broncospasmo

INTERVENTO

la somministrazione di salbutamolo, somministrato tramite apparecchio pneumatico per aerosol

CONFRONTO

rispetto al salbutamolo **Metered dose inhaler (MDI)** somministrato tramite distanziatore

OUTCOME

è parimenti o maggiormente efficace per la risoluzione dei sintomi clinici?

Seguendo il criterio di selezione gerarchica delle evidenze, per prima cosa abbiamo valutato se esistono delle **Linee Guida Evidence-Based** dove potremmo trovare una risposta al nostro quesito, ovvero se è previsto l'uso del salbutamolo nel trattamento del broncospasmo nei bambini < 2 aa e se la sua somministrazione con MDI/spacer sia più efficace e/o sicura rispetto alla nebulizzazione.

Aperto il sito GIMBE <http://www.gimbe.org/ebp/getting.html> siamo andati a verificare tale dato sulle Banche dati di Linee Guida

Mancano raccomandazioni sull'uso del salbutamolo nei bambini < 2 aa in:

- **National Guideline Clearinghouse 2012. Diagnosis and management of asthma** perché il target della popolazione è > 5 aa.
- **Canadian Thoracic Society 2012 guideline update. Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults** perché non presenti indicazioni sul trattamento dell'attacco acuto di asma
- **Australian Guideline 2013. Management of acute asthma in children** perché non pertinente (target della popolazione è > 2 aa) e di modesta qualità metodologica.

2 Linee Guida con raccomandazioni pertinenti, ma di bassa qualità metodologica

- **Australian Guideline. Asthma and wheezing in the first years of life. An information paper for health professionals 2012** (pertinente, ma bassa qualità metodologica e più datata delle GINA)
- **Australian Guideline. Infants and children - acute management of asthma (third edition) 2012** (pertinente, ma bassa qualità metodologica e più datata delle GINA)

1 Linea Guida con raccomandazioni pertinenti, pubblicata negli ultimi 5 anni

British guideline on the management of asthma 2016

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/153/index.html>

Valutazione metodologica

multidisciplinarietà del panel: sì

ricerca sistematica delle evidenze: Cochrane SR, DARE, HTA, Medline, Medline in Process, Embase, Cinah. Nonostante l'update 2011-2015, il riferimento per le raccomandazioni pertinenti al quesito è dato da evidenze antecedenti il 2011.

grading delle raccomandazioni: riflette solo il livello delle evidenze, ma non la rilevanza clinica della raccomandazione.

Nella raccomandazione 9.7 *ACUTE ASTHMA IN CHILDREN* si premette che i pazienti target delle LG sono bambini con wheezing da asma bronchiale e devono quindi essere usate con cautela nei pazienti in cui non sia ancora stata fatta questa diagnosi, in particolare nei bambini di età < 2 anni. Le LG non sono utilizzabili per bambini di età < 1 anno se non gestiti da un pediatra pneumologo. Le LG non devono essere usate per il trattamento della bronchiolite.

Nelle raccomandazioni 9.8.2 *INHALED SHORT-ACTING B₂-AGONISTS*, quindi, i β₂-stimolanti sono il farmaco di prima scelta nei bambini di età ≥ 2 anni. In quelli di età < 2 anni che hanno una scarsa risposta a questi farmaci somministrati con tecnica adeguata, considerare una diagnosi alternativa ed altri possibili trattamenti

Le Raccomandazioni citate delle LG incluse sono riportate testualmente nell'**APPENDICE 1**

Nella raccomandazione 8.2.1 *β₂ AGONIST DELIVERY - ACUTE ASTHMA* si dice che, pMDI è efficace quanto il nebulizzatore nel trattamento dell'asma lieve-moderata sia in bambini che adulti L'uso dell'pMDI/spacer è il trattamento raccomandato nelle forme lievi/moderate di asma nei bambini (livello di evidenza B nei bambini < 5 anni); non ci sono dati sulla base dei quali raccomandare tale uso nelle forme severe o a rischio di vita

Da Annex 8 - Trattamento dell'asma acuto moderato e severo nei bambini di età < 2 aa in ospedale*:

- fare un trial di β₂-agonista: salbutamolo fino a 10 puffs con distanziatore con maschera facciale (1 puff per volta separatamente con respiri profondi) o per via aerosolica (salbutamolo 2.5 mg). Ripetere il β₂ agonista ogni 1–4 ore se risposta. Se scarsa risposta, aggiungere 0.25 mg ipratropio bromuro per via aerosolica ad ogni β₂ agonista somministrato con la stessa modalità ogni 20–30 minutes per 1–2 ore. Se non risposta rivalutare la diagnosi.

