

REVISIÓN

Corticoides nebulizados en las crisis de broncoespasmo en los Servicios de Urgencias Pediátricas

Cristina Guirado Rivas

Urgencias Pediátricas. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Las crisis de broncoespasmo o las exacerbaciones asmáticas son episodios caracterizados por inflamación, hiperreactividad y obstrucción reversible de la vía aérea, que condicionan dificultad para respirar, sibilancias, tos y sensación de opresión o dolor torácico, asociado a disminución de la función pulmonar.

Las crisis de broncoespasmo o las exacerbaciones asmáticas constituyen una de las urgencias médicas más frecuentes en la práctica pediátrica y suponen uno de los motivos de consulta más prevalente en los Servicios de Urgencias Pediátricas. Se estima que representan alrededor del 5% de los motivos de consulta, alcanzando cotas cercanas al 15% durante los meses otoñales e invernales, debido a su patrón de presentación estacional. Una combinación de factores infecciosos, alérgicos, ambientales, estrés emocional y estímulos meteorológicos parecen subyacer bajo dicho patrón estacional. Estos picos de incidencia generan una fuerte presión asistencial en los Servicios de Urgencias Pediátricas y un elevado consumo de recursos especializados. Además, alrededor del 15% de los pacientes precisa ingreso hospitalario, con interrupción de la dinámica familiar y repercusión en la calidad de vida de estos niños⁽¹⁾.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LAS CRISIS DE BRONCOESPASMO

Durante la valoración inicial de un paciente con crisis de broncoespasmo es fundamental realizar una estimación de la

gravedad de la exacerbación para poder establecer un plan de tratamiento y cuidados adecuados. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado numerosas escalas de valoración clínica con el objetivo de estratificar la gravedad de la obstrucción de la vía aérea y la respuesta al tratamiento. Una de ellas es la escala *Pulmonary Score* (PS), una herramienta sencilla, ampliamente utilizada y validada (Tablas 1 y 2)^(1,2).

TRATAMIENTO ACTUAL DE LAS CRISIS DE BRONCOESPASMO EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS

Las Guías de Práctica Clínica actuales sobre el tratamiento de las crisis de broncoespasmo en pacientes pediátricos en los Servicios de Urgencias incluyen, como tratamiento de primera línea, el uso de fármacos agonistas β 2-adrenérgicos de acción corta (salbutamol) en combinación con fármacos anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) vía nebulizada o inhalada, junto con corticoides sistémicos vía oral o intravenosa⁽¹⁻⁴⁾.

Agonistas β 2-adrenérgicos

Los agonistas β 2-adrenérgicos inhalados de acción corta (el fármaco más utilizado de los cuales es el salbutamol) son el tratamiento de primera línea. Su efecto broncodilatador se inicia a los pocos segundos, alcanza el máximo a los 30 minutos, con una vida media entre 2 y 4 horas. Se deben administrar preferentemente con inhalador presurizado y cámara espaciadora, ya que esta forma es tan efectiva como la vía nebulizada, con menores efectos secundarios y mayor coste-eficiencia. El salbutamol nebulizado está indicado en crisis graves con hipoxemia o en crisis moderadas con gran trabajo respiratorio. Las dosis utilizadas son habitualmente bien toleradas, provocando como efectos secundarios más frecuentes, aunque de escasa relevancia, temblores, hiperactividad, vómitos y taquicardia. Con dosis altas repetidas es posible la hipopotasemia e hiperglucemia, en general, sin repercusión clínica ni electrocardiográfica.

Recibido el 14 de marzo de 2024

Aceptado el 16 de abril de 2024

Dirección para correspondencia:

Dra. Cristina Guirado Rivas

Correo electrónico: cristina.guirado@sjd.es

TABLA 1. Pulmonary Score para la valoración clínica de la crisis de asma en niños.

| Puntuación* | Frecuencia respiratoria | | Sibilancias | Uso de músculos accesorios-esternocleidomastoideo*** |
|-------------|-------------------------|----------|--|--|
| | < 6 años | ≥ 6 años | | |
| 0 | < 30 | < 20 | No | No |
| 1 | 31 - 45 | 21 -35 | Final espiración (estetoscopio) | Incremento leve |
| 2 | 46 -60 | 36-50 | Toda la espiración (estetoscopio) | Aumentado |
| 3 | > 60 | > 50 | Inspiración y espiración, sin estetoscopio** | Actividad máxima |

*Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9). **Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntuar el apartado sibilancias con un 3. ***El uso de músculos accesorios se refiere solo al esternocleidomastoideo, que es el único que se ha correlacionado bien con el grado de obstrucción.

