

## Evaluación del uso de corticoides inhalados en altas dosis para el tratamiento de crisis asmática

### Correspondencia:

Marco Solís

E-mail: msolisaramayo@yahoo.com.ar

Recibido: 24.08.2015

Aceptado: 25.11.2015

**Autores:** Marco Solís, Patricia Maggio, Raquel Quian, Mabel Candelino, Cristina Rodríguez, Oscar Rizzo, Guillermo Menga

Hospital de Rehabilitación Respiratoria "María Ferrer"

### Resumen

**Introducción:** El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por la inflamación crónica de la vía aérea. Se caracteriza por síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión en el pecho, tos que varía en el tiempo y en la intensidad, además de presentar limitación variable al flujo aéreo. Afecta del 1 al 18% de la población mundial.

Existe evidencia que sugiere que los corticoides inhalados pueden mostrar efectos terapéuticos tempranos (< 3 h). Esta rápida respuesta se encontraría vinculada a un efecto tóxico (vasoconstricción de la mucosa de la vía aérea), debido a la potenciación del efecto adrenérgico por modificación de los receptores post-sinápticos.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, analítico, longitudinal de cohorte y experimental, en pacientes con crisis de asma atendidos en la guardia externa del Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer.

**Resultados:** Se evaluó a un total de 71 pacientes en un período de 10 meses, todos ingresaron por el servicio de guardia del Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer y accedieron a participar del protocolo firmando un consentimiento informado. Ambos grupos presentaron un 63% de respuesta significativa ( $FEV_1 > 60\%$ ) a los 30 minutos de iniciado el tratamiento ( $p: 0.72$ ). Al final del protocolo (180 minutos), el grupo control (salbutamol + bromuro de ipratropio) presentó 3 pacientes que no lograron el objetivo del  $FEV_1 > 60\%$  a comparación de 2 pacientes en el grupo tratado con corticoides inhalados a altas dosis ( $P: 0.97$ ).

**Conclusión:** Actualmente el uso de corticoides inhalados a altas dosis en crisis de asma es una opción terapéutica para pacientes con crisis moderadas a severas. Nuestro estudio no obtuvo valores significativos que apoyen el uso de esta medicación para reducir la incidencia de internaciones o mejorar significativamente la función pulmonar.

**Palabras clave:** crisis asmática, corticoides inhalados,  $FEV_1$

### Abstract

#### Evaluation of the Use of High-dose Inhaled Corticosteroids for the Treatment of Acute Asthma

**Introduction:** Asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic inflammation of the airways. Its more common respiratory symptoms such as wheezing, breathlessness, chest tightness and cough vary in time and intensity, in addition to displaying variable airflow limitation. Asthma affects 1 to 18% of the world population. Evidence suggests that inhaled corticosteroids may show early therapeutic effects (<3 hours). This quick response would be linked to a local effect (vessel constriction of the airway mucosa) due to the potentiation of the adrenergic effect that modifies the postsynaptic receptors.

**Materials and methods:** A prospective, randomized, analytical and experimental longitudinal cohort study in patients with acute asthma treated at the emergency services of the Respiratory Rehabilitation Hospital María Ferrer, Buenos Aires.

**Results:** A total of 71 patients were evaluated over a period of 10 months who had agreed to participate in the study by signing an informed consent. Both the study and the control groups had a 63% significant response ( $FEV_1 >$

60%) within 30 minutes of starting treatment ( $p = 0.72$ ). At the end of the observation (180 minutes), three patients of the control group (Salbutamol + ipratropium bromide) did not achieve the objective of  $FEV_1 > 60\%$  compared to 2 patients in the study group treated with high-dose inhaled corticosteroids (P group: 0.97).

**Conclusion:** Currently the use of high-dose inhaled corticosteroids in asthma attack is a therapeutic option for patients with moderate to severe crisis. The results of our study do not provide significant evidence in support of the use of this medication to reduce the incidence of hospitalizations or improve the lung function.

**Key words:** Asthma exacerbation, inhaled corticosteroid,  $FEV_1$

## Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por la inflamación crónica de la vía aérea. Se caracteriza por síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión en el pecho, tos que varía en el tiempo y en intensidad, además de presentar limitación variable al flujo aéreo. Afecta del 1 al 18% de la población mundial<sup>1</sup>.