* Il trattamento dell'asma acuto nei bambini < 1 anno dovrebbe essere sotto il controllo di un pediatra che si occupi di patologia respiratoria.

Non viene indicata alcuna preferenza circa l'uso di pMDI + spacer o nebulizzazione in funzione della gravità dell'asma. Tale indicazione è, invece, presente per bambini di età superiore > 2 aa, per i quali è preferito l'uso del pMDI/spacer (2-4 puff di salbutamolo fino a 10 puff) nelle forme di asma lieve-moderato mentre proposta la nebulizzazione con O₂ (2.5–5 mg salbutamolo) nelle forme di asma severo (Sat O₂ < 92%) o a rischio di vita.

Per quanto riguarda la **sicurezza**, la stessa raccomandazione 9.8.2 riporta che i bambini che utilizzano l'MDI con distanziatore hanno meno tachicardia ed ipossia rispetto alla somministrazione con nebulizzatore (raccomandazione tratta dalla revisione sistematica della Cochrane, Cates CJ 2000 riguardante bambini > 2 aa)

Non presenti nel sito GIMBE ma trovate con ulteriore ricerca:

www.google.it

stringhe di ricerca: asthma guidelines, linee guida asma

www.sip.it

www.siaip.it

Esclusa:

GESTIONE DELL'ATTACCO ACUTO DI ASMA IN ETA' PEDIATRICA

Linea Guida SIP- Aggiornamento 2016

<http://sip.it/wp-content/uploads/2016/09/LG-SIP-ASMA-ACUTO-Aggiornamento-2016.pdf>

Target della popolazione: bambini > 2 aa

Inclusa:

GINA 2016

<http://ginasthma.org/>

Valutazione metodologica

multidisciplinarietà del panel: sì

ricerca sistematica delle evidenze: gli specifici riferimenti bibliografici sono più recenti rispetto alla British Guideline 2016, ma la ricerca è stata fatta solo su PubMed

grading delle raccomandazioni: riportati solo i livelli di evidenze

Target della popolazione:

- bambini di età ≤ 5 aa
- bambini > 5 aa, adolescenti e adulti

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ASMA IN BAMBINI DI ETÀ ≤ 5 AA

Anche in questa LG si precisa in PART A. DIAGNOSIS – CLINICAL DIAGNOSIS OF ASTHMA che fare diagnosi clinica di asma in bambini ≤ 5 aa può essere difficile perché sintomi respiratori episodici quali wheezing e tosse sono comuni anche nei bambini senza asma, in particolare in quelli di 0-2 anni.

PART C. MANAGEMENT OF WORSENING ASTHMA AND EXACERBATIONS IN CHILDREN 5 YEARS AND YOUNGER

INITIAL HOME MANAGEMENT OF ASTHMA EXACERBATIONS

INIZIALE TRATTAMENTO DOMICILIARE DELL'ATTACCO ACUTO DI ASMA

I caregivers possono iniziare un trattamento con 2 puffs di salbutamolo per via inalatoria (200 mcg di salbutamolo o equivalenti), somministrando 1 puff alla volta con lo spacer con o senza mascherina (Livello di evidenza D)...

...il bambino di età < 1 anno che richiede ripetute dosi di SABA per alcune ore necessita di valutazione medica urgente.

PRIMARY CARE OR HOSPITAL MANAGEMENT OF ACUTE ASTHMA EXACERBATIONS

GESTIONE DELL'ATTACCO ACUTO DI ASMA IN AMBULATORIO O IN PRONTO SOCCORSO

- il salbutamolo può essere somministrato con pMDI/spacer (2 puff fino ad un max di 6 puff nell'asma severa) o per via aerosolica (2.5 mg), 3 dosi ogni 20 minuti. Se i sintomi persistono è possibile ripetere il ciclo nell'ora successiva.
Se sat O₂ < 92% consigliata nebulizzazione con O₂ (livello di evidenza A)
- nella LG si sottolinea che per la maggior parte dei bambini la somministrazione del salbutamolo con pMDI/spacer è più efficace della nebulizzazione per il trattamento in *acute care settings such as the emergency department* (livello di evidenza A). La raccomandazione è riportata anche per il setting *primary care*, ma con livello di evidenza D. Le evidenze sono *less robust* nell'asma severo o quasi fatale