Crisis leve: 0-3 puntos; moderada: 4-6 puntos; grave: 7-9 puntos.

TABLA 2. Valoración global de la gravedad de la crisis de asma en niños integrando el Pulmonary Score y la saturación de oxígeno por pulsioximetría.

| | Pulmonary Score | Saturación de oxígeno por pulsioximetría |
|----------|-----------------|--|
| Leve | 0-3 | > 94% |
| Moderada | 4-6 | 91-94% |
| Grave | 7-9 | < 91% |

En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno, se utilizará el de mayor gravedad.

Bromuro de ipratropio

El bromuro de ipratropio es un agente anticolinérgico cuya acción broncodilatadora se inicia más lentamente que los agonistas β 2-adrenérgicos, pero es más prolongada. La administración conjunta de salbutamol y bromuro de ipratropio en crisis de broncoespasmo moderadas-graves produce una mejoría más rápida de los síntomas y de la función respiratoria, con una disminución en la tasa de hospitalización. No se ha demostrado que después de las 3 dosis iniciales en Urgencias su administración aporte ningún beneficio, por lo que no se aconseja mantener dicho tratamiento en pacientes ingresados.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos están recomendados de manera precoz como parte esencial del tratamiento de las crisis de broncoespasmo, ya que reducen la inflamación y potencian el efecto de los fármacos broncodilatadores. Han demostrado prevenir reconsultas, ingresos hospitalarios y disminuir el número total de dosis de agonistas β 2-adrenérgicos. Al emplearse ciclos cortos no se han observado efectos secundarios relevantes. Los efectos comienzan a las 2-4 horas, con acción completa a las 12-24 horas. Se deben administrar en las crisis moderadas-graves y considerarse en las leves con respuesta insuficiente a los broncodilatadores o si el paciente tiene antecedentes de crisis de broncoespasmo graves.

La vía oral es la vía de elección al ser tan efectiva, rápida, menos invasiva y más económica que la intravenosa. El fármaco de elección y más utilizado es la prednisona o la prednisolona. La dexametasona ha demostrado ser una alternativa eficaz y segura, con una semivida prolongada que permite un régimen de una o dos dosis y que no presenta

diferencias en tasa de ingreso, reconsulta ni persistencia de síntomas tras el alta. La vía intravenosa se reserva para casos de mayor gravedad o con intolerancia oral, el fármaco de elección es la metilprednisolona.

USO ACTUAL DE LOS CORTICOIDES INHALADOS O NEBULIZADOS EN EL PACIENTE ASMÁTICO

Corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento de pacientes pediátricos asmáticos

Los glucocorticoides inhalados constituyen la primera línea de tratamiento de mantenimiento en niños con episodios de sibilancias recurrentes o asma. La eficacia de los glucocorticoides inhalados diarios en cuanto a mejoría de parámetros clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, mejoría de la calidad de vida y reducción del riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones, está suficientemente contrastada. Además, los glucocorticoides inhalados, a las dosis habituales, son fármacos seguros para el tratamiento del asma en los niños⁽⁵⁾.

Si bien los corticoides inhalados se usan con frecuencia como tratamiento de mantenimiento en niños con asma persistente, su uso está poco extendido en el entorno de los Servicios de Urgencias Pediátricas ya que aún no se ha aclarado su eficacia e importancia clínica en este escenario donde el perfil clínico es la crisis aguda.

Corticoides inhalados en crisis asmáticas en pacientes adultos

Cabe tener en cuenta que, en la guía GEMA 5.3 (Guía Española para el Manejo del Asma; 2023)⁽⁵⁾, se recomienda el uso precoz de glucocorticoides inhalados durante la primera hora de asistencia en pacientes adultos con crisis de asma moderadas-graves, ya que reducen las necesidades de ingreso hospitalario. Además, concluyen que la utilización de glucocorticoides inhalados junto a glucocorticoides sistémicos proporciona una reducción aún mayor del número de ingresos.

