



TÍTULO

USO DE DEXAMETASONA ORAL FRENTE A PREDNISOLONA EN LAS CRISIS ASMÁTICAS

AUTOR

Pablo Delgado Gómez

Esta edición electrónica ha sido realizada en 2018

Tutora	Macarena Taguas-Casaño Corriente
Curso	<i>Máster Universitario en Urgencias y Emergencias Pediátricas</i>
ISBN	978-84-7993-649-5
©	Pablo Delgado Gómez
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2018



Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas

Usted es libre de:

- Copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.

Bajo las condiciones siguientes:

- **Reconocimiento.** Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).
- **No comercial.** No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
- **Sin obras derivadas.** No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.
- *Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.*
- *Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.*
- *Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.*

USO DE DEXAMETASONA ORAL FRENTE A PREDNISOLONA EN LAS CRISIS ASMÁTICAS

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Pablo Delgado Gómez

F.E.A de Pediatría del H. U. Virgen de Valme

Correo electrónico: pablo.delgado.gomez@gmail.com

TUTORA:

Macarena Taguas-Casaño Corriente

F.E.A de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas. H. U. Virgen del Rocío

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	5
2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	8
3. HIPÓTESIS	10
4. OBJETIVOS	10
A. PRIMARIOS	10
B. SECUNDARIOS	10
5. METODOLOGÍA	11
A. DISEÑO	11
B. EMPLAZAMIENTO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO	11
C. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	11
D. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
E. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	12
F. TAMAÑO DE LA MUESTRA	13
G. VARIABLES DEL ESTUDIO	13
H. ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO	14
I. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN	14
J. ANÁLISIS DE LOS DATOS	14
K. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	15
6. MEDIOS Y RECURSOS DISPONIBLES PARA REALIZAR EL PROYECTO	15
A. MATERIAL INVENTARIABLE	15
B. RECURSOS HUMANOS	15
C. EQUIPO INFORMÁTICO	15
7. PLAN DE TRABAJO. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	16
A. REUNIÓN INICIAL	16
B. RECOGIDA DE DATOS	16
C. REUNIONES PROGRAMADAS	16
D. ANALISIS DE LOS DATOS	16
E. ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES Y REDACCIÓN DEL TRABAJO	16
F. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	16
8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	17
9. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR	17
10. APLICABILIDAD DEL PROYECTO	17
11. PRESUPUESTO	17
12. ANEXOS	19

RESUMEN

Título: Uso de Dexametasona oral frente a Prednisolona oral en las crisis asmáticas.

Introducción: El tratamiento con corticoides en las crisis de asma reduce las recaídas, la necesidad de broncodilatadores y la tasa de ingreso. La Prednisolona oral es el corticoesteroide más comúnmente usado, pero la necesidad de un tratamiento prolongado puede reducir el cumplimiento del paciente. La Dexametasona oral tiene una vida media más larga y se ha utilizado con seguridad en otras patologías pediátricas agudas.

Palabras claves: Asma, dexametasona, niños.

Objetivo: Valorar si una dosis única de Dexametasona oral (0,3 mg/kg) es no inferior a la pauta de 3 días con Prednisolona (1 mg/kg/día) en pacientes con crisis de asma moderada definida por una puntuación de Pulmonary Score (PS) 4-6.

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, no inferior.

Población: Pacientes de 2 a 14 años diagnosticados de crisis asmática moderada que requieren corticoides orales en urgencias de un hospital de primer nivel.

Métodos: Comparar una dosis única de Dexametasona oral (0,3 mg/kg) con Prednisolona (1 mg / kg por día durante 3 días) en pacientes de 2 a 14 años y con un diagnóstico conocido de asma o al menos un episodio previo de sibilancias donde precisó de agonistas β_2 con o sin corticoides. La variable principal del estudio será la puntuación de Pulmonary Score (PS) a los 4 días. La no inferioridad de ambos tratamientos se definió como una diferencia máxima de 1 en la media de los valores del PS al 4º día. Las variables secundarias incluyen: la necesidad de nuevos esteroides, aparición de vómitos relacionados con la medicación y las visitas no programadas a un profesional de la salud dentro de 14 días siguientes.

SUMMARY

Title: Use of oral Dexamethasone versus Oral Prednisolone in Acute Exacerbations of Asthma.

Introduction: Treatment with corticosteroids in acute exacerbations of asthma reduces relapses, the need for bronchodilators, and the rate of admission. Oral prednisolone is the most commonly used corticosteroid, but the need for long-term treatment may reduce patient compliance. Oral dexamethasone has a longer half-life and has been used safely in other acute pediatric conditions.

Key words: Asthma, dexamethasone, children.

Objective: To assess whether a single dose of oral dexamethasone (0.3 mg / kg) is not less than the 3-day regimen with prednisolone (1 mg/kg/day) in patients with moderate asthma attacks defined by a Pulmonary Score (PS) 4-6.

Design: Randomized, controlled, double-blind, non-inferior clinical trial.

Population: Patients aged 2 to 14 years diagnosed with moderate asthmatic crisis requiring oral corticosteroids in the emergency room of a first level hospital.