Los objetivos del tratamiento de un paciente con crisis de asma son: *a*) la corrección de la hipoxemia mediante la administración de oxígeno ( $O_2$ ), *b*) el alivio de la obstrucción de la vía aérea mediante la administración repetida de broncodilatadores inhalados y *c*) la disminución de la inflamación así como la prevención de las recaídas, mediante la administración de corticoides sistémicos<sup>2</sup>.

Existe evidencia que sugiere que los corticoides inhalados pueden mostrar efectos terapéuticos tempranos (< 3 horas)<sup>3</sup>. Esta rápida respuesta se encontraría vinculada al efecto no genómico de los corticoides (efecto no genómico de los corticosteroides) (vasoconstricción de la mucosa de la vía aérea), debido a la potenciación del efecto adrenérgico por modificación de los receptores postsinápticos<sup>4</sup>.

Para lograr una máxima eficacia, la administración de corticoides inhalados debería realizarse en forma repetida junto con los agonistas beta. Edmonds y cols concluyen en su trabajo que los corticoides inhalados reducen las hospitalizaciones cuando se comparan con placebo (OR = 0,30; IC de 95%, 0,16-0,57), pero no es claro el beneficio cuando se comparan con corticoides sistémicos<sup>5</sup>.

Nuestro objetivo es evaluar la respuesta broncodilatadora agregando, al tratamiento habitual de salbutamol y bromuro de ipratropio, el uso de corticoides inhalados a altas dosis, ambos grupos bajo tratamiento con corticoides sistémicos.

## Objetivo primario

Comparar el efecto broncodilatador en aerosol del salbutamol + bromuro de ipratropio vs salbutamol + Br ipratropio + budesonide, asociados todos a corticoides sistémicos (dexametasona 8 mg EV en bolo), y  $O_2$  suplementario (si la saturación transcutánea de oxígeno es < de 90%), en pacientes con crisis asmática moderada a severa que consultan a la guardia de nuestro hospital.

## Objetivos secundarios

Evaluar en ambas ramas de tratamiento:

1. Nivel de aumento de la glucemia.
2. Variación de potasio en sangre.
3. Evaluar tasa de hospitalización.
4. Evaluar las horas de recuperación hasta el alta hospitalaria.

## Materiales y métodos

Estudio aleatorizado, prospectivo, comparativo, analítico y experimental. Las comparaciones de las variables continuas se realizaron con el test t o con la prueba U de Mann Whitney. Para el análisis de los tiempos se trabajó con Kaplan-Meier y para la comparación de los tratamientos a lo largo del tiempo con el Log Rank test. Los resultados de los test se consideraron significativos para un nivel (alfa)  $\alpha \leq 0.05$ .

Todos los análisis estadísticos fueron efectuados utilizando el programa estadístico InfoStat versión 2014. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Algunos gráficos se elaboraron con Excel Microsoft Office 2007.

Se incluyeron pacientes asmáticos  $\geq 18$  años que consultaron a la guardia del hospital María Ferrer, por crisis asmática moderada a severa.

Se consideró crisis asmática moderada a severa aquella que presentó  $VEF_1$  o pico flujo espiratorio (PEF) menor al 60% del teórico o una saturación de  $O_2$  al aire ambiente menor al 95% y/o signos clínicos de fracaso ventilatorio<sup>6</sup>.

El registro de los pacientes se hizo de forma numérica y sucesiva, recibiendo los impares el tratamiento para el grupo control con salbutamol (S) + bromuro de ipratropio (BI) (tratamiento 1) y los pares el tratamiento con S + BI + budesonide (Bud) (tratamiento 2). Ambos grupos de pacientes recibieron corticoides sistémicos en dosis de 8 mg. de dexametasona por vía endovenosa.

Se realizó historia clínica breve, incluyendo los elementos relativos a la exacerbación actual. Se tomaron datos de saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, espirometría con medición del  $VEF_1$  y medición de pico-flujo, medición del grado de disnea (escala mMRC), tensión arterial y evaluación clínica de tiraje muscular y sibilancias.

Se utilizó oxímetro de pulso *Medics oxi-3 número de serie 1946*, espirómetro *Vitalograph ALPHA III*, jeringa de calibración para espirómetro de 3 L con calibración diaria del equipo, tratamiento broncodilatador que consistió en aerosol de S + BI (100/21 mcg por dosis), aerosol de Bud (200 mcg/dosis) y dexametasona ampolla de 8 mg endovenosa. Suplemento de oxígeno con bigotera nasal (si la saturación de  $O_2$  era < 90%) y la aplicación de los aerosoles se realizó con cámara espaciadora directamente observada.

Se realizó espirometría forzada previo al inicio del tratamiento broncodilatador y cada 30 minutos hasta alcanzar las 3 horas de seguimiento, con impresión de curva flujo/volumen y medición de PEF.

## DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS

Dos grupos:

1. Salbutamol + bromuro de ipratropio
2. Salbutamol + bromuro de ipratropio + budesonide

Sulfato de salbutamol + bromuro de ipratropio por aerosol único inhalado (100/21 mcgr por dosis) con cámara espaciadora (realizando 7 ciclos ventilatorios posteriores a cada disparo), en dosis total de 400/84 mcgrs (1 disparo por vez) cada 20 minutos dentro de la primer hora de tratamiento y luego cada 30 minutos hasta completar las 3 horas de tratamiento y/o alcanzar el 60% de  $VEF_1$  teórico.

Budesonide por aerosol inhalado (200 mcgr por dosis) con cámara espaciadora (7 ciclos ventilatorios posteriores a cada disparo), en dosis total

de 800  $\mu$ gr (1 disparo por vez) cada 20 minutos dentro de la primera hora de tratamiento y luego cada 30 minutos hasta completar las 3 horas de tratamiento y/o alcanzar el 60% de  $VEF_1$  teórico.

## Criterios de inclusión

1. Pacientes con crisis asmática (reagudización o exacerbación aguda) grado moderado o severo.
2. Que firmen el consentimiento informado para realizar el estudio.
3. Que colaboren con el examen físico, evaluación espirométrica y tratamiento.

## Criterios de exclusión

1. Enfermedad del aparato respiratorio (aguda o crónica) como neumonía aguda de la comunidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis pulmonar, fibrosis quística, bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial difusa u otra patología diferente a crisis asmática.
2. Falta de colaboración del paciente para evaluación y tratamiento.
3. Antecedentes de asma casi fatal.
4. Tabaquismo mayor o igual a 10 paquetes año.
5. Registro de glucemia  $\geq 200$  mg/dl en la primera muestra de sangre venosa.
6. Antecedentes de insuficiencia renal crónica.
7. Pacientes con capacidades especiales o que no sepan leer y/o escribir.
8. Antecedentes de patología vascular periférica que altere la saturación de  $O_2$  de pulso.

## Resultados

El estudio se realizó en un lapso de 10 meses y se evaluó un total de 71 pacientes, todos los pacientes ingresaron por el servicio de guardia del Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer y accedieron a participar del protocolo firmando un consentimiento informado.

De los pacientes ingresados, 35 recibieron el agregado de corticoides inhalados, 47,9% eran varones, el 45% ingresó con disnea grado 2 según la escala mMRC, presentaban una edad media de 43,7 años ( $\pm 17,4$ ) y un promedio de  $VEF_1$  al ingreso del 48,13% ( $\pm 6.87$ ). Ambos grupos fueron comparables en la evaluación inicial.

No se encontraron cambios significativos entre los dos grupos de estudio, siendo ambos trata-

mientos efectivos, con un 93% de pacientes que alcanzaron el rango de seguridad de VEF<sub>1</sub> mayor al 60% dentro de las 3 horas de seguimiento (Tabla 1).

Se observó que el 63% del total de pacientes lograron criterios de alta en los primeros 30 minutos, con una media de mejoría medida por VEF<sub>1</sub> de 0,480 ml (± 0,333), sin obtener valores estadísticamente significativos entre ambos grupos (p: 0,72).