Los glucocorticoides inhalados utilizados en pacientes adultos son la budesonida y el propionato de fluticasona. La budesonida se puede administrar vía inhalada con dispositivo presurizado y cámara espaciadora a dosis de 800 μ g (4 inhalaciones de 200 μ g cada pulsación) cada 10-15 minutos, o bien, vía nebulizada a dosis de 0,5 mg cada 20 minutos durante la primera hora. El propionato de fluticasona se ad-

ministra vía inhalada con dispositivo presurizado y cámara espaciadora a dosis de 500 µg (2 inhalaciones de 250 µg cada pulsación) cada 10-15 minutos.

Aun así, la misma guía GEMA 5.3 concluye que, en pacientes pediátricos, no se dispone de suficiente evidencia para recomendar el uso de corticoides inhalados o nebulizados como tratamiento alternativo o adicional a los corticoides sistémicos en el tratamiento de las crisis de asma, precisándose estudios más amplios con mejor calidad metodológica y análisis de coste-eficacia, así como estudios de seguridad.

POSIBLE USO DE CORTICOIDES INHALADOS O NEBULIZADOS EN LAS CRISIS DE BRONCOESPASMO EN EL ÁMBITO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS

Justificación

Aunque la eficacia de los corticoides sistémicos en las crisis de broncoespasmo está bien establecida y su uso representa el estándar de tratamiento de la exacerbación moderada-grave del asma en los Servicios de Urgencia Pediátricos, el inicio lento de sus acciones y el hecho de que muchos niños aún requieran hospitalización a pesar de su administración, siguen siendo motivos de preocupación. Por esta razón, en los últimos años, se está investigando sobre el uso de nuevos tratamientos, como los corticoides vía inhalada o nebulizada, para optimizar el manejo de estos pacientes. Además, se debe tener en cuenta que, en el ámbito de Urgencias, la mayoría de niños con crisis de broncoespasmo leves o moderadas mejoran con el tratamiento estándar, por lo que son los pacientes con crisis de broncoespasmo graves quien, con mayor probabilidad, se beneficiarían de un nuevo tratamiento.

Qué sabemos hasta ahora del uso de corticoides inhalados o nebulizados en las crisis de broncoespasmo

Existen estudios previos que apoyan el uso de los corticoides nebulizados en un entorno agudo basándose en las posibles ventajas que estos podrían aportar: buena tolerancia a su uso, menos efectos secundarios sistémicos, inicio de acción rápida (tras 1 o 2 horas de su administración) y administración directa a las vías respiratorias con efecto antiinflamatorio y vasoconstrictor local contribuyendo a la reducción de la reactividad y el edema de las vías respiratorias. Además, es posible administrar de manera simultánea en la misma nebulización los corticoides y los agonistas β2-adrenérgicos. No obstante, debemos saber que en la bibliografía se encuentran resultados dispares y contradictorios sobre el uso de corticoides nebulizados en las crisis de broncoespasmo.

Existen varias publicaciones que demuestran un efecto beneficioso al añadir corticoides nebulizados al tratamiento estándar con agonistas β2-adrenérgicos de acción corta en comparación con placebo en cuanto a la tasa de ingresos hospitalarios⁽⁶⁻¹⁰⁾. En cambio, existen pocos estudios que hayan investigado la posibilidad de un efecto beneficioso adicional de los corticoides nebulizados a los sistémicos^(11,12). Hay que tener en cuenta que no existe evidencia suficiente de que el tratamiento con corticoides nebulizados pueda

reemplazar el uso de los corticoides sistémicos y, por lo tanto, estos últimos no deben suspenderse en pacientes con crisis de broncoespasmo que acuden al Servicio de Urgencias Pediátricos⁽¹³⁾. Por estas razones, los corticoides nebulizados deberían ser considerados como tratamiento adicional y no sustitutivo de los corticoides sistémicos.