METHODS: To compare a single dose of oral dexamethasone (0.3 mg / kg) with prednisolone (1 mg / kg per day for 3 days) in patients aged 2 to 14 years and with a known diagnosis of asthma or at least one previous episode of wheezing where they needed β_2 agonists with or without corticosteroids.

The primary endpoint of the study will be the Pulmonary Score (PS) score at 4 days. The non-inferiority of both treatments was defined as a maximum difference of 1 in the mean of the PS values at day 4. Secondary variables include: the need for new steroids, the appearance of vomiting related to medication and unscheduled visits to a health professional within 14 days.

1- ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (1,2).

Se trata de la segunda enfermedad crónica más prevalente en niños españoles (0-14 años), afectando a 1 de cada 20. Supone un problema de salud grave a nivel mundial, dado el aumento de su prevalencia, de los costes para el tratamiento y la carga cada vez mayor a nivel asistencial y social. (1,2,4)

Los corticosteroides, junto con los broncodilatadores, son la piedra angular del tratamiento para las exacerbaciones agudas del asma. Reducen sistemáticamente la inflamación, disminuyen la producción de moco y aumentan los efectos de los β -agonistas (1,3,4,5). Además ha demostrado su beneficio cuando se usan precozmente, siendo la vía oral la de elección frente a la endovenosa o intramuscular (1,4,5).

Los regímenes de tratamiento actuales consisten en administrar prednisona o prednisolona oral a dosis de 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días (1,2,5). Sin embargo, algunos estudios sugieren que este régimen carece del seguimiento suficiente por parte de los pacientes con porcentajes de cumplimiento entre el 45-64% (6,7). Por otro lado un reciente estudio determinó que el 88% de los padres prefieren un curso corto de 1 a 2 días frente a 5 días de esteroides, por lo que un régimen de tratamiento más corto podría mejorar el cumplimiento (8)(9).

La dexametasona oral o intramuscular se ha propuesto como una terapia equivalente. Las ventajas potenciales incluyen una vida media más larga, que requiere un tratamiento más corto, aumento del cumplimiento ya que se trata de una dosis única y provoca menos vómitos (3,10).

La dexametasona es un glucocorticoide de acción prolongada que se ha utilizado con seguridad en niños para tratar condiciones como el crup (11). Tiene una vida media de 36 a 72 horas, en comparación con la vida media de 12 a 36 horas de la prednisona, y por lo tanto requiere menos dosis (9).

Revisando la bibliografía destacan hasta 6 ensayos controlados aleatorios publicados y dos metaanálisis que comparan dexametasona con prednisolona en el tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma en niños (3,9,10,12,13,14,15,16,17)

Keeney et al publicaron en 2013 un análisis de la bibliografía actual (tabla 1) concluyendo que no existían diferencias en el riesgo relativo (RR) de recaída entre los 2 grupos tanto al 5º, al 14º y al 30º día. Además demostraron que los pacientes que recibieron dexametasona tuvieron menos probabilidades de experimentar vómitos en el servicio de urgencias o en el hogar (3).

Así mismo Meyer et al en 2014 publicaron otro metaanálisis incluyendo los seis mismos artículos que en el caso anterior y concluyendo que ambos fármacos pueden ser equivalentes tanto en número de visitas no programadas al médico después del alta como en la mejoría clínica previa al alta (9).

TABLE 1

Included Studies

Author	Intervention ^a	Comparison ^b	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Jadad Score
Single IM dose					
Gries, 2000 ¹⁴	Dexamethasone 1.7 mg/kg (max 36 mg) IM × 1 dose	Prednisone or prednisolone 1 mg/kg (max 20 mg) PO twice daily × 5 d	Age 6 mo-7 y, previous history of asthma, mild to moderate asthma exacerbation	Use of steroid in previous 2 wk, severe asthma exacerbation (requiring hospitalizations), fever >101, or documented RSV infection	3
Gordon, 2007 ¹²	Dexamethasone 0.6 mg/kg (max 15 mg) IM × 1 dose	Prednisolone 2 mg/kg (max 50 mg) PO daily × 5 d	Age 18 mo-7 y, previous history of asthma, mild to moderate asthma exacerbation	Use of steroid in previous month, allergy to steroid, TB or varicella exposure, previous enrollment, major coexisting illness, O2 saturation < 88% on room air, pectus excavatum, or need for IV	4
Kilg, 1997 ¹⁵	Dexamethasone 0.3 mg/kg (max 15 mg) IM × 1 dose	Prednisone 2 mg/kg (max 100 mg) PO × 1 dose then 1 mg/kg PO daily × 2 d	Age 3-16 y, previous history of asthma, mild to moderate asthma exacerbation	Use of steroid in previous month, oxygen saturation ≤ 95% on room air, significant recent hospitalization for asthma or ICU stay in the past year, 7 d of prednisone in past year, or major coexisting illness	3
Single Oral Dose					
Alhamimi, 2006 ¹¹	Dexamethasone 0.6mg/kg (max 18 mg) PO × 1 dose, placebo PO twice daily × 5 d	Prednisone or prednisolone 1 mg/kg (max 30 mg) PO × 1 dose, then 1 mg/kg PO twice daily × 5 d	Age 2-16 y, previous history of asthma and mild to moderate asthma exacerbation	Use of steroid in previous 2 wk, complete recovery after 1 bronchodilator, history of previous intubation or PICU admission, major coexisting illness, history of acute allergic reaction, active varicella, or HSV infections	8
Multiple Oral Doses					
Greenberg, 2008 ¹³	Dexamethasone 0.6 mg/kg (max 16 mg) PO once daily × 2 d	Prednisone 2 mg/kg (max 80 mg) PO × 1 dose, then 1 mg/kg (max 30 mg) PO twice daily × 4 d	Age 2-18 y, previous history of asthma, and acute exacerbation asthma	Use of steroid in previous month, history of intubation, varicella exposure, possible foreign body aspiration, major coexisting illness, significant respiratory distress, previous enrollment, no telephone for follow-up, or ≥2 episodes of emesis after steroid dose in ED	4
Qureshi, 2001 ¹⁶	Dexamethasone 0.6mg/kg (max 16 mg) PO once daily × 2 d	Prednisone or prednisolone 2 mg/kg (max 60 mg) PO × 1 dose, then 1 mg/kg (max 60 mg) PO daily × 4 d	Age 2-18 y, previous history of asthma, acute exacerbation, and required at least 2 β-agonist treatments in ED	Use of steroid in previous 4 wk, history of intubation, varicella exposure, concurrent stridor, concern for intrabronchic foreign body, major coexisting illness, or need for immediate airway intervention	3

Sin embargo ambos estudios reconocen la limitación de los resultados, ya que se tratan de estudios con poca muestra, con diferencias en el rango de edad y las dosis y la pauta de administración de estos fármacos.

En tres de los 6 ensayos controlados aleatorios publicados compararon dexametasona intramuscular con prednisolona oral. Aunque estos 3 estudios no encontraron ninguna diferencia demostrable entre ambos grupos es probable que la inyección intramuscular cause un malestar significativo en los niños. Los otros 3 ensayos controlados aleatorizados publicados, compararon dexametasona oral con prednisolona oral, y los 3 se llevaron a cabo en los Estados Unidos, donde tanto la dosificación como la duración del tratamiento varían respecto a Europa. En los Estados Unidos se utiliza normalmente una dosis de 2 mg/kg y una duración de 5 días de prednisolona, mientras que la pauta más comúnmente utilizada en nuestro medio recomienda un tratamiento de 3 días de 1 mg/kg (18,19).

Recientemente Cronin et al han publicado un nuevo estudio comparando una sola dosis de Dexametasona (0,3mg/kg) con 3 días de Prednisolona (1 mg/kg/día) concluyendo que dicha pauta no es inferior a prednisolona, medida a través de una escala de valoración al 4º día. Sin embargo se necesitan más estudios para determinar si una dosis menor de Dexametasona es tan eficaz como la dosis de 0,6 mg/kg y si los niños con crisis de asma moderadas pueden ser tratados eficazmente con una sola dosis (20).

Tras revisar la literatura que versa sobre nuestro tema a tratar y tras comprobar que en el momento actual no existe suficiente evidencia sobre la equivalencia de la dexametasona respecto a la prednisolona y cual es la pauta más adecuada, se hace fundamental elaborar un proyecto de investigación que arroje conclusiones junto con los hasta ahora publicados.

2-. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de trabajo de la Guía Española para el Manejo del Asma. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.2). 2017.
2. García de la Rubia S, Pérez Sanchez S. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. *Pediatr Integral* 2016; XX (2): 80-93).
3. Grant E. Keeney, et all. Dexamethasone for Acute Asthma Exacerbations in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2014 Mar; 133(3): 493–499.
4. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (3):CD000195.
5. Global Strategy for Asthma Management and prevention. GINA 2017.
6. Butler K ,Cooper WO. Adherence of pediatric asthma patients with oral corticosteroid prescriptions following pediatric emergency department visit or hospitalization. *Pediatr Emerg Care*. 2004 ; 20 (11): 730 - 735 .
7. Cooper WO ,Hickson GB. Corticosteroid prescription filling for children covered by Medicaid following an emergency department visit or a hospitalization for asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* . 2001 ; 155 (10): 1111 - 1115 .
8. Williams KW ,Andrews AL ,Heine D ,Russell WS ,Titus MO. Parental preference for short-versus long-course corticosteroid therapy in children with asthma presenting to the pediatric emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* . 2013 ; 52 (1): 30 - 34.
9. Jessica Sayre Meyer, Jeffrey Riese, Eric Biondi. Is Dexamethasone an Effective Alternative to Oral Prednisone in the Treatment of Pediatric Asthma Exacerbations? *Hospital Pediatrics*. May 2014, VOLUME 4 / ISSUE 3
10. John J. Cronin et all. A Randomized Trial of Single-Dose Oral Dexamethasone Versus Multidose Prednisolone for Acute Exacerbations of Asthma in Children Who Attend the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*. May 2016. Volume 67, Issue 5, Pages 593–601.e3
11. Russell KF, Liang Y, O’Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD001955.
12. Altamimi, S., Robertson, G., Jastaniah, W. et al. Single-dose oral dexamethasone in the emergency management of children with exacerbations of mild to moderate asthma. *Pediatr Emerg Care*. 2006; 22: 786–793
13. Gordon, S., Tompkins, T., and Dayan, P.S. Randomized trial of single-dose intramuscular dexamethasone compared with prednisolone for children with acute asthma. *Pediatr Emerg Care*. 2007; 23: 521–527

14. Gries, D.M., Moffitt, D.R., Pulos, E. et al. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr.* 2000; 136: 298–303
15. Klig, J.E., Hodge, D. 3rd, and Rutherford, M.W. Symptomatic improvement following emergency department management of asthma: a pilot study of intramuscular dexamethasone versus oral prednisone. *J Asthma.* 1997; 34: 419–425
16. Qureshi, F., Zaritsky, A., and Poirier, M.P. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr.* 2001; 139: 20–26
17. Greenberg, R.A., Kerby, G., and Roosevelt, G.E. A comparison of oral dexamethasone with oral prednisone in pediatric asthma exacerbations treated in the emergency department. *Clin Pediatr.* 2008; 47: 817–823
18. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/>. Accessed September 17, 2015.
19. Chang, A.B., Clark, R., Sloots, T.P. et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust.* 2008; 189: 306–310.
20. Normansell R1, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 13;(5):CD011801.

3- HIPÓTESIS

Los niños con crisis de asma moderada (PS 4-6) precisan tratamiento con corticoides orales para el control de los síntomas, basándonos en el algoritmo de tratamiento de la Guía Española para el Manejo del Asma (Anexo 1). La Prednisolona oral es el tratamiento de elección en la actualidad pero precisa de pautas de tratamiento entre 3-5 días que reducen el cumplimiento y aumentan los efectos adversos. La dexametasona oral se ha propuesto como una terapia equivalente. Su vida media más larga permite un tratamiento más corto y mejora el cumplimiento.

¿Es igual de efectivo administrar una dosis única de Dexametasona (0,3 mg/kg) que una pauta de 3 días de Prednisolona (1 mg/kg/día) en niños con crisis de moderada (PS 4-6)? (Anexo 2).

4- OBJETIVOS

A. Primarios

- Valorar la equivalencia de una dosis única de Dexametasona (0,3 mg/kg) frente a una pauta de 3 días de Prednisolona (1 mg/kg/día) en niños con crisis de asma moderada que precisaron corticoides, mediante la puntuación de escala de valoración PS al 4º día.

B. Secundarios

Analizar las deferencias en cada grupo:

- Necesidad de nuevos esteroides en los 14 días siguientes.
- Visitas no programadas a un profesional de la salud dentro de 14 días siguientes.
- Aparición de vómitos relacionados con la medicación.
- Necesidad de ingreso en los 14 días siguientes.

5- METODOLOGÍA

A. Diseño:

Con la finalidad de alcanzar los objetivos propuestos, se realizará un estudio experimental prospectivo, tipo ensayo clínico doble ciego, creando dos grupos de tratamiento a los cuales serán asignados los pacientes de forma aleatoria:

- Grupo 1: pacientes que recibirán pauta de Prednisolona a 1 mg/kg durante 3 días. Max. 40 mg/día.
 - Se administrará dosis de Prednisolona a 1 mg/kg (dosis día 1º).
 - Conjuntamente se administrará pauta de tratamiento inicial según Guía Española para el manejo del Asma, GEMA 2017 (Anexo 1).
 - Previo al alta se entregarán dosis de Prednisolona para los días 2º y 3º (4 dosis a 0,5mg/kg/dosis) en solución oral, según peso del paciente. Los pacientes ingresados continuarán con el tratamiento asignado.

- Grupo 2: pacientes que recibirán dosis única de Dexametasona 0,3 mg/kg, Max. 12 mg.
 - Se administrará dosis de Dexametasona a su llegada al servicio de urgencias.
 - Conjuntamente se administrará pauta de tratamiento inicial según Guía Española para el manejo del Asma, GEMA 2017 (Anexo 1).
 - Previo al alta se entregarán dosis de placebo en solución oral, según peso del paciente. Los pacientes ingresados continuarán con el tratamiento asignado.

El estudio se realizará en tres momento diferentes donde se recogerán las variables del estudio:

Día 1: Consulta en urgencias, asignación a cada grupo, inicio de tratamiento y recogida de datos preliminares.

Día 4: Valoración en urgencias programada, recogida de datos de variable principal.

Día 14: Consulta telefónica programada, recogida de datos de variable secundaria.

Para el cálculo del tamaño de la muestra comparando dexametasona y prednisolona al día 4º se asumió que la dexametasona no es inferior a la prednisolona si la puntuación media del PS al día 4º para el grupo Dexametasona no era de más de 1 punto que para el grupo Prednisolona.

B. Emplazamiento y duración del estudio:

El estudio se desarrollará en el Hospital Virgen de Valme de Sevilla, un hospital de primer nivel con Servicio de Urgencias de Pediatría. El estudio se desarrollará desde Junio del 2018 hasta Junio del 2020.

C. Población del estudio:

Niños de 2 a 14 años diagnosticados de crisis asmática moderada que precisaron corticoides orales en urgencias de un hospital de primer nivel. Los pacientes deben tener un diagnóstico conocido de asma o al menos un episodio previo de sibilancias donde precisó de agonistas β_2 con o sin corticoides.

D. Criterios de inclusión:

- Niños con edad comprendida entre 2 y 14 años, diagnosticados de crisis de asma moderada (PS 4-6) que precisan tratamiento con corticoides orales según terapia establecida por la Guía Española para el Manejo del Asma.
- Los pacientes deben tener un diagnóstico conocido de asma o al menos un episodio previo de sibilancias donde precisó de agonistas β_2 con o sin corticoides.
- Haber recibido terapia broncodilatadora establecida por la Guía Española para el Manejo del Asma.
- Consentimiento informado cumplimentado (Anexo 3) tras entrega y explicación de hoja informativa (Anexo 4).

E. Criterios de exclusión:

- Edad inferior a 2 años y superior a 14 años.
- Pulmonary Score > 6 durante su estancia en urgencias.
- Tratamiento con corticoides orales o iv en las 4 semanas previas.
- Necesidad de corticoides iv o ingreso en UCI-P.
- Etiología infecciosa sospechada por la historia clínica y exploración física, incluyendo una temperatura $> 38,5^\circ\text{C}$, teniendo también en cuenta las pruebas complementarias y la radiografía de tórax.
- Pacientes que hubieran recibido antibióticos previamente o durante su estancia en urgencias.
- Enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar, fibrosis quística).
- Enfermedad cardíaca o renal.
- Enfermedad neuromuscular.
- Síndromes polimalformativos.
- Hipersensibilidad conocida al tratamiento indicado.
- No cumplimentación de consentimiento informado.

- Ausencia de cumplimentación completa de las variables recogidas en el estudio.

F. Tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño de la muestra comparando dexametasona y prednisolona al día 4º se asumió que la dexametasona no es inferior a la prednisolona si la puntuación media del PS al día 4º para el grupo Dexametasona no era de más de 1 punto que para el grupo Prednisolona.

Suponiendo una eficacia similar para la dexametasona y prednisolona, un tamaño de muestra de 240 (120 sujetos por grupo) sería suficiente para concluir que esta es no inferior con una probabilidad (potencia) del 90%. Esto supone una tasa de error de tipo I de 0,05, y un margen de no inferioridad de 1 unidad en la puntuación PS.

Nuestro objetivo fue reclutar un número suficiente de pacientes para permitir una pérdida de seguimiento del 10%.

G. Variables del estudio:

- Datos epidemiológicos:
 - Edad (años).
 - Sexo (niño/niña).
 - Peso (kg)
 - Diagnóstico de Asma (si/no)
 - Dermatitis atópica (si/no)
 - Alergias (si/no)
 - Rinitis (si/no)
 - Episodios previos de broncoespasmos (nº)
 - Tratamiento de base (si/no).
- Datos clínicos:
 - Pulmonary Score Pediátrico a su llegada a urgencias, al alta de urgencias y al 4º día (nº).
 - Saturación de Oxígeno a su llegada a urgencias, al alta de urgencias y al 4º día. (%).
 - Nº de aerosoles/ puff de salbutamol administrados al alta de urgencias y al 4º día (nº).

- Necesidad de nuevos esteroides hasta el 4º día y hasta el 14º día. (si/no).
- Visitas no programadas a un profesional de la salud dentro hasta el 4º día y hasta el 14º día (si/no).
- Necesidad de ingreso hospitalario en los 14 días siguientes.
- Aparición de vómitos relacionados con la medicación (dentro de los 30 minutos posteriores a la administración del fármaco. (si/no).

H. Aleatorización y enmascaramiento:

Se asignará cada paciente de forma aleatoria a un grupo de tratamiento, para conseguir así reducir la posibilidad de sesgos.

El enmascaramiento se realizará con la colaboración del equipo de farmacia que preparará dosis dexametasona, prednisolona o placebo en solución oral. Se tratará que tengan apariencia similar y se encontrarán numerados y sellados.

I. Recogida de datos y fuentes de información:

La recogida de datos se realizará en tres momentos diferentes y recogidas en la hoja de recogida de datos:

- A. Consulta en urgencias, día 1. (Anexo 5). Recogida por el personal de urgencias que participa en el estudio.
- B. Valoración en urgencias, día 4. (Anexo 5). Recogida por el personal de urgencias que participa en el estudio.
- C. Consulta telefónica a las 14 días. (Anexo 5). Recogida por el investigador principal.

Todas las hojas de recogida de datos serán correctamente almacenadas y recogidas por el investigador principal para poder garantizar de este modo la protección de datos del paciente.

Para el análisis de datos una vez reclutados los pacientes, se realizará un análisis estadístico con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 19.0.

J. Análisis de los datos:

Realizaremos estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello usaremos frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas, según asimetría de las mismas, se verán resumidas mediante $Md \pm SD$ (media, desviación estándar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico), respectivamente. Se comprobará la normalidad de las distribuciones mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizará una comprobación de los grupos de estudios mediante test χ^2 o el test exacto de Fischer cuando sea necesario para las variables cualitativas. La comparación de las variables

cuantitativas según los dos grupos de estudio, se efectuará mediante la t- Student para muestras independientes (o test de Welch) o U Mann-Whitney (según sigan o no distribución normal).

K. Limitaciones del estudio:

Se trata de un estudio unicéntrico, lo que nos puede llevar a tener un número escaso de pacientes. Además el diagnóstico de crisis asmática a veces es difícil de diferenciar de otras causas de dificultad respiratoria, sobre todo en los más pequeños.

Por otro lado a pesar de usar escalas de gravedad, existe subjetividad a la hora de valorar los ítems del Pulmonary Score. Esto puede verse agravado por que los sujetos del estudio son valorados en dos ocasiones diferentes y no por el mismo observador.

La variabilidad del personal encargado en el hospital (de contrato, de plantilla y reemplazos) hace que la recolección de datos en la hoja de monitorización sea heterogénea o incompleta, ocasionando un sesgo de información.

6-. MEDIOS Y RECURSOS DISPONIBLES PARA REALIZAR EL PROYECTO

A. Material inventariable

Sistemas de nebulización, sistemas de monitorización de parámetros hemodinámicos y respiratorios. Estos materiales son de utilización habitual en el manejo del áreas de urgencias del hospital en las que se va a realizar el seguimiento del paciente.

Prednisolona sol (7mg/ml) 10 ml. Precio: 2,75 €

Dexametasona sol (2mg/ml) 10 ml (preparado en farmacia). Precio: 4,8 €

B. Recursos humanos

Equipo de urgencias pediátricas. Cada día, el responsable del equipo de urgencias que esté de guardia, asegurará la inclusión en el estudio de aquellos pacientes que reúnan los requisitos para formar parte del mismo. De la misma manera realizará la valoración programada al 4º día.

Se contratará un becario en farmacia hospitalaria 14 horas semanales para preparación de soluciones orales de Dexametasona y placebo y para la preparación de las dosis necesarias para cada paciente.

El investigador principal será el encargado de realizar la entrevista telefónica concertada al 14º día.

Se contará con la Unidad de Metodología del Hospital para el análisis de los resultados.

C. Equipo informático

Ordenador portátil con software SPSS.

7-. PLAN DE TRABAJO. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A. Reunión inicial

Tras obtener la aprobación por parte del Comité de Ética, se convocará una reunión inicial para la explicación del proyecto de investigación a todo el equipo médico de urgencias.

B. Recogida de datos

Se realizará por parte del equipo médico de urgencias, cada día habrá un responsable del reclutamiento de los pacientes y recogida de datos así como de realizar la visita programada del 4º día. La consulta telefónica al 14º día la realizará el coordinador del estudio. El tiempo de recogida de variable será de 2 años, prorrogable en caso de no haber obtenido el tamaño muestras necesario.

C. Reuniones programadas

Con carácter trimestral se llevara acabo reuniones entre el coordinador y los colaboradores para vigilar el cumplimiento del cronograma, resolver las posibles dudas y subsanar problemas.

D. Análisis de los datos

Una vez obtenida la población a estudiar, se realizará el análisis estadístico, para ello se solicitarán los servicios del Departamento de Estadística del Hospital Universitario Virgen de Valme. Duración: 2 meses.

E. Elaboración de conclusiones y redacción del trabajo:

Por parte del equipo de investigación durante un periodo de 2 meses.

F. Divulgación de los resultados:

Tras obtener los resultados, se realizará la difusión de los datos. Se presentarán en forma de comunicación a congresos, será de interés presentarlo en el Congreso anual de la Asociación Española de Pediatría y la Reunión anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Por otro lado se presentarán a publicación en revistas científicas. Las revistas dianas serían *Pediatrics*, *Lancet*, *Anales de Pediatría*.

8- ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Durante la realización del estudio se conservarán los principios recogidos en la Declaración de Helsinki. La protección de datos del paciente queda asegurada según la ley orgánica 5/1992 de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal (BOE 1992 nº 262).

Este proyecto se enviará en su momento al Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro centro hospitalario. El estudio no se iniciará hasta haber obtenido la aprobación por parte de dicho Comité.

9- EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

El investigador principal (Pablo Delgado Gómez) es Licenciado en Medicina por la Universidad de Sevilla y Especialista en Pediatría y Áreas Específicas, con subespecialización en Cuidados Intensivos Pediátricos en un hospital de tercer nivel (Hospital Universitario Virgen del Rocío), que atendió 63169 urgencias en el año 2015, de las cuales un porcentaje no despreciable son urgencias respiratorias, muchas de ellas crisis asmáticas. Además este hospital dispone de un servicio de Neumología Pediátrica que se encarga del manejo ambulatorio de estos pacientes.

Pablo Delgado Gómez actualmente realiza su labor asistencial como pediatra en el Hospital Universitario Virgen de Valme, centro que cuenta con un servicio de Pediatría con múltiples especialidades.

10- APLICABILIDAD DEL PROYECTO

Este proyecto nos ayudará a definir la pauta de corticoides más eficaz, con mayor cumplimiento y con menos efectos secundarios en los pacientes con crisis asmáticas. Además ayudará a recabar datos epidemiológicos sobre esta patología.

11-. PRESUPUESTO

GASTO PERSONAL	
Becario para farmacia	14,500 €
Consulta a estadístico	500 €
Subtotal	15,000 €
MATERIAL	
Ordenador portátil	900 €
Teléfono móvil + tarjeta prepago	300 €
Mascarilla + nebulizador	165 €
Prednisolona sol. oral (180 unidades)	495 €
Dexametasona sol. oral (120 unidades)	576 €
Subtotal	2436 €
DIFUSIÓN DE RESULTADOS	
Congresos nacionales (x2)	1200 €
Subtotal	1200 €
TOTAL	19836 €

ANEXO 1: TRATAMIENTO CRISIS ASMÁTICA EN LOS NIÑOS

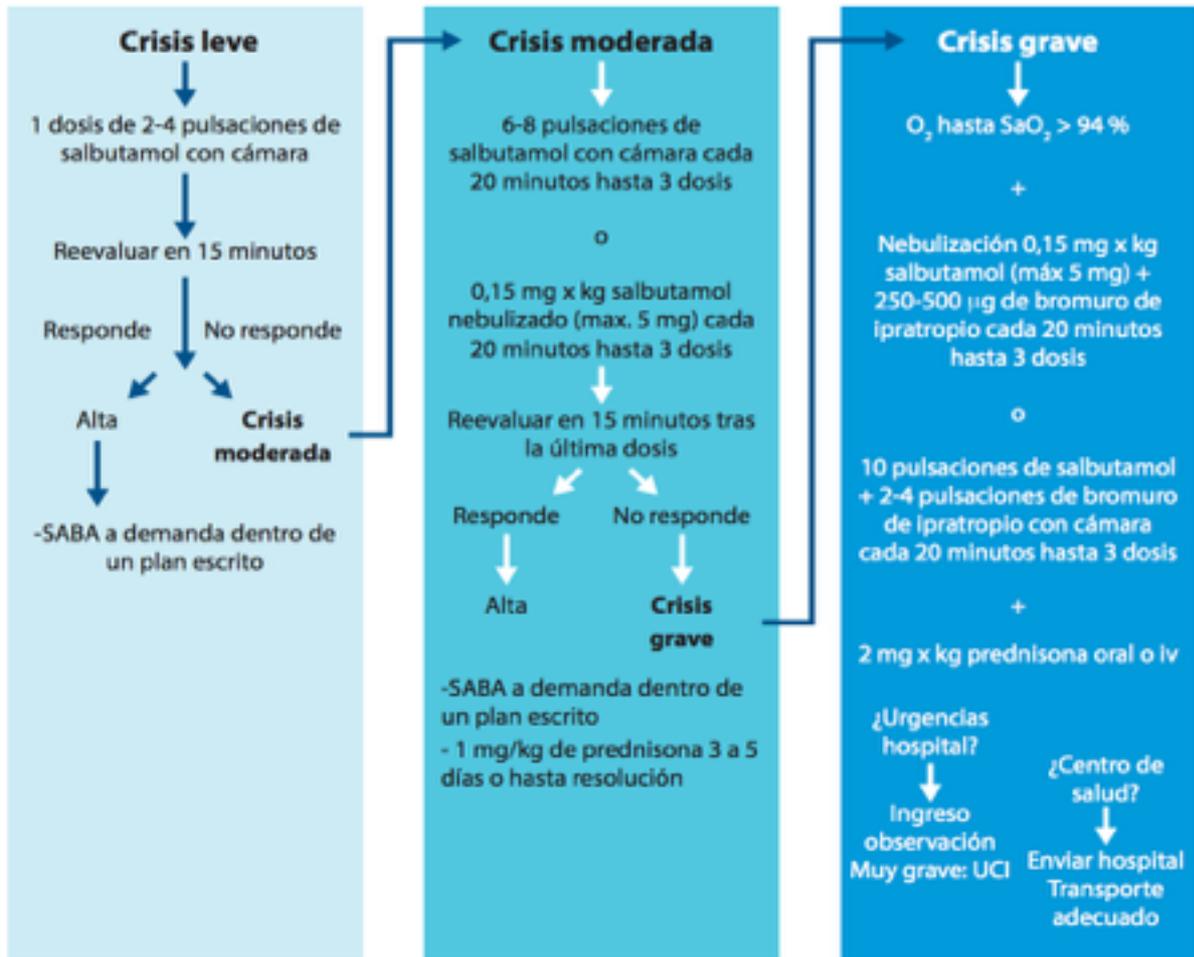


Figura 5.1. Tratamiento de la crisis asmática del niño.

kg: kilogramo; min: minuto; mg: miligramo; µg: microgramo; SaO₂: saturación de oxihemoglobina; max: máximo. SABA: agonista β₂-adrenérgico de acción corta.

ANEXO 2: PULMONARY SCORE

Tabla 5.4. Pulmonary Score para la valoración clínica de la crisis de asma en niños^{*42}

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración	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.

Tabla 5.5. Valoración global de la gravedad de la exacerbación de asma en niños integrando el *Pulmonary Score* y la saturación de oxígeno

	Pulmonary Score	SaO ₂
Leve	0-3	> 94 %
Moderada	4-6	91-94 %
Grave	7-9	< 91 %

SaO₂: saturación de oxihemoglobina.

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

ANEXO 3: DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
USO DE DEXAMETASONA ORAL FRENTE A PREDNISLONA ORAL EN LAS CRISIS
ASMÁTICAS

PEGAR AQUI ETIQUETA DEL PACIENTE

D/Dña con DNI nº.....
como padre/madre/tutor de
manifiesta que ha sido informado/a por el/la Dr/a, con
CNP sobre las implicaciones de la inclusión del paciente al proyecto de
investigación “Uso de Dexametasona oral frente a Prednisolona oral en las crisis asmáticas “ y
comprendo el contenido de este documento.

La negativa a participar no repercutirá en la asistencia sanitaria de mi hijo/a. Por la presente otorgo mi consentimiento a que mi hijo/a sea incluido en el proyecto de investigación.

En cualquier momento del estudio podré considerar esta decisión.

Sevilla, a... de..... del 201...

Fdo. D/Dña.

ANEXO 4: HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES O TUTORES LEGALES

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES O TUTORES LEGALES

USO DE DEXAMETASONA ORAL FRENTE A PREDNISOLONA ORAL EN LAS CRISIS ASMÁTICAS

El asma es la segunda enfermedad crónica más prevalente en niños españoles (0-14 años), afectando a 1 de cada 20. Supone un problema de salud grave a nivel mundial, dado el aumento de su prevalencia, de los costes para el tratamiento y la carga cada vez mayor a nivel asistencial y social.

En las crisis asmáticas moderadas es necesario el tratamiento con corticoides orales ya que favorece la curación y reduce la necesidad de otras terapias. Sin embargo en ocasiones los niños necesitan tratamientos de varios días de duración lo que dificulta el cumplimiento y puede aumentar los efectos secundarios.

Con el fin de facilitar el tratamiento en el domicilio, en el hospital se está realizando un ensayo clínico que compara las dos tipos de corticoides más usados en el momento actual. Ambos corticoides se administran en dosis equivalentes de forma que solo varía la cantidad de la dosis y los días de tratamiento. Ambos corticoides están aprobados para su uso en la edad pediátrica y se administran con frecuencia. El resto del tratamiento administrado será el mismo en todos los pacientes según la pauta habitual.

Para llevar a cabo este estudio bastará con la valoración clínica sin ser necesario realizar ninguna prueba complementaria.

Su hijo será asignado a un grupo de tratamiento de forma aleatoria, sin conocimiento de que tratamiento va a recibir por parte del personal que lo atiende, para asegurar una mayor fiabilidad de los resultados.

Durante su estancia en urgencias recibirá una única dosis de alguno de los dos corticoides (Dexametasona o Prednisolona) y se entregará una jarabe para continuar el tratamiento en domicilio que puede incluir nuevas dosis de Prednisolona o una solución azucarada (placebo).

Tras el alta deberá acudir de nuevo a nuestro centro al 4º día de tratamiento (entre el 4º-6º día) para una nueva valoración clínica.

Además deberá facilitarnos un número de teléfono para ponernos en contacto con usted al 14º día tras el tratamiento y completar una breve encuesta telefónica.

El personal médico que atiende a su hijo le informará en todo momento de aquello que precise.

Si usted decide no participar en este estudio, la decisión no influirá en la atención médica de su hijo.

ANEXO 5: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (DÍA 1, DÍA 4 y DÍA 14).

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos del paciente

Fecha de inicio de seguimiento: / /

Nº historia clínica: _____

Teléfonos de contacto: _____ / _____ / _____

Edad (años): _____

Sexo: H M

Peso (kg): _____

Antecedentes personales

Episodios previos de asma (nº): _____

Asma: SI NO

Dermatitis Atópica: SI NO

Alergias: SI NO

Rinitis: SI NO

Tto. de base del asma: SI NO

Criterios de exclusión

¿Tiene algún criterio de exclusión?

Especificar cual _____

Pulmonary Score

Tabla 5.4. Pulmonary Score para la valoración clínica de la crisis de asma en niños^{*42}

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración	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.

Datos principales			
	Pulmonary Score (n°)	SatO2 (%)	Nº aerosoles/ puff salbutamol
A su llegada a urgencias			
Al alta de urgencias			
Al 4º día			
Otras variables			
	Día 1	Día 4	Día 14
¿Ha presentado vómitos en los 30 min después de la administración del fármaco?	SI / NO	SI / NO	
Ingreso hospitalario	SI / NO	SI / NO	SI / NO
Nuevos corticoides		SI / NO	SI / NO
Reconsultas no programadas		SI / NO	SI / NO
Datos del observador			
	Día 1	Día 4	Día 14
Nombre de Médico			
Firma			

Observaciones:

