



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NUCLEO DE SUCRE
HOSPITAL UNIVERSITARIO "ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ"
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA
CUMANÁ, ESTADO SUCRE

**CORTICOIDES INHALADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE
ASMA AGUDA EN NIÑOS MAYORES DE 2 AÑOS. HUAPA MAYO 2015
MAYO 2016.**

(Trabajo Especial de Investigación como requisito parcial para optar al título de especialista en Puericultura y Pediatría)

Autor:

Dra. Linair Prada

Tutor

Dr. Elías Kassisse

OCTUBRE 2016



VICERRECTORADO ACADEMICO
CONSEJO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Núcleo de: **Sucre**

Postgrado en **PUERICULTURA Y PEDIATRÍA**

CEPNS- N°008/2016.

ACTA DE DEFENSA DE TRABAJO DE GRADO

Nosotros, **Dr. Elías Kassisse, Dra. Lourdes Rodríguez, Dr. Saúl Díaz** Integrantes del Jurado Principal designado por la Comisión Coordinadora del Programa de Postgrado en **PUERICULTURA Y PEDIATRÍA** para anexar el Trabajo de Grado intitulado: **CORTICOIDES INHALADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE ASMA AGUDA EN NIÑOS MAYORES DE 2 AÑOS. HUAPA MAYO 2015 - 2016. CUMANA - SUCRE**, presentado por la **Dra. Linair Elena Prada Subero**, con cédula de identidad N°**15.743.723**, para optar al grado de **ESPECIALISTA EN PUERICULTURA Y PEDIATRIA** hacemos constar que hemos examinado el mismo e interrogado al postulante en sesión privada celebrada hoy, **03/10/16** a las **8:00am**, en el **Auditorium de Pediatría (5to. Piso)**.

Finalizada la defensa del trabajo por parte del postulante, el jurado decidió **APROBARLO** por considerar, sin hacerse solidario de las ideas expuestas por el autor, que el mismo se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado de la Institución.

En fe de lo anterior se levanta la presente Acta, que firmamos conjuntamente con el Coordinador de Postgrado en **PUERICULTURA Y PEDIATRIA**.

En la ciudad de Cumaná a los **Tres** días del mes de **Octubre** del **Dos mil Dieciséis**.

Jurado Examinador:

Prof. Dr. Elías Kassisse

Prof. Dra. Lourdes Rodríguez

Prof. Dr. Saúl Díaz

(Tutor)

Coordinador del Programa de Postgrado:

Dr. ALEXIS H. ROBRIGUEZ A.



CONTENIDO

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
ÍNDICE DE TABLAS	iii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	iv
RESUMEN.....	v
SUMMARY	vii
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO GENERAL.....	3
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	3
MATERIALES Y MÉTODO	4
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN.....	29
REFERENCIAS	31
ANEXOS	38
HOJAS DE METADATOS	40

DEDICATORIA

Al creador de todas las cosas, el que me ha dado fortaleza para continuar, mi Dios que nunca me falla.

Dedico este trabajo a mi familia, a mis padres, por estar conmigo, por enseñarme a crecer y a que si caigo debo levantarme, por ser las bases que me ayudaron a llegar hasta aquí. A mi esposo y mis hijos quienes me han apoyado y han sabido comprender mis ausencias.

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso, quien ha forjado mi camino y me ha dirigido por el sendero correcto.

A mis padres, Irma y Lino y hermana, fuente de apoyo constante e incondicional, y más aún en mis duros años de carrera profesional.

A mi amado esposo Luis Barreto, que es mi gran apoyo y compañero de vida.

A mis hijos, Isba y Luis, para quienes ningún sacrificio es suficiente y con su luz han iluminado mi vida haciendo mi camino más claro.

A mi tutor Elías Kassisse, quien con sus enseñanzas, paciencia, ímpetu y gran motivación, me dirigió de la forma correcta para llevar a cabo esta investigación.

A mis compañeras del postgrado quienes me apoyaron y ayudaron en el camino para lograr en esta meta. En especial a Marai Olivares y Adriana Petrucci quienes siempre estuvieron a mi lado.

A mis profesores, personas de gran sabiduría quienes se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro.

ÍNDICE DE TABLAS

- TABLA N° 1.** Características basales en niños mayores de 2 años con crisis de asma aguda.**¡Error! Marcador no definido.**
- TABLA N° 2.** Mediciones clínicas y sus variaciones en dos diferentes puntos del tratamiento.....**¡Error! Marcador no definido.**
- TABLA N° 3.** Distribución de frecuencia de los grupos de tratamiento y su relación con el ingreso.**¡Error! Marcador no definido.**
- TABLA N° 4.** Cálculo de Riesgo Relativo (RR), Reducción Relativa del Riesgo (RRR), Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) y Número Necesario de Pacientes a Tratar para reducir un evento (NNT). Comparación con la terapia estándar..... **¡Error! Marcador no definido.**
- TABLA N° 5.** Relación existente entre el riesgo de hospitalización y las variaciones finales de la Escala de Severidad de Asma.**¡Error! Marcador no definido.**
- TABLA N° 6.** Relación existente entre la duración de la hospitalización y los grupos de tratamiento.....**¡Error! Marcador no definido.**
- TABLA N° 7.** Relación existente entre los días de permanencia en hospitalización y las variaciones finales de la Escala de Severidad de Asma.**¡Error! Marcador no definido.**