Guías de Práctica Clínica internacionales

En la *Guía de Práctica Clínica GINA (Global Initiative for Asthma)*⁽¹⁴⁾, actualizada en el año 2023, se determina que la adición de corticoides inhalados al tratamiento estándar de las crisis de broncoespasmo (incluyendo el uso de corticoides sistémicos) no parece reducir el riesgo de hospitalización, pero sí que reduce el tiempo de estancia en el Servicio de Urgencias y la puntuación de las escalas de valoración clínica del asma en pacientes pediátricos. A pesar de ello, concluyen que el fármaco, la dosis y la duración del tratamiento aún no está clara.

En esta misma línea, en el año 2021, se publicó un documento que expone un consenso de expertos en alergología y patología respiratoria pediátrica de Tailandia sobre el uso de corticoides nebulizados en niños con exacerbaciones de asma⁽¹⁵⁾. Las recomendaciones se hicieron en base a la revisión de estudios publicados y opiniones clínicas. Basándose en la *Guía de Práctica Clínica de asma pediátrica tailandesa (Thai Pediatric Asthma Guideline)*, recomiendan el uso de corticoides nebulizados en el tratamiento de todas las exacerbaciones asmáticas en niños a partir del año de edad. Aparte del tratamiento estándar con agonistas β2-adrenérgicos de acción corta y bromuro de ipratropio, en las exacerbaciones asmáticas leves-moderadas recomiendan los corticoides sistémicos o, en sustitución de estos, dosis altas de corticoides nebulizados. Incluso reflejan que los corticoides nebulizados podrían ser más apropiados que los sistémicos en este tipo de exacerbaciones leves-moderadas. Por otra parte, en exacerbaciones asmáticas graves recomiendan el uso combinado de corticoides sistémicos y dosis altas de corticoides nebulizados, de manera que los corticoides nebulizados podrían ser un complemento de acción rápido a los corticoides sistémicos.

Fármaco, dosificación y posología

En cuanto al fármaco de elección, en la bibliografía se propone la budesonida como primera opción, siendo la fluticasona nebulizada una alternativa. Esta elección se basa, en primer lugar, en las propiedades farmacológicas de la budesonida, las cuales presentan ventajas sobre las de la fluticasona. La budesonida tiene un tiempo de absorción más rápido, más solubilidad en agua y un depósito más prolongado en las vías respiratorias y en los tejidos pulmonares que la fluticasona. En segundo lugar, la budesonida tiene menos riesgo de neumonía, que es relativamente constante con todas las dosis, mientras que otros corticoides como la fluticasona aumentan el riesgo de neumonía de manera dependiente de la dosis. Finalmente, la budesonida presenta menos efectos secundarios sistémicos que la fluticasona⁽¹⁵⁾.

En relación a la dosis y duración del tratamiento con corticoides nebulizados, los estudios sugieren que una dosis única es insuficiente para el tratamiento de las exacerbaciones de asma, requiriéndose dosis repetidas (es decir, administrar-

lo conjuntamente con las tres tandas de broncodilatadores agonistas β 2-adrenérgicos de acción corta nebulizados de tratamiento estándar) para poder ser eficaces como terapia adicional a los corticoides sistémicos en el contexto de exacerbación aguda⁽¹⁶⁾.

En el documento de consenso tailandés publicado por Direkwattanachai C *et al.*⁽¹⁵⁾, realizan una recomendación sobre la dosis y la posología del tratamiento. La dosis adecuada la establecen entre 0,5-1 mg de budesonida o fluticasona en cada nebulización, remarcando que la dosis total diaria de estos corticoides no debe exceder los 2 mg. En cuanto al régimen de nebulización sugieren que el corticoide nebulizado debe administrarse dentro de la primera hora de atención del paciente en el hospital y que puede administrarse simultáneamente en una mezcla o secuencialmente después de la dosis de broncodilatador de acción corta. Cada dosis de solución nebulizada puede repetirse cada 20 minutos, hasta completar 3 dosis en la primera hora de atención.

Revisión de la bibliografía actual

Revisando la bibliografía de los últimos 4 años (2020-2023), se encuentran varios artículos que versan sobre el uso de corticoides inhalados o nebulizados en el tratamiento de las crisis de broncoespasmo o exacerbaciones asmáticas en el contexto de Urgencias Pediátricas. A continuación, se exponen algunas de estas publicaciones.