Si sottolinea che:

1. i livelli di evidenza A si riferiscono a bambini di età < 5 anni e non di età < 2 anni
2. nonostante la sostanziale equivalenza delle 2 modalità di somministrazione nelle forme severe, nel paragrafo

Emergency treatment and initial pharmacotherapy

Oxygen

è riportato:

I bambini con distress acuto devono essere trattati immediatamente con ossigeno e SABA somministrati mediante nebulizzazione con O₂

Siamo passati poi alla ricerca delle **Revisioni Sistematiche (RS)** su PubMed utilizzando la funzione "Clinical Queries" e le seguenti stringhe di ricerca:

più specifiche

“(salbutamol OR albuterol) AND children” con additional filter last 5 years: 31 articles

“asthma management” con additional filter: humans, last 5 years, age (birth-18 years): 167 articles

teoricamente più sensibili

“asthma exacerbation” con additional filter: humans, last 5 years: 101 articles

“**childhood asthma**” con additional filter: humans, last 5 years: 172 articles

“**pediatric asthma**” con additional filter: humans, last 5 years: 220 articles

Due le RS trovate:

Castro-Rodriguez JA, J Rodrigo G, E Rodríguez-Martínez C

[Principal findings of systematic reviews of acute asthma treatment in childhood.](#)

J Asthma. 2015;52(10):1038-45. doi: 10.3109/02770903.2015.1033725. Erratum in: [J Asthma. 2016;53\(3\):339.](#)

Overview, con ricerca bibliografica aggiornata ad ottobre 2014.

Qualità metodologica moderata (**APPENDICE 2**)

Pollock M, Sinha IP, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandes RM

[Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews.](#)

Allergy. 2016 Oct 5. doi: 10.1111/all.13039. [Epub ahead of print] Review

E' una overview di RS sull'uso dei broncodilatatori nel trattamento dell'attacco acuto di asma di recentissima pubblicazione

La ricerca bibliografica è aggiornata a novembre 2015.

Buona qualità metodologica

Entrambe le overviews non danno una precisa risposta al nostro quesito clinico perché non danno indicazioni specifiche sulla efficacia dei SABA nei bambini < 2 anni né sulla diversa o pari efficacia del salbutamolo somministrato con pMDI + spacer vs nebulizzazione.

Per tale motivo siamo andati ad analizzare i singoli trial con target di popolazione 0-2 anni, inclusi nelle revisioni sistematiche analizzate dalle due overview, che rispondessero ai nostri quesiti e ne abbiamo estrapolato solo 3:

- Bentur L. et al. *Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma.* Pediatrics 1992;89:133-137 (in RS di Chavasse 2002)
- Rubilar L et al. *Randomized Trial of Salbutamol via Metered-Dose Inhaler With Spacer Versus Nebulizer for Acute Wheezing in Children Less Than 2 Years of Age* Pediatr Pulmonol. 2000;29:264–269 (in RS Castro-Rodriguez 2004)
- Delgado A. et al. *Nebulizers vs Metered-Dose Inhalers With Spacers for Bronchodilator Therapy to Treat Wheezing in Children Aged 2 to 24 Months in a Pediatric Emergency Department.* Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157:76-80 (in RS Castro-Rodriguez 2004)

Le caratteristiche degli studi, i risultati e la valutazione metodologica sono riassunti nell'**APPENDICE 3**

Solo Bentur 1992 ha indagato l'efficacia del salbutamolo, rispetto al placebo, su 28 bambini con broncospasmo e non affetti da bronchiolite, ottenendo un miglioramento di tutti i parametri considerati, compresa la saturazione di O₂.

Rubilar (n= 123) e Delgado (n= 87) hanno invece confrontato l'efficacia e la sicurezza delle due modalità di somministrazione (*spacer* e nebulizzatore), dimostrando la maggiore efficacia dello *spacer* nel migliorare gli scores clinici (in Delgado: non la saturazione di O₂) e ridurre

l'ospedalizzazione (solo in Delgado: dato non replicato).

I NsNT erano, per i vari esiti, = 4.5 - 6, con ampi intervalli di confidenza.

Infine abbiamo analizzato se **Studi Primari**, contenenti risposta al nostro quesito, fossero stati pubblicati successivamente al novembre 2015, data di aggiornamento della ricerca bibliografica della overview di Pollock 2016

Cercando gli RCT utilizzando la funzione " **Clinical Queries**" e le seguenti stringhe di ricerca: più specifiche

"asthma management" con additional filter: humans, 01/12/2015-31/12/2016, age (birth-18 years): 82 articles

"(salbutamol OR albuterol) AND children", additional filter 01/12/2015-31/12/2016: 42 article
teoricamente più sensibili

"asthma exacerbation" con additional filter: : humans, 01/12/2015-31/12/2016, age (birth-18 years): 36 articles

"childhood asthma" con additional filter: humans, 01/12/2015-31/12/2016, age (birth-18 years): 69 articles

"pediatric asthma " con additional filter: humans, 01/12/2015-31/12/2016, age (birth-18 years): 152 articles

Nessun nuovo trial è stato trovato che desse un'ulteriore risposta al nostro quesito

CONCLUSIONI

Premesso che:

- può essere difficile diagnosticare correttamente l'asma nei bambini piccoli, in particolare sotto 1 anno di vita
- le migliori prove di efficacia e sicurezza nei bambini di età < 2 anni citate nelle Linee Guida e nelle Revisioni Sistematiche sono costituite da soli 3 studi primari
- ognuno di questi fornisce solo parziali risposte ai nostri quesiti avendo criteri d'inclusione, outcomes ed interventi diversi, per cui molti risultati non sono stati confermati perché non riprodotti
- gli studi sono stati effettuati tutti in setting di ED e che nella maggior parte dei pazienti il salbutamolo per via aerea è stato somministrato con ossigeno ad alti flussi

possiamo concludere che:

- I SABA per inalazione sono generalmente efficaci nel trattamento di una crisi di broncospasmo nei bambini < 2 anni
- La mancata risposta alla somministrazione di salbutamolo deve condurre a rivedere la diagnosi
- Solo in uno dei 2 studi che hanno valutato questo esito, il salbutamolo si è dimostrato più efficace nel ridurre la percentuale di ricoveri ospedalieri se somministrato con pMDI + spacer piuttosto che con nebulizzatore⁷. Nello studio in cui il salbutamolo era somministrato a dosi, frequenza e numero di somministrazioni più elevati, non si riscontrava alcuna differenza tra le due modalità⁶

- Le LG raccomandano l'uso del nebulizzatore quando è necessario somministrare ossigeno (sat O₂ < 92%) con swicht appena possibile al pMDI/spacer
- Rispetto alla nebulizzazione la somministrazione di salbutamolo con MDI/spacer è più sicura perché comporta minori effetti collaterali (tachicardia)⁷.

RISOLUZIONE DELLO SCENARIO

Pietro ha un episodio di wheezing moderato per il quale è indicata la somministrazione di salbutamolo.

Le LG GINA 2016 raccomandano, per il trattamento domiciliare del broncospasmo nel bambino < 5 anni, solo la somministrazione di salbutamolo spray con distanziatore.

Le LG British 2016 raccomandano, nel bambino < 2 anni, oltre al salbutamolo spray con distanziatore, anche il salbutamolo con nebulizzazione alla dose di 2.5 mg (indipendentemente dal peso) da ripetere eventualmente ogni 20 minuti.

Purtroppo, in base alla nota AIFA del 2014, l'unico prodotto in commercio in Italia autorizzato nei bambini < 2 anni è un'associazione salbutamolo/ipratropio bromuro, con una posologia autorizzata estremamente sottodosata, sia rispetto alle raccomandazioni delle Linee guida, sia rispetto ai dosaggi utilizzati negli studi (2-4 gocce, pari a 0.375-0.75 mg di salbutamolo, 2- 3 volte al giorno), per cui molto probabilmente esporrei Pietro al rischio di un insuccesso terapeutico.

Informo quindi i genitori che attualmente l'unica modalità di somministrazione del farmaco per una corretta terapia domiciliare è quella con spray e distanziatore, che potrà essere acquistato sfruttando magari qualche vantaggiosa offerta commerciale.