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO N° 1. Valores promedios de las variaciones de la Escala de Severidad de Asma en el tratamiento con corticoides inhalados.....**¡Error! Marcador no definido.**

GRÁFICO N° 2. Frecuencia temporal de la severidad en relación al grupo de tratamiento con corticoides inhalados.....**¡Error! Marcador no definido.**

GRÁFICO N° 3. Valores promedio de la diferencia de saturación de oxígeno en los grupos de tratamiento.....**¡Error! Marcador no definido.**

GRÁFICO N° 4. Riesgo de hospitalización y su relación con la estrategia seleccionada inicialmente en la crisis de asma.**¡Error! Marcador no definido.**

GRÁFICO N° 5. Riesgo de hospitalización y su relación con las variaciones finales de la Escala de Severidad de Asma.....**¡Error! Marcador no definido.**



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NUCLEO DE SUCRE
HOSPITAL UNIVERSITARIO "ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ"
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA
CUMANÁ, ESTADO SUCRE

**CORTICOIDES INHALADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE
ASMA AGUDA EN NIÑOS MAYORES DE 2 AÑOS. HUAPA MAYO 2015 -
MAYO 2016.**

RESUMEN

Introducción: La terapia primaria en la crisis de asma aguda, incluye administración oxígeno en los casos requeridos, uso de β_2 agonistas por vía inhalada y la administración de esteroides sistémicos bien sea por vía oral o parenteral. Las ventajas que se citan sobre el uso de los esteroides inhalados serían, su rápido inicio de acción y su buen perfil de seguridad en contraposición a los esteroides sistémicos.

Objetivo: Evaluar la utilidad de los corticoides inhalados en el tratamiento de la crisis de asma aguda en niños mayores de 2 años. **Materiales y método:** Se realizó estudio prospectivo, transversal tipo experimental, aleatorizado, abierto, de eficacia clínica; la selección al azar, se realizó por medio de una tabla de números aleatorios, distribuido en tres grupos el I recibió terapia estándar, II la sustitución del esteroide sistémico por el inhalado y el III combinó a la terapia estándar el esteroide inhalado. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 165 pacientes, se observó significancia estadística ($p < 0,0004$) en la corrección de la saturación de oxígeno en el grupo que recibió terapia estándar. Los pacientes que recibieron esteroides inhalados adicionados a la terapia estándar, tuvieron 73% de posibilidades de no ser hospitalizados (73 % RR, 27% RRR y 8% de RRA). **Conclusión:** El esteroide inhalado adicionado a la terapia estándar, muestra una tendencia clínica en la disminución de las tasas de admisiones así como en el acortamiento de la estadía hospitalaria.

Palabras Clave: asma aguda, corticosteroide inhalado, budesonida, corticosteroide sistémico.



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NUCLEO DE SUCRE
HOSPITAL UNIVERSITARIO "ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ"
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA
CUMANÁ, ESTADO SUCRE

**INHALED CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF ACUTE
ASTHMA CRISIS IN CHILDREN OVER 2 YEARS. HUAPA MAY 2015 -
MAY 2016.**

SUMMARY

Introduction: In acute asthma crisis the therapy includes oxygen administration in required cases, β_2 agonists by inhalation and administration of systemic steroids either orally or parenterally. There are advantages when it comes to use inhaled steroids like rapid onset of action and safety in contrast to systemic steroids.

Objective: To evaluate the usefulness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma crisis in children over 2 years old. **Materials and Methods:** A prospective, cross-sectional experimental, randomized, open-label, clinical efficacy study was realized; random selection was made by a random number table, divided into three groups: group I received standard therapy, II replacement systemic steroid inhaled and III combined to standard therapy the inhaled steroid. **Results:** 165 patients were included in the study, statistical significance ($p < 0.0004$) was observed in the correction of oxygen saturation in the group receiving standard therapy. Patients receiving inhaled steroids added to standard therapy, had 73% chance of being hospitalized (RR 73%, 27% and 8% RRR RRA). **Conclusion:** Inhaled Steroid added to standard therapy shows a clinical trend in declining rates of admissions as well as shortening the hospital stay.

Keywords: acute asthma, inhaled corticosteroid, budesonide, systemic corticosteroid

INTRODUCCIÓN

El asma es un importante problema de salud a nivel mundial. La prevalencia estimada de la enfermedad varía de un país a otro, por ejemplo en Francia se ha estimado en 7 %, 11 % en Alemania y entre un 15 a 18 % en los Estados Unidos y El Reino Unido (1).

La exacerbación aguda puede ocurrir como parte de la historia natural de la enfermedad secundaria a irritantes de la vía aérea, o como consecuencia de fallas en el tratamiento controlador (2).

Genera una alta proporción de gastos tanto directos como indirectos, donde se puede resaltar por ejemplo la pérdida de la actividad laboral y la productividad así como la pérdida de la escolaridad en los niños (3).

No existe un concepto universal de exacerbación aguda y la inconsistencia nace de la utilización para algunos estudios de elementos clínicos, y para otros de parámetros funcionales, sin embargo con fines prácticos se puede definir, como un episodio agudo o subagudo caracterizado por tos, disnea, sibilancias y opresión torácica, los cuales pueden estar presentes solos o combinados (4).

La exacerbación está caracterizada por una disminución del flujo espiratorio y puede ser documentada por la medición del volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF₁) o por la medición del flujo espiratoria máximo (flujo pico) (4).

Cuando se trata una exacerbación aguda del asma, las metas del tratamiento son la de revertir la obstrucción del flujo aéreo, reducir la inflamación y prevenir las futuras recaídas (5).

La terapia primaria incluye administración oxígeno en los casos requeridos, uso de β_2 agonistas por vía inhalada y la administración de esteroides sistémicos bien sea por vía oral o parenteral (6, 7).

Los esteroides sistémicos forman parte integral del tratamiento de la exacerbación y estos deben usarse en cualquier nivel de severidad y ser iniciado de forma

inmediata luego del reconocimiento de la exacerbación, su uso precoz se ha asociado a bajas tasa de admisiones hospitalarias (8, 9, 10, 11, 12).

De acuerdo a los resultados de un meta análisis, de 12 estudios tanto en niños como en adultos, el uso de los esteroides sistémicos por cualquier ruta fue capaz de disminuir las tasas de hospitalizaciones. No hay evidencias claras que soporten una vía de administración sea mejor que la otra, por lo que la vía depende de las características de la exacerbación y los factores relacionados con el paciente (8). Mientras que para los esteroides sistémicos se ha logrado establecer su uso y beneficios, no ha ocurrido así con los esteroides inhalados y las conclusiones no han sido consistentes (13-19).

Las ventajas que se citan sobre el uso de los esteroides inhalados serían, su rápido inicio de acción y su buen perfil de seguridad en contraposición a los esteroides sistémicos (20).

En vista de las controversias existentes en torno al uso de esteroides inhalados en la atención del niño asmático durante una exacerbación aguda, se propuso este estudio con la finalidad de evaluar su utilidad bien sea como estrategia adicionada a la terapia estándar o en su defecto como sustituto de los esteroides sistémicos.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad de los corticoides inhalados en el tratamiento de la crisis de asma aguda en niños mayores de 2 años. HUAPA Mayo 2015 Mayo 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer las características demográficas de los pacientes.
2. Determinar la severidad de la crisis de asma de los pacientes de acuerdo a la Escala de Severidad del Asma (ESA).
3. Evaluar la utilidad de los esteroides inhalados comparados con la terapia estándar en el tratamiento de los pacientes.
4. Determinar la tasa de ingreso hospitalario y duración de la misma en los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, transversal tipo experimental, aleatorizado, abierto, de eficacia clínica, llevado a cabo en la sala de emergencia pediátrica del Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá” del Estado Sucre, Venezuela, en el período comprendido entre Mayo 2015 a Mayo 2016.

De manera secuencial fueron evaluados e incluidos aquellos pacientes > de 2 años y < de 12 años que consultaron por exacerbación asmática.

Se consideraron como individuos asmáticos, aquellos en quienes se había realizado el diagnóstico médico previo de asma, o en aquellos que habían experimentado por lo menos más de tres exacerbaciones y que habían mejorado con el uso de broncodilatadores tratados en una sala de emergencia de cualquier centro de salud.

Fueron excluidos aquellos niños con enfermedades cardíacas, renales, inmunológicas o hematológicas concomitantes. Pacientes que fueron hospitalizados en las últimas 4 semanas por cualquier causa, o si se encontraban recibiendo para el momento del estudio esteroides bien sea sistémicos o inhalados.

Igualmente fueron excluidos aquellos pacientes que ya se encontraban en la sala de emergencia recibiendo tratamiento durante la exacerbación que originó su consulta.

De todos los pacientes fue obtenido consentimiento informado por escrito por parte de los responsables del cuidado del niño (anexo1).

La selección al azar, se realizó por medio de una tabla de números aleatorios, tomando los pacientes en bloques de 4 para cada estrategia de tratamiento.

Las estrategias de tratamiento se definieron de la siguiente manera:

Grupo I: pacientes que recibieron la terapia estándar con β 2-agonistas nebulizados y esteroides sistémicos por vía endovenosa.

Grupo II: pacientes que recibieron β 2-agonistas nebulizados y esteroides inhalados por vía nebulizada.

Grupo III: pacientes que recibieron β 2-agonistas nebulizados, esteroides sistémicos por vía endovenosa y esteroides inhalados por vía nebulizada.

Las nebulizaciones con β 2-agonistas se realizaron con salbutamol (Salbutamol®, laboratorio Medigen, 1ml/5mg) calculada a 0,15 mg x kg dosis, suministrado por un nebulizador tipo jet accionado por aire comprimido.

El esteroide sistémico fue la metilprednisolona (Solumedrol® laboratorio Pfizer, ampollas de 500 mg) calculada en todos los casos a 1 mg x kg dosis y administrada por vía endovenosa.

El esteroide inhalado fue la budesonida (Budecort®, Laboratorio Ofatmi, 1ml/1000 μ g.) la cual se administró por medio de nebulizador igualmente tipo jet. La dosis usada fue de 500 μ g por cada sesión de nebulización con un máximo de 2000 μ g.

El volumen máximo de las soluciones nebulizadas bien solas o combinadas fue de 3 cc completados con solución salina (0,9 %).

Los pacientes que recibieron sólo las nebulizaciones con salbutamol, este fue nebulizado cada 15 minutos durante la primera hora de permanencia en la sala de emergencias.

El esteroide sistémico fue colocado por vía endovenosa desde el mismo momento que recibió la primera nebulización con el salbutamol.

Los pacientes que recibieron el esteroide inhalado solo o combinado recibieron nebulización con 500 μ g (10 gotas) cada 15 minutos durante la primera hora, hasta acumular una dosis máxima de 2000 μ g, en todos los casos estos fueron colocados desde la primera nebulización.

Sólo en los pacientes que se demostró saturación de oxígeno (Sat. O₂) \leq 94 % con aire ambiente, se les colocó oxígeno de forma continua a 6 litros por minutos bien sea por bigote nasal o mascarilla simple según la tolerancia y confort del paciente.

La medición de la eficacia de cada intervención terapéutica se realizó por medio de la Escala de Severidad del Asma, el cual incluye 3 parámetros de evaluación, la frecuencia respiratoria, la presencia de las sibilancias y el uso de los músculos accesorios. A cada parámetro se le asignó un puntaje de 0 a 3 según la severidad observada, por lo cual la escala iba desde 0 a 9 puntos desde el menor al máximo puntaje. Adicionalmente se midió la Saturación de O₂.

Se consideró que la crisis era de presentación leve, si el puntaje fue \leq de 3 puntos, moderada si era \leq a 6 y severa si era \geq 7.

Los datos fueron tabulados presentados en frecuencias, rangos y desviaciones estándar.

El resultado primario objeto de este estudio fue la diferencia obtenida en la media de la escala de severidad a las 2 horas después de la intervención terapéutica seleccionada, se consideró como significativa las variaciones mayores de 2 puntos. El análisis estadístico usado fue el Análisis de Varianza de una Vía (ANOVA) cuando hubo diferencias fue seguido de una prueba a posteriori SNK al 95 %.

Los resultados secundarios estudiados, fueron las diferencias observadas en el puntaje a las 2 horas para la frecuencia respiratoria, la presencia de sibilancias, el uso de los músculos accesorios y la saturación de O₂. Este análisis también se realizó por ANOVA y cuando hubo significancia se siguió de una prueba a posteriori SNK al 95 %.

Los otros análisis como la tasa de hospitalización, la duración de la hospitalización en relación a la estrategia de tratamiento, la severidad y los cambios a las 2 horas de la escala de severidad; se realizó por medio de la prueba Chi cuadrado con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 165 pacientes, las características basales fueron, edad promedio de $4,7 \pm 2,18$ años, 57 % correspondieron al sexo masculino, la Escala de Severidad del Asma (ESA) fue de $4,3 \pm 1,05$ puntos y Saturación oxígeno de $94,7 \pm 2,10$. No se registraron abandonos durante el tiempo de realización del estudio (Tabla 1).

La distribución por grupos de tratamiento se observó perfectamente balanceada no encontrándose diferencias significativas lo cual pudiera considerarse como una aleatorización adecuada.

De los 165 pacientes estudiados, 35 (21 %) fueron catalogados como leves, 125 (76 %) como crisis moderadas, y 5 pacientes (3 %) como severos.

A las 2 horas de intervención terapéutica, se encontró que los tres grupos de forma general, fueron capaces de modificar la escala de severidad en por lo menos 2 puntos; no encontrándose diferencias significativas con respecto a las variaciones de la escala de severidad (ESA) y el grupo de tratamiento seleccionado ($p = 0,3975$). Se observó que a las 2 horas las tres estrategias demostraron ser igualmente efectivas (Gráfico 1).

Al discriminar las variaciones de la ESA según la severidad inicial de los 35 pacientes clasificados como leves, la mayor diferencia se consiguió en el grupo III, ya que de los 9 pacientes de este grupo con 3 puntos al inicio; a las 2 horas, la totalidad de ellos estaba en 0 puntos.

Esta diferencia de variación porcentual también fue observada para los pacientes con exacerbaciones catalogadas como moderadas a severas, el tratamiento con mayor variación según el porcentaje inicial estuvo a favor de los pacientes con la combinación de esteroides sistémicos adicionado a la terapia estándar. Sin embargo no guardaron significación estadística ($p > 0,05$). La gráfica nº 1 resume la evolución en el tiempo de las tres estrategias de tratamiento, donde observamos que a los 30 minutos, los pocos pacientes catalogados como graves pasan a ser moderados y muchos moderados a leves. A los 60 minutos se alcanza la máxima

variación de la ESA no adicionándose mayor efecto beneficioso luego de ese tiempo. Esta variación fue en promedio del 20 % para cada grupo de tratamiento. El incremento en las barras correspondientes a la escala leve se traduce como migración de las formas más severas hacia las moderadas y estas a las leves, de allí que al haber comenzado con un total inicial del 21 % de formas leves, hayamos terminado para cada estrategia de tratamiento con 31,5 %; 28,48 % y 27,88 % respectivamente (Gráfico N° 2).

El análisis adicional al resultado primario fueron las variaciones observadas y medidas entre el tiempo 120 y 0 minutos para la frecuencia respiratoria, las sibilancias, el uso de los músculos accesorios y la SatO₂ según la estrategia de tratamiento seleccionada. (Tabla n° 2 y Gráfico n° 3).

El análisis de varianza evidenció de forma significativa que el único parámetro relacionado con el tratamiento fueron los cambios porcentuales de la SatO₂, los otros parámetros no tuvieron significancia estadística.

En 65 pacientes se demostró SatO₂ por debajo del 94 % de forma inicial, lo que representa el 39,3 % del total de los pacientes evaluados, de éstos el 40 % (26), el 35 % (23) y el 25 % (16) correspondieron a los grupos I, II, y III respectivamente. Para el final de la segunda hora se observó que sólo 12 (18 %) aún continuaban con Sat, O₂ < 94 %. Para este momento sólo quedaron 3, 6, y 3 pacientes aún con Sat, O₂ < 94 % para cada grupo de tratamiento respectivamente.

Los datos anteriores muestran que las tres estrategias son igualmente efectivas para mejorar la SatO₂.

El ANOVA y el análisis *a posteriori* SKN al 95 % demostró que los pacientes del grupo I fueron los que experimentaron las mayores variaciones, lo cual se tradujo en una corrección mucho más rápida de la oxigenación; mientras que los del grupo II y III tuvieron las variaciones más bajas ($p < 0,0004$).

Otro análisis importante de este estudio se relacionó con la tasa de hospitalización medida a la segunda hora de haber iniciado el tratamiento, en este estudio la tasa total de ingresos fue del 26,06 %. No se encontró diferencias significativas en las

tres estrategias de tratamiento y la tasa de hospitalizaciones ($\chi^2=0,92$ NS; χ^2 (2; 0,05)= 5,991), (Tabla nº 3, Gráfica nº 3).

En aras de conocer el impacto clínico que los esteroides inhalados pudieran tener sobre la tasa de hospitalización, se realizó un análisis *post-hoc* de los subgrupos de tratamiento y se comparó la terapia estándar (esteroides sistémicos + β_2 agonistas de acción corta nebulizados) versus terapia combinada (esteroides sistémicos + β_2 agonistas de acción corta nebulizados + esteroides inhalados nebulizados).

Este análisis por grupos de tratamiento encontró una variación del 30 % (18/60) para la terapia estándar (Grupo I), del 25,5 % (14/41) y del 22 % (11/39) para los grupos II y III respectivamente.

El riesgo relativo (RR) y las reducciones de los riesgos relativos (RRR) y absolutos (RRA), indican elementos de probable utilidad clínica más allá de la significación estadística. Para este estudio se encontró, 73 % RR, 27 % RRR y 8 % de RRA, por lo tanto; los pacientes que recibieron esteroides inhalados adicionados a la terapia estándar tuvieron 73 % de posibilidades de no ser hospitalizados, 27 % de posibilidades de reducir el riesgo de hospitalizaciones y por último, de cada 100 pacientes tratados con la combinación se pueden prevenir 8 hospitalizaciones. Con estos mismos datos se calculó el Número Necesario de Tratamiento (NNT), el cual fue de 13, de allí que se necesitaría tratar a 13 pacientes con esteroides inhalados adicionados a la terapia estándar para prevenir una hospitalización (Tabla 4).

Adicionalmente a reconocer los riesgos relacionados con la hospitalización y la duración de la misma en relación al tratamiento seleccionado, este estudio también evaluó la relación existente entre la variación de la ESA y su asociación con el riesgo del ingreso y la permanencia en la hospitalización.

El riesgo de hospitalización estuvo estrechamente relacionado con las pocas variaciones en la ESA, aquellos pacientes que no fueron capaces de modificar en por lo menos 2 puntos el ESA inicial a las 2 horas de finalizado el tratamiento,

tuvieron mayor riesgo de ser hospitalizados y esto con significación estadística ($X^2 = 84,74$; $X^2_{(2; 0,001)} = 13,815$) (Tabla nº 5, grafico nº 5).

De los 43 pacientes ingresados, 20 (46,5 %) tuvieron una estadía hospitalaria entre 1 a 2 días, mientras que el 53,49 % la estadía fue entre los 3 a 5 días, el análisis estadístico no permitió reconocer significación estadística entre la estrategia inicial de tratamiento y la estadía por lo que se consideran que son dos variables independientes ($P > 0,05$). Sin embargo, es importante resaltar que de los 11 pacientes que se ubicaron en el grupo III, 7, fueron egresados dentro de las primeras 48 horas, esto representa el 63 % de ellos en comparación con el egreso del 50 % para el grupo I y del 28 % del grupo II. (Tabla nº 6, Gráfico nº 4).

La poca modificación de la ESA no estuvo relacionada con la estadía ($p > 0,05$), al analizar el grupo de pacientes que no alcanzó por lo menos 2 puntos de diferencias finales se estableció que la permanencia en hospitalización no se relacionó con los cambios en la ESA a las dos horas (Tabla Nº 7).

No hubo abandonos en ninguno de los grupos de tratamientos seleccionados, así como tampoco se registraron efectos adversos.

TABLAS

TABLA N° 1. Características basales en niños mayores de 2 años con crisis de asma aguda.

VARIABLES*	Todos los pacientes (n=165)	Grupo I (n=60)	Grupo II (n=55)	Grupo III (n=50)	P
Edad(años)	4,7 ±2,18 (2-12)	4,7 ±2,20 (2-12)	4,71 ±2,20 (2-12)	4,62 ±2,16 (2-12)	NS
Sexo (M/F)	94/71	35/25	29/26	30/20	NS
ESA(puntos)	4,3±1,05(2-7)	4,3±1,07(2-7)	4,4±1,14(2-7)	4,4±0,92(3-7)	NS
FR(por min)	40,7±9,22(23-67)	41,8±9,83(25-66)	40,6±9,33(23-67)	39,5±8,31(25-62)	NS
Sat. O₂ (%)	94,7±2,10(87-98)	94,4±2,30(87-98)	94,6±1,99(89-97)	95,2±1,91(88-98)	NS

*Los datos son reportados como medias, SD y rangos,

ESA, Escala de severidad del asma; FR frecuencia respiratoria; SatO₂, saturación por oximetría.

TABLA N° 2. Mediciones clínicas y sus variaciones en dos diferentes puntos del tratamiento.

Tipo de variable	Diferencias entre minuto 120 y 0			p
	I (n=60)	II (n=55)	III (n=55)	
FR	13,6±6,94	12,9±5,56	12,9±5,78	p 0,761
Sibilantes	1,2±0,70	1,3±0,61	1,2±0,61	p 0,645
Uso Músculos	1,0±0,60	1,0±0,62	1,0±0,63	p 0,420
SatO₂	3,5±1,45	2,8,±0,87	2,7±1,03	p 0,004*

*significativo p<0,05

FR frecuencia respiratoria; Sat. O₂, saturación por oximetría, se expresa como cambios porcentuales.

TABLA N° 3. Distribución de frecuencia de los grupos de tratamiento y su relación con el ingreso.

TRATAMIENTO	INGRESO^{&}			p
	No	Si	Total	
I	42(25,45)	18(10,91)	60(36,36)	NS*
II	41(24,85)	14(8,48)	55(33,33)	NS
III	39(23,64)	11(6,67)	50 (30,30)	NS
TOTAL	122(73,94)	43(26,06)	165(100)	

&; Los datos se expresan en número y %.*NS; no significativo $X^2 = 0,92$ NS; $X^2_{(2; 0,05)} = 5,991$

TABLA N° 4. Cálculo de Riesgo Relativo (RR), Reducción Relativa del Riesgo (RRR), Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) y Número Necesario de Pacientes a Tratar para reducir un evento (NNT). Comparación con la terapia estándar.

Riesgos	Hospitalizaciones		
	No expuestos (18/60)	Expuestos (11/50)	I.C 95 %
RR		0,73	0,38- 1,40
RRR		0,27	0,40-0,62
RRA		0,08	0,08-0,24
NNT		13	

*Terapia Estándar

TABLA N° 5. Relación existente entre el riesgo de hospitalización y las variaciones finales de la Escala de Severidad de Asma.

DIFERENCIA EN LA ESA	INGRESO^{&}		Total	p*
	No	Si		
0-1	0(0,00)	18(10,91)	18(10,91)	
2-3	38(23,03)	25(15,15)	63(38,18)	
4-6	84(50,91)	0(0,00)	84(30,30)	
TOTAL	122(73,94)	43(26,06)	165(100)	

&; Los datos se presentan como números y %, *significativo. ($X^2 = 84,74$; $X^2_{(2; 0,001)} = 13,815$).

TABLA N° 6. Relación existente entre la duración de la hospitalización y los grupos de tratamiento.

TRATAMIENTO	DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN^{&}			
	1-2	3-5	Total	p
I	9(20,93)	9(20,93)	18(41,86)	NS*
II	4(9,30)	10(23,26)	14(32,56)	NS
III	7(16,28)	4(9,30)	11(25,58)	NS
Total	20(46,51)	23(53,49)	43(100)	

&; Los datos se presentan como números y %, *NS; no significativo.

TABLA N° 7. Relación existente entre los días de permanencia en hospitalización y las variaciones finales de la Escala de Severidad de Asma.

Diferencia en la ESA	Días de hospitalización^{&}		Total	p*
	1-2	3-5		
0-1	8(18,60)	10(23,26)	18(41,86)	NS
2-3	12(27,91)	13(30,23)	25(58,14)	NS
Total	20(46,51)	23(53,49)	43(100)	

&; Los datos se presentan como números y %, *NS; no significativo. $X^2 = 1,00$ NS; $X^2_{(1; 0,05)} = 3,841$ con corrección de Yates. ^aSolo se toman en cuenta los pacientes que no modificaron ESA y no el total.

GRÁFICOS

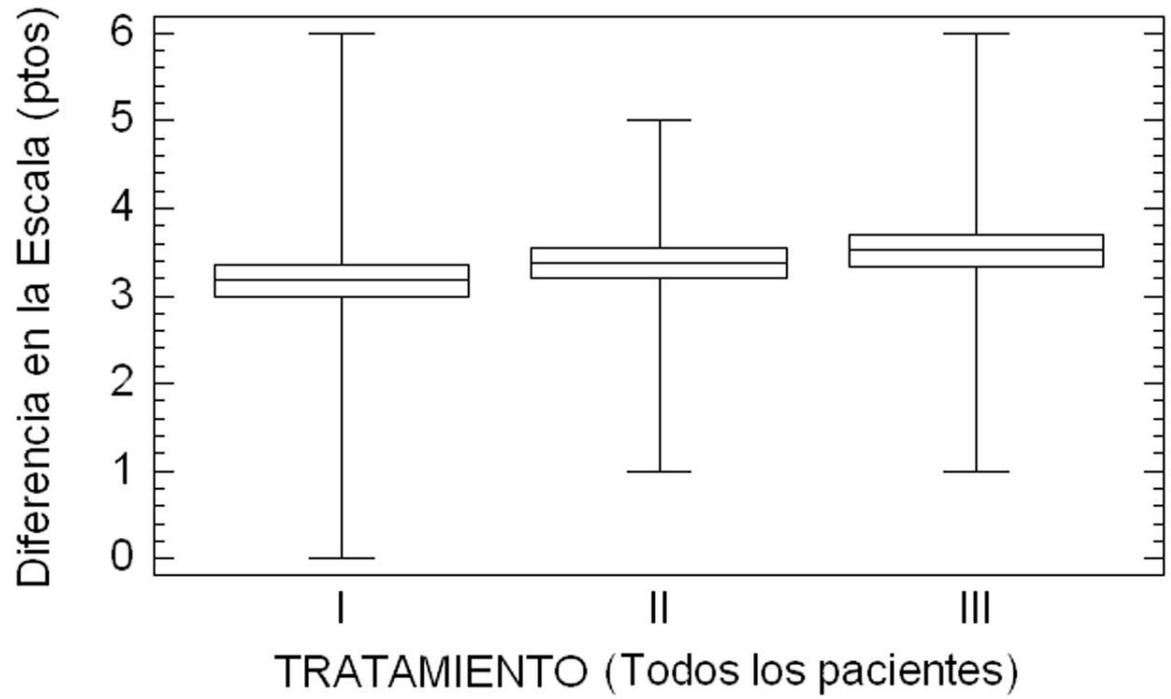


GRÁFICO N° 1. Valores promedios de las variaciones de la Escala de Severidad de Asma en el tratamiento con corticoides inhalados.

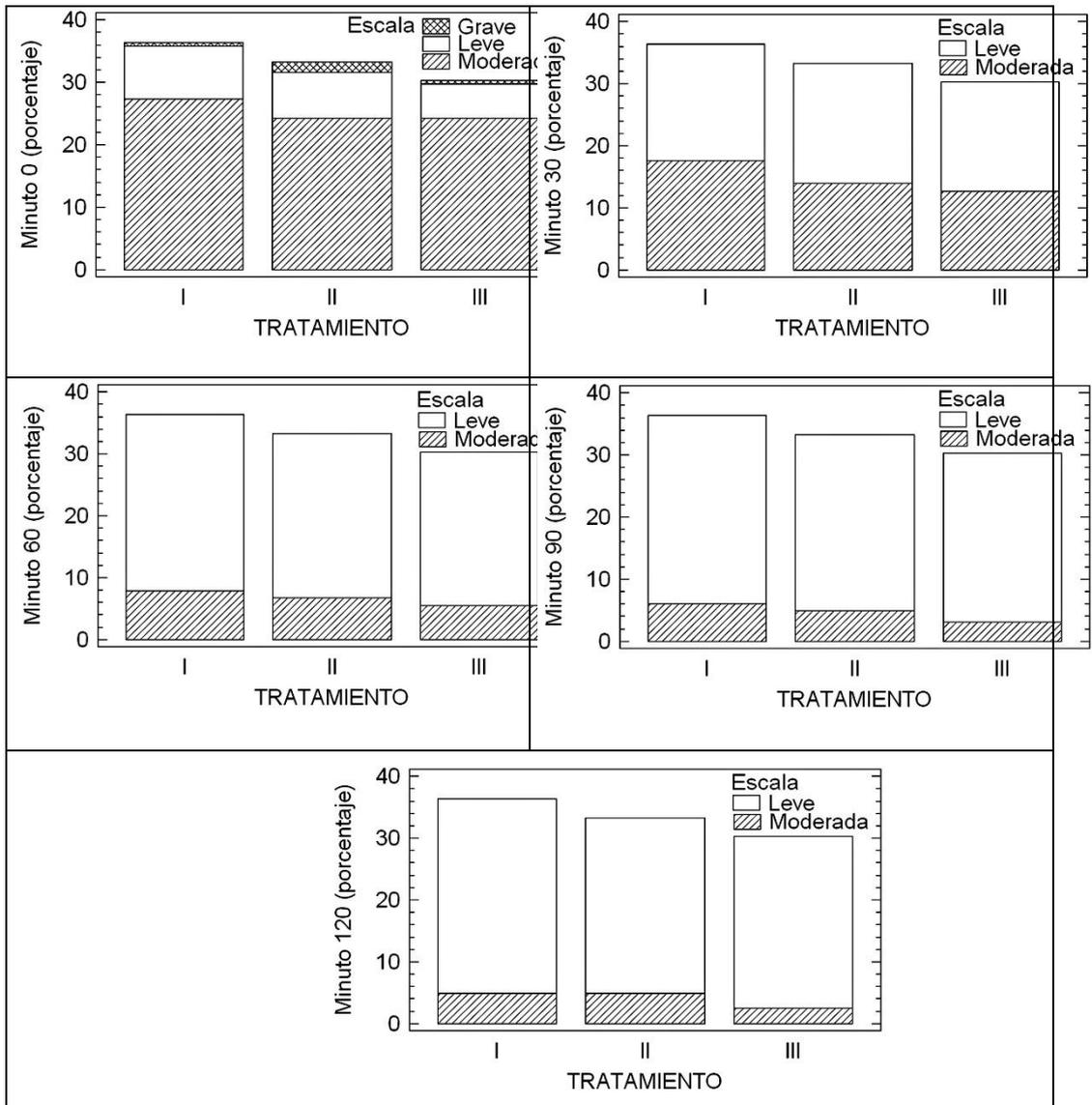


GRÁFICO N° 2. Frecuencia temporal de la severidad en relación al grupo de tratamiento con corticoides inhalados.

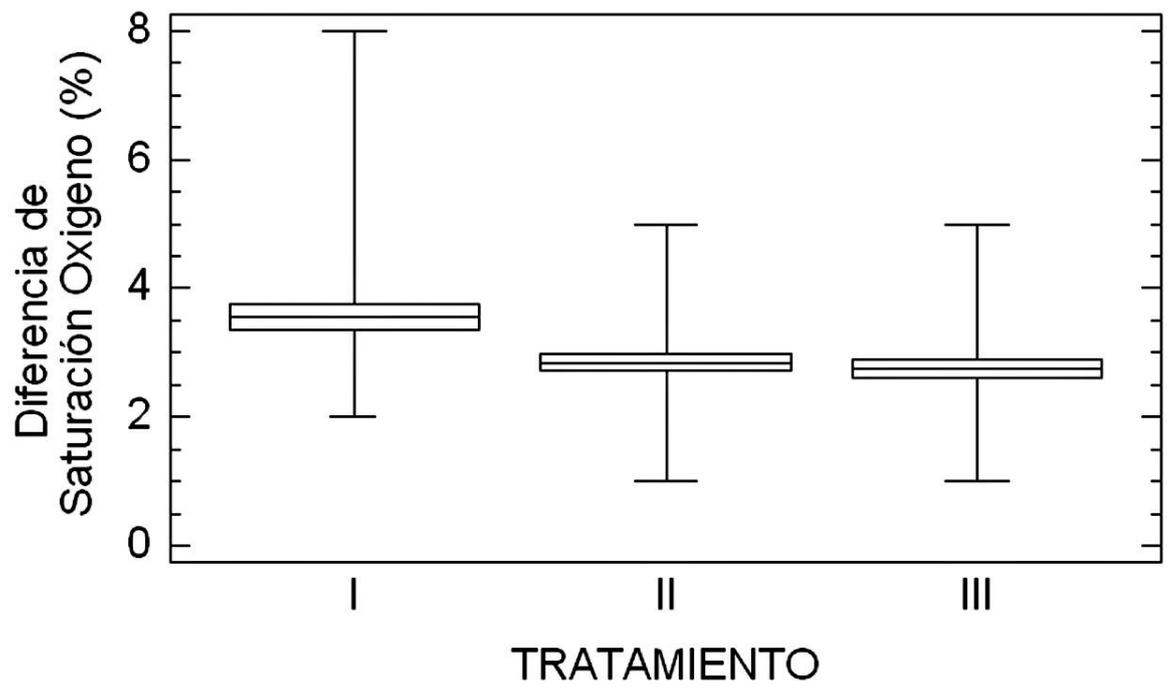


GRÁFICO N° 3. Valores promedio de la diferencia de saturación de oxígeno en los grupos de tratamiento.