Un metaanálisis llevado a cabo por Sawanyawisuth K *et al.*⁽¹⁷⁾ concluye que el uso de corticoides inhalados en monoterapia en las exacerbaciones de asma leves-moderadas y, en combinación con corticoides sistémicos, en las exacerbaciones de asma moderadas-graves podría ser beneficioso para reducir el riesgo de hospitalización de los pacientes pediátricos.

Murphy *et al.*⁽¹⁸⁾ realizaron una revisión sistemática en la que se objetivó que los corticoides nebulizados son al menos tan eficaces (no inferiores) como los corticoides sistémicos para el manejo de las exacerbaciones de asma leves-moderadas en pacientes menores de 5 años.

En otra revisión sistemática publicada por Ahmadi Afshar A *et al.*⁽¹⁹⁾, se analizaron varios estudios con la finalidad de evaluar el impacto de la budesonida inhalada en la tasa de hospitalización, en los cambios de las puntuaciones de las escalas de valoración clínica de asma y en las constantes vitales de los niños con exacerbaciones asmáticas. Como resultados se obtuvo que, en comparación con placebo y con corticoides sistémicos, la administración de budesonida inhalada disminuyó el riesgo de hospitalización, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. Por otra parte, en comparación con placebo y con corticoides orales, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a constantes vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno) después de la administración de budesonida inhalada.

En una revisión sistemática llevada a cabo por Castro-Rodríguez *et al.*⁽²⁰⁾, se revisaron diversos estudios con el fin de evaluar la eficacia de los corticoides inhalados añadidos a los corticoides sistémicos en comparación con la administración aislada de corticoides sistémicos en niños con exacerbación asmática. Se concluyó que, en comparación con la administración única de corticoides sistémicos, la adición

de budesonida nebulizada no afecta a la tasa de hospitalización, pero sí que disminuye la estancia hospitalaria y mejora significativamente la puntuación de las escalas de valoración clínica del asma en un entorno de urgencias.

Li CY *et al.*⁽²¹⁾ publicaron un metaanálisis en el que se incluyeron distintos ensayos clínicos con el objetivo de evaluar las tasas de ingreso hospitalario, la necesidad de uso de corticoides sistémicos, la duración de la estancia hospitalaria y los eventos adversos al añadir budesonida inhalada al tratamiento estándar de las crisis de broncoespasmo moderadas-graves en pacientes pediátricos en el Servicio de Urgencias. Los resultados obtenidos mostraron que los niños que recibieron budesonida nebulizada presentaban menos riesgo de ser hospitalizados y de requerir corticoides sistémicos comparado con los niños que recibieron placebo. Además, no se encontraron diferencias en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria ni en el riesgo de eventos adversos en los dos grupos.

Con el objetivo de evaluar el efecto de la adición de budesonida nebulizada al tratamiento con salbutamol en la exacerbación leve-moderada de asma en pacientes pediátricos en comparación con el uso de salbutamol nebulizado en monoterapia, Amir Najim Abood HA *et al.*⁽²²⁾ realizaron un ensayo clínico. La metodología consistió en calcular la puntuación de la escala de valoración clínica *Pulmonary Score* (PS) a su llegada al Servicio de Urgencias y, posteriormente, asignar aleatoriamente al paciente en dos grupos: grupo A (grupo salbutamol) o grupo B (grupo budesonida más salbutamol). Posteriormente, se calculó la puntuación de la escala PS cada 30 minutos. En los resultados se objetivó que, después de 30 minutos, los pacientes tratados con la combinación de budesonida y salbutamol nebulizados tuvieron una puntuación de PS significativamente más baja que los tratados solo con salbutamol. Además, la duración media de la estancia en el servicio de Urgencias fue significativamente menor en pacientes tratados con la combinación de budesonida y salbutamol nebulizados en comparación con el uso de salbutamol nebulizado en monoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paniagua Calzón N, Benito Fernández J. Diagnóstico y tratamiento de la crisis asmática en Urgencias. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020; 1: 49-61.
2. Claret Teruel G, Fernández de Sevilla Estrach M, Cols Roig M. Crisis asmática. En: Luaces Cubells C, editor. *Urgencias en pediatría. Protocolos diagnósticos-terapéuticos.* Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. 6ª ed. Madrid: Ergon; 2022. p. 121-8.
3. Moral Gil L. Asma infantil. En: Cruz M. *Manual de Pediatría.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2020. p. 1009-14.
4. Leung JS. Paediatrics: how to manage acute asthma exacerbations. *Drugs Context.* 2021; 10: 2020-12-7.
5. Guía Española para al Manejo del Asma (GEMA) 5.3. SEMG; 2023. Disponible en: <https://www.gemasma.com>.
6. Su XM, Yu N, Kong LF, Kang J. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Med.* 2014; 46(1): 24-30.