La variación en la kalemia (Tabla 2) y la frecuencia cardíaca pre y post tratamiento tampoco presentaron cambios significativos. En cambio, la saturación transcutánea de oxígeno presentó diferencias significativas entre ambos grupos en

el post-tratamiento a favor del grupo tratado con corticoides inhalados (p: 0.012) con una saturación mediana de 97% con FIO<sub>2</sub> de 0.21 (Tabla 3). La diferencia en la glucemia pre y post-tratamiento también fue significativamente representativa con un valor de p: 0.00001, pero al subdividir ambas ramas de tratamiento, el resultado no demostró cambios estadísticamente significativos a favor de ninguno de los dos grupos (p: 0.9) (Tabla 4, 5).

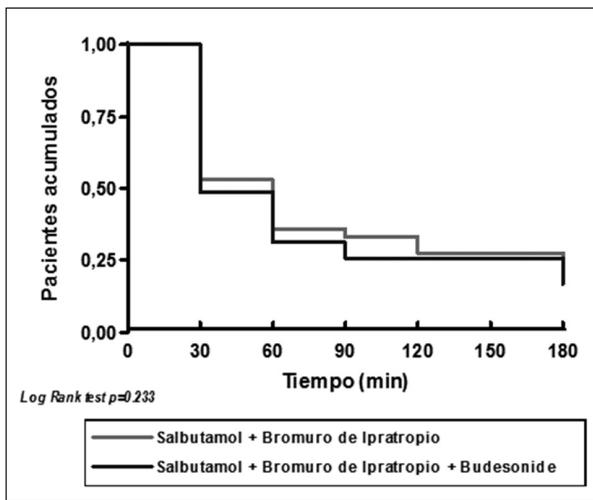
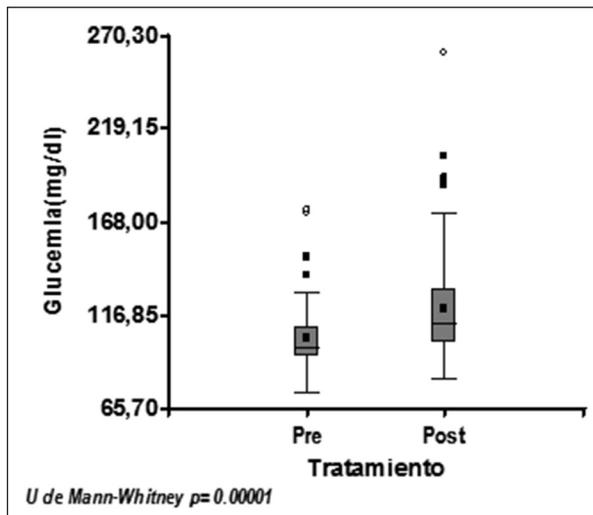
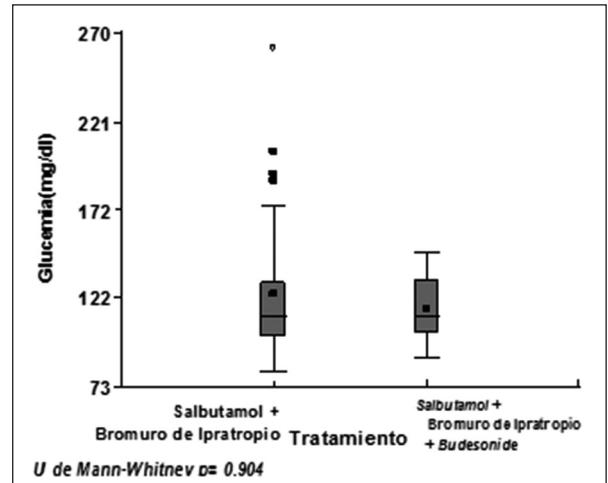