BIBLIOGRAFIA

1. British guideline on the management of asthma 2016
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/153/index.html>
2. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Updated 2016 © 2016 Global Initiative for Asthma
<http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
3. Castro-Rodriguez JA, J Rodrigo G, E Rodríguez-Martínez C
[Principal findings of systematic reviews of acute asthma treatment in childhood.](#)
J Asthma. 2015;52(10):1038-45. doi: 10.3109/02770903.2015.1033725. Erratum in: [J Asthma. 2016;53\(3\):339.](#)
4. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandes RM
[Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews.](#)
Allergy. 2016 Oct 5.
5. [Bentur L, Canny GJ, Shields MD](#), et al.
Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma.
[Pediatrics.](#) 1992 Jan;89(1):133-7.
6. Rubilar L, Castro-Rodriguez JA, Girardi G.

[Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age.](#)

Pediatr Pulmonol. 2000 Apr;29(4):264-9.

7. Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF
Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department.
[Arch Pediatr Adolesc Med.](#) 2003 Jan;157(1):76-80.
8. Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2

APPENDICE 1

Raccomandazioni Linee Guida

British guideline on the management of asthma 2016

9.8.2 INHALED SHORT-ACTING B_2 -AGONISTS

1. *Inhaled β_2 -agonists are the first-line treatment for acute asthma in children.* (livello di evidenza A)
2. *A pMDI + spacer is the preferred option for children with mild to moderate asthma.* (livello di evidenza A)
3. *Individualise drug dosing according to severity and adjust according to the patient's response* (livello di evidenza B)

Two to four puffs of salbutamol (100 micrograms via a pMDI + spacer) might be sufficient for mild asthma attacks, although up to 10 puffs might be needed for more severe attacks. Single puffs should be given one at a time and inhaled separately with five tidal breaths. Relief from symptoms should last 3–4 hours.

If symptoms return within this time a further or larger dose (maximum 10 puffs) should be given and the parents/carer should seek urgent medical advice.

Children with severe or life-threatening asthma ($SpO_2 < 92\%$) should receive frequent doses of nebulised bronchodilators driven by oxygen (2.5–5 mg salbutamol). If there is poor response to the initial dose of β_2 agonists, subsequent doses should be given in combination with nebulised ipratropium bromide (see section 9.8.3). Doses of nebulised bronchodilator can be repeated every 20–30 minutes. Continuous nebulised β_2 agonists are of no greater benefit than the use of frequent intermittent doses in the same total hourly dosage. Once improving on two- to four-hourly salbutamol, patients should be switched to a pMDI and spacer treatment as tolerated

Children receiving β_2 agonists via a pMDI + spacer are less likely to have tachycardia and hypoxia than when the same drug is given via a nebuliser⁸. (livello di evidenza A)

PART C. MANAGEMENT OF WORSENING ASTHMA AND EXACERBATIONS IN CHILDREN 5 YEARS AND YOUNGER

INITIAL HOME MANAGEMENT OF ASTHMA EXACERBATIONS

The parent/carer should initiate treatment with two puffs of inhaled SABA (200 mcg salbutamol or equivalent), given one puff at a time via a spacer device with or without a facemask (Livello di evidenza D)

This may be repeated a further two times at 20 minute intervals, if needed.

The child should be observed by the family/carer and, if improving, maintained in a restful and reassuring atmosphere for an hour or more.

Medical attention should be sought urgently if any of the features listed above apply; or on the same day if more than 6 puffs of inhaled SABA are required for symptom relief within the first 2 hours, or if the child has not recovered after 24 hours.

Need for urgent medical attention a child younger than 1 year requires repeated inhaled SABA over several hours

PRIMARY CARE OR HOSPITAL MANAGEMENT OF ACUTE ASTHMA EXACERBATIONS

The initial dose of SABA may be given by a pMDI with spacer and mask or mouthpiece or an air-driven nebulizer; or, if oxygen saturation is low, by an oxygen-driven nebulizer (as described above).

For most children, pMDI plus spacer is favored as it is more efficient than a nebulizer for bronchodilator delivery (Livello di evidenza A).

The initial dose of SABA is two puffs of salbutamol (100 mcg per puff) or equivalent, except in acute, severe asthma when six puffs should be given.

When a nebulizer is used, a dose of 2.5 mg salbutamol solution is recommended. The frequency of dosing depends on the response observed over 1–2 hours (see below).

For children with moderate-severe exacerbations and a poor response to initial SABA, ipratropium bromide may be added, as 2 puffs of 80mcg (or 250mcg by nebulizer) every 20 minutes for 1 hour only

Emergency treatment and initial pharmacotherapy

Oxygen

Treat hypoxemia urgently with oxygen by face mask to achieve and maintain percutaneous oxygen saturation 94–98% (Evidence A).

To avoid hypoxemia during changes in treatment, children who are acutely distressed should be treated immediately with oxygen and SABA (2.5 mg of salbutamol or equivalent diluted in 3 mL of sterile normal saline) delivered by an oxygen-driven nebulizer (if available). This treatment should not be delayed, and may be given before the full assessment is completed.

Box 6-7. Choosing an inhaler device for children 5 years and younger

Age	Preferred device	Alternate device
0–3 years	Pressurized metered-dose inhaler plus dedicated spacer with face mask	Nebulizer with face mask
4–5 years	Pressurized metered-dose inhaler plus dedicated spacer with mouthpiece	Pressurized metered-dose inhaler plus dedicated spacer with face mask or nebulizer with mouthpiece or face mask

APPENDICE 2

Valutazione metodologica Overviews

	Cochrane Overviews of reviews	Valutazione Castro Rodriguez 2015	Valutazione Pollock 2016
Objectives.	To summarize evidence from systematic reviews of the effects of interventions.	Appropriato	Appropriato
Selection criteria.	Describe inclusion and exclusion criteria for reviews.	Appropriato	Appropriato
Search.	Typically search for only relevant Cochrane Intervention reviews.	Appropriato	Appropriato
Data collection.	From included systematic reviews.	Non chiaro. Non sono riportate tabelle riassuntive dei dati.	Appropriato
Assessment of limitations.	For included systematic reviews.	Appropriato	Appropriato
Quality of evidence.	So far as possible should be based on assessments reported in the included systematic reviews.	Appropriato	Appropriato
Analysis.	Summary of review results; additional analyses may be undertaken for comparisons across reviews, typically indirect comparisons of multiple interventions.	Appropriato (ma solo Summary of review results narrativi)	Appropriato

APPENDICE 3

Studi che hanno confrontato l'efficacia dei SABA somministrati per via aerosolica versus placebo

Studio	Disegno	Età (mesi)	Popolazione (n.)	Criteri di esclusione	Intervento (aerosol con O2 100%, flusso 6-10 L/min)*	Outcomes ^{&}	Risultati (trattati vs placebo)	P
Bentur 1992	RCT-DBPC	3-24	28 bambini con storia di almeno 3 episodi di wheezing	Bronchiolite, patologie che entrano in diagnosi differenziale con il wheezing per età	n. 13 albuterolo (0.15 mg/kg dose) n.15 placebo (soluzione salina)	Frequenza respiratoria	-7.7±5 vs -2.6±6.7	0.03
						Wheezing score	-1.1±0.7 vs -0.2±0.4	0.005
						Accessory muscle score	-0.9±0.7 vs -0.06±0.2	0.0007
						Total clinical score	-2.9±1.9 vs -0.4±1.8	0.02
						Sat O2 (%)	+1.3±1.8 vs -0.3±1.6	0.03
						Frequenza cardiaca	-3±19 vs +4±23	NS

*2 cicli di terapia aerosolica ad

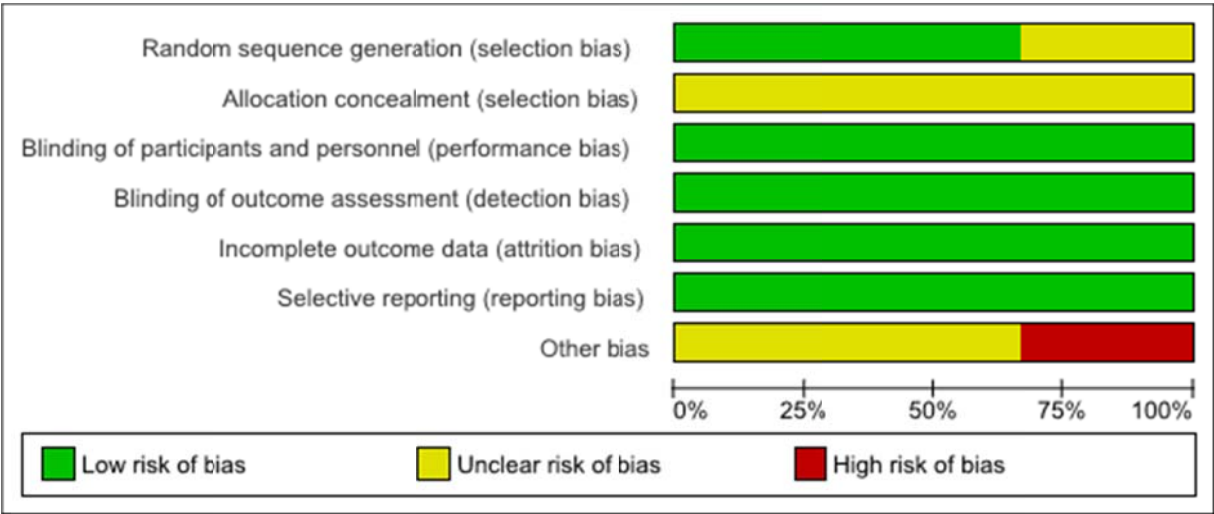
intervallo di 1 ora, [&] outcomes valutati a 30 min dall'ultima nebulizzazione, NS = non significativa

Studi che hanno confrontato l'efficacia dei SABA somministrati con pMDI + spacer versus nebulizzatore

Disegno	Studio	Età (mesi)	Popolazione (n.)		Criteri di esclusione	Pazienti al primo episodio di wheezing		Intervento		Outcomes	Risultati		P	BR Beneficio Relativo	NNT
			MDI group	Nebulizer group		MDI group	Nebulizer group	MDI group	Nebulizer group		MDI group	Nebulizer group			
Rubilar 2000	RCT-SB	1-24	62 con wheezing moderato-severo	61 con wheezing moderato-severo	Wheezing severo (score 10-11), patologie che entrano in diagnosi differenziale con il wheezing per età	30.6%	27.9%	Salbutamolo 2 puff (100 mcg/puff) ogni 10 min x 5 dosi*	Salbutamolo 0.25 mg/kg (max 5 mg) ogni 13 min x3 dosi*	Clinical score ≤ 5 ad 1 ora Clinical score ≤ 5 a 2 ore	90% 100%	71% 94%	0.01 0.05	1.28 (IC 95% 0.75-2.18)	5 (IC 95% 3-16.4)
Rubilar 2000 (sottogruppo con >1 episodio di wheezing moderato-severo)	Come sopra	Come sopra	43	44	Come sopra	-	-	Come sopra	Come sopra	Clinical score ≤ 5 ad 1 ora Clinical score ≤ 5 ad 2 ore	90.7% 100%	72.7% 97.7%	0.03 0.05	1.25 (IC 95% 0.67-2.34)	6 (IC 95% 2.9-49.5)
Delgado 2003	RCT-DBPC	2-24	83 con wheezing	85 con wheezing	Wheezing severo (sat O2 < 90%) patologie che entrano in diagnosi differenziale con wheezing per età	30%	26%	Albuterolo 3 puffs (90 µg/puff) di albuterolo con MDI + spacer, seguito da NaCl nebulizzato con O2 a 6 L/min	3 puff di placebo con pMDI + spacer seguito da albuterolo nebulizzato (0.15 mg/kg) con O2 a 6 L	ospedalizzazione, % n. trattamenti ^{&} uso di steroidi, % di pazienti aumento FC, % PI score finale ^{&} miglioramento final PI score, % satO2 finale, %	5% 1.9 38.6 1.0 3.7 43.3 97	20% 2.3 57.6 5.8 4.3 44.7 96.7	0.003 0.006 0.01 0.02 0.30 0.65 0.51	1.23 (IC 95% 0.79-1.92)	6 (IC 95% 3.6-14.1)
Delgado 2003 (sottogruppo con grave PI score iniziale)	Come sopra	Come sopra	23 Non specificati quanti al 1° episodio	45 Non specificati quanti al 1° episodio	Come sopra	Come sopra	Come sopra	Come sopra	Come sopra	ospedalizzazione, %	9	31	0.04	RR Rischio Relativo 3.58 (CI 95% 0.89-14.42)	4.5 (IC 95% 2.5-22.9)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bentur 1992	?	?	+	+	+	+	●
Delgado 2003	+	?	+	+	+	+	?
Rubilar 2000	+	?	+	+	+	+	?



- *Se non miglioramento del clinical score ≤ 5 alla fine della prima ora, il paziente riceveva un secondo analogo trattamento con aggiunta di betametasone (0.5 mg/kg im),
- &i dati sono presentati come medie, PI score = Pulmonary Index score

Assessment of Risk of Bias