7. Ochoa Sangrador C, Gimeno Díaz de Atauri Á, Martínez Rubio MV. ¿Son eficaces los corticoides inhalados en las exacerbaciones asmáticas? Evidentia praxis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021; 94(1): 54.e1-6.
8. Razi CH, Cörüt N, Andıran N. Budesonide reduces hospital admission rates in preschool children with acute wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(6): 720-8.
9. Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, Al-Ghamedi N, Al-Tannir M, Riaz M, et al. Budesonide nebulization added to systemic prednisolone in the treatment of acute asthma in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *Chest*. 2014; 145(4): 772-8.
10. Chen AH, Zeng GQ, Chen RC, Zhan JY, Sun LH, Huang SK, et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respirology*. 2013; 18 Suppl 3: 47-52.
11. Marghli S, Bouhamed C, Sghaier A, Chebbi N, Dlala I, Bettout S, et al. Nebulized budesonide combined with systemic corticosteroid vs systemic corticosteroid alone in acute severe asthma managed in the emergency department: a randomized controlled trial. *BMC Emerg Med*. 2022; 22(1): 134.
12. Beckhaus AA, Riutor MC, Castro Rodriguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49(4): 326-34.
13. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12(12): CD002308.
14. Global Initiative por Asthma (GINA). Global Strategy por Asthma Management and Prevention. 2023. Disponible en: <https://ginasthma.org>.
15. Direkwattanachai C, Aksilp C, Chatchatee P, Jirapongsananuruk O, Kamalaporn H, Kamchaisatian W, et al. Practical considerations of nebulized corticosteroid in children with acute asthmatic exacerbation: A consensus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021; 39(3): 168-76.
16. Upham BD, Mollen CJ, Scarfone RJ, Seiden J, Chew A, Zorc JJ. Nebulized budesonide added to standard pediatric emergency department treatment of acute asthma: a randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med*. 2011; 18(7): 665-73.
17. Sawanyawisuth K, Chattakul P, Khamsai S, Boonsawat W, Ladla A, Chotmongkol V, et al. Role of Inhaled Corticosteroids for Asthma Exacerbation in Children: An Updated Meta-Analysis. *J Emerg Trauma Shock*. 2020; 13(2): 161-6.
18. Murphy KR, Hong JG, Wandalsen G, Larenas-Linnemann D, El Beleidy A, Zaytseva OV, et al. Nebulized Inhaled Corticosteroids in Asthma Treatment in Children 5 Years or Younger: A Systematic Review and Global Expert Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(6): 1815-27.
19. Ahmadi Afshar A, Rahmati M, Maleki A, Kamali K. The Effectiveness of Budesonide in the Treatment of Asthma Attacks in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PCNM*. 2023; 13(3): 9-18.
20. Castro-Rodriguez JA, Pincheira MA, Escobar-Serna DP, Sosa-Briceño MP, Rodriguez-Martinez CE. Adding nebulized corticosteroids to systemic corticosteroids for acute asthma in children: A systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(10): 2508-17.
21. Li CY, Liu Z. Effect of budesonide on hospitalization rates among children with acute asthma attending paediatric emergency department: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2021; 17(2): 152-63.
22. Amir Najim Abood HA, Al-Musawi ZM, Hussein AM, Hameed RM. Effects of nebulized budesonide plus salbutamol and nebulized salbutamol monotherapy on mild to moderate acute exacerbation of asthma in children: A comparative study. *J Pak Med Assoc*. 2021; 71(Suppl 9)(12): S29-34.