Tabla 1. Tratamiento y tiempo de permanencia



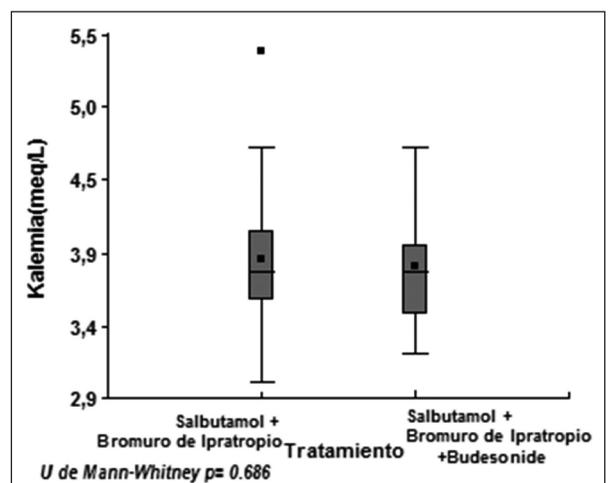
Momento	N	Rango	Media	DS	Mediana
Pre Tratamiento	71	75 – 175	103,83	18,210	99,00
Post Tratamiento	71	82 – 261	120,70	30,113	112,00
Total	142	75- 261	112,27	26,201	105,00

Tabla 2. Glucemia (mg/dl) pre y post tratamiento



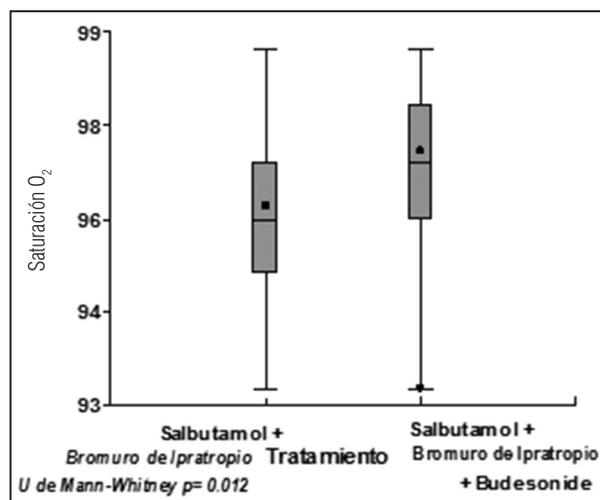
Tratamiento	Media	N	Desv. tip.	Mediana
Salbutamol+Bromuro de Ipratropio	125,08	36	38,630	112,50
Salbutamol+Bromuro de Ipratropio + Budesonide	116,20	35	17,017	112,00
Total	120,70	71	30,113	112,00

Tabla 3. Glucemia (mg/dl) según tratamiento



Tratamiento	Media	N	Desv. tip.	Mediana
Salbutamol+Bromuro de Ipratropio	3,897	36	,4699	3,800
Salbutamol+Bromuro de Ipratropio + Budesonide	3,840	35	,3648	3,800
Total	3,869	71	,4194	3,800

Tabla 4. Kalemia (meq/L) según tratamiento



Tratamiento	N	Rango	Media	DS	Mediana
Salbutamol + Bromuro de Ipratropio	36	93 - 99	96,22	1,692	96,00
Salbutamol + Bromuro de Ipratropio + Budesonide	35	93 - 99	97,20	1,568	97,00
Total	71	93 - 99	96,70	1,694	97,00

Tabla 5. Saturación O<sub>2</sub> según tratamiento

## Discusión

Fisiopatológicamente, el asma bronquial es una enfermedad que se asocia a la inflamación de la vía aérea y al aumento del flujo sanguíneo local<sup>7</sup>. Este incremento de la perfusión sanguínea proviene de las arterias bronquiales<sup>8</sup> y es distribuido al tejido subepitelial. Los corticoides inhalados son la primera línea de tratamiento para el asma moderada a severa<sup>9</sup>.

Los síntomas relacionados con la limitación al flujo aéreo pueden mejorar espontáneamente o tras la medicación, e inclusive estar ausentes por períodos prolongados<sup>1</sup>. A pesar de la eficacia y la seguridad de su tratamiento actual, la gran mayoría de los pacientes están insuficientemente controlados.

Aunque algunos estudios sugieren un descenso de su morbi-mortalidad, todavía hoy muchos pacientes presentan exacerbaciones de tal magnitud que pueden poner en riesgo sus vidas y requieren una inmediata atención en los servicios de urgencias<sup>7</sup>.

Las guías GINA definen una crisis de asma como un empeoramiento agudo o subagudo de los síntomas y de la función pulmonar del paciente asmático que varía de su estado basal habitual, siendo también, en algunos casos, la primera expresión de la enfermedad en un paciente sin diagnóstico previo de asma<sup>1</sup>.

La crisis de asma es una consulta común en los servicios de urgencias<sup>10</sup>. Aproximadamente del 15 al 25% de estos pacientes pueden requerir internación y entre el 10% y el 20% de los pacientes que son dados de alta del servicio de emergencias van a tener una recaída dentro de las 2 semanas siguientes<sup>11</sup>.

Rodrigo y cols. demostraron que la administración de drogas inhalatorias es el método de elección para el tratamiento de asma aguda, porque se asocia a un comienzo de acción más rápido, así como a menores efectos secundarios como consecuencias de las bajas dosis requeridas para obtener el efecto terapéutico en la vía aérea, y al hecho de que algunos medicamentos se absorben pobremente en la circulación<sup>2, 12, 13</sup>.

Uno de los factores más importantes para la eficacia del tratamiento broncodilatador es la maniobra inhalatoria de la medicación y la coordinación disparo-inspiración. Puede existir hasta un 80% de depósito orofaríngeo de la dosis por mala realización de la maniobra inhalatoria, esto se ha solucionado parcialmente con la introducción de cámaras de inhalación de válvula unidireccional que se interponen entre el inhalador presurizado de dosis medida (IDMp) y el paciente, lo que reduce el depósito orofaríngeo (10-15 veces) con menores efectos secundarios. La utilización de estos dispositivos aumenta la cantidad de medicamento administrado que alcanza los pulmones, aunque en menor proporción que la reducción del depósito orofaríngeo (dado que muchas partículas se depositan en las paredes de la cámara de inhalación), y reduce el tiempo de tratamiento<sup>14</sup>.

En nuestro trabajo se utilizaron cámaras espaciadoras de inhalación, por imposibilidad de obtener cámaras univalvulares. De esta manera nos aseguramos administrar una dosis efectiva del tratamiento broncodilatador y una adecuada maniobra observada por expertos, lo que evita sesgos por mala maniobra.

Actualmente existen muy pocos trabajos que evalúan el uso de corticoides inhalados para el tratamiento de la crisis asmática. Marcia L y cols. realizaron un meta-análisis sobre el uso de corticoides inhalados en el departamento de urgencia para crisis de asma. Dentro de los criterios de inclusión para este meta-análisis, se incluyeron trabajos que compararon el uso de corticoides inhalados (CI) vs placebo sin uso de corticoides sistémicos y trabajos que compararon el uso de CI vs placebo

recibiendo ambos grupos corticoides sistémicos. En 5 de los estudios del meta-análisis donde se reportaron las internaciones, se evidenció una reducción significativa en la admisión hospitalaria en el grupo tratado con corticoides inhalados (OR 0.30; 95% CI 0.16 a 0.57) sin heterogeneidad entre los estudios evaluados, pero demostraron que de cada 6 pacientes tratados se evitaba una internación. En los estudios donde evaluaron la función pulmonar, se evidenció un beneficio a favor del uso de corticoides inhalados, pero sin valores estadísticamente significativos ( $p = .15$ )<sup>15</sup>.

Edmond y cols. realizaron una reciente revisión Cochrane donde demuestran la reducción en la tasa de internación en el grupo de pacientes que son tratados con corticoides inhalados en cuadros de crisis asmáticas, pero los trabajos evaluados en esta revisión utilizan pacientes que son comparados vs placebo o con corticoides sistémicos, ninguno con B<sub>2</sub> agonistas de acción rápida<sup>16</sup>.

Otra revisión basada en la evidencia fue presentada por Rodrigo, quien demuestra una menor tasa de internación, menor tiempo de estadía en la guardia externa y muy buena respuesta en términos de FEV<sub>1</sub> en los pacientes que recibieron corticoides inhalados en altas dosis las primeras horas de atención por el servicio de urgencias, pero cabe aclarar que la gran mayoría de los trabajos incluidos en esta revisión comparan este efecto contra placebo o contra corticoides sistémicos y no así, como en nuestro trabajo, contra el tratamiento broncodilatador aerosolizado convencional y estandarizado<sup>17</sup>.

Durante nuestro estudio no se logró observar una mejor respuesta broncodilatadora en términos de VEF<sub>1</sub>, ni menor incidencia de internación en el grupo de pacientes tratados con corticoides inhalados a altas dosis.

Ambos grupos presentaron un 63% de respuesta significativa (FEV<sub>1</sub> > 60%) a los 30 minutos de iniciado el tratamiento (P: 0,72). Al final del protocolo (180 minutos), el grupo control (S + BI) presentó 3 pacientes que no lograron el objetivo del FEV<sub>1</sub> > 60% a comparación de 2 pacientes en el grupo tratado con corticoides inhalados a altas dosis (P: 0,97).

Es llamativa la mejoría clínica y espirométrica en ambos grupos dentro de los primeros 60 minutos de iniciado el tratamiento. Creemos que uno de los factores más importantes que influyeron en esta pronta respuesta fue administrar un tra-

tamiento controlado y observado por expertos con IDMp a través de una cámara espaciadora, lo que sugiere para siguientes estudios, la posibilidad de un menor costo y mayor beneficio tanto para la población asmática como para nuestro hospital.

La hiperglucemia que se observó posterior a la administración de glucocorticoides sistémicos nos obliga a un mayor control en pacientes de riesgo.

Tanto la kalemia como la frecuencia cardíaca no presentaron cambios significativos posteriores al tratamiento con Beta 2 agonistas de acción rápida. Esto podría deberse al poco tiempo de exposición que tuvieron la mayoría de los pacientes, puesto que más del 50% fueron dados de alta en los primeros 60 minutos de iniciado el tratamiento.

## Conclusión

Nuestro estudio no logró obtener valores estadísticamente significativos que apoyen el agregado al tratamiento convencional de corticoides inhalados a altas dosis en pacientes con crisis de asma.

Un tema no menor fue el hallazgo de la recuperación precoz en los pacientes a los cuales se les administra el tratamiento directamente observado, lo que amplía los interrogantes sobre la costo/efectividad, sobre la estadía de estos pacientes bajo “techo hospitalario” en una sala de guardia externa.

Creemos que todavía hacen falta más estudios que evalúen dicha respuesta para estimar su eficacia en la reducción de la tasa de internación, así como en su respuesta objetivable en valores espirométricos.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

## Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2015 En: <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report/global-strategy-for-asthma.html>.
2. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Tratamiento inhalatorio de las crisis asmática. *Med Intensiva* 2004; 28(2): 75-82.
3. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 698-703.
4. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 918-21.
5. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency

- department treatment of acute asthma: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 145-54.
6. Rodrigo GJ, Plaza Moral V, Bardagí Forns S et al. Guía Alerta II. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(7): 2-20.
  7. Kumar SD, Emery MJ, Atkins ND, Danta I, Wanner A. Airway mucosal blood flow in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 153-156.
  8. Deffebach ME, Charan NB, Lakshminarayanan S, Butler J. The bronchial circulation: small, but a vital attribute of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 463-481.
  9. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled of Fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 918-921.
  10. Mannino DM, Homa DM, Pertowski C et al. Surveillance for asthma-United States 1960-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1998; 24: 1-27.
  11. Camargo CA Jr, on behalf of the MARC investigators. Management of acute asthma in US emergency departments: the Multicentre Asthma Research Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A623.
  12. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Aerosol and inhaled therapy in treatment of acute adult airway obstruction in the emergency department. *Respir Care Clin N Am* 2001; 7: 215-31.
  13. Rodrigo GJ. Inhaled therapy for acute adult asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 169-75.
  14. Van der Veen MJ, Van der Zee JS. Aerosol recovery from large-volume reservoir delivery systems is highly dependent on the static properties of the reservoir. *Eur Respir J* 1999; 13: 668-72 .
  15. Edmonds ML, Camargo Jr CA, Pollack CV, Rowe BH. The Effectiveness of Inhaled Corticosteroids in the Emergency Department Treatment of Acute Asthma: A Meta-Analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 145-154.
  16. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo Jr CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD002308.
  17. Rodrigo GJ. Rapid Effects of Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma An Evidence-Based Evaluation. *Chest* 2006; 130: 1301-1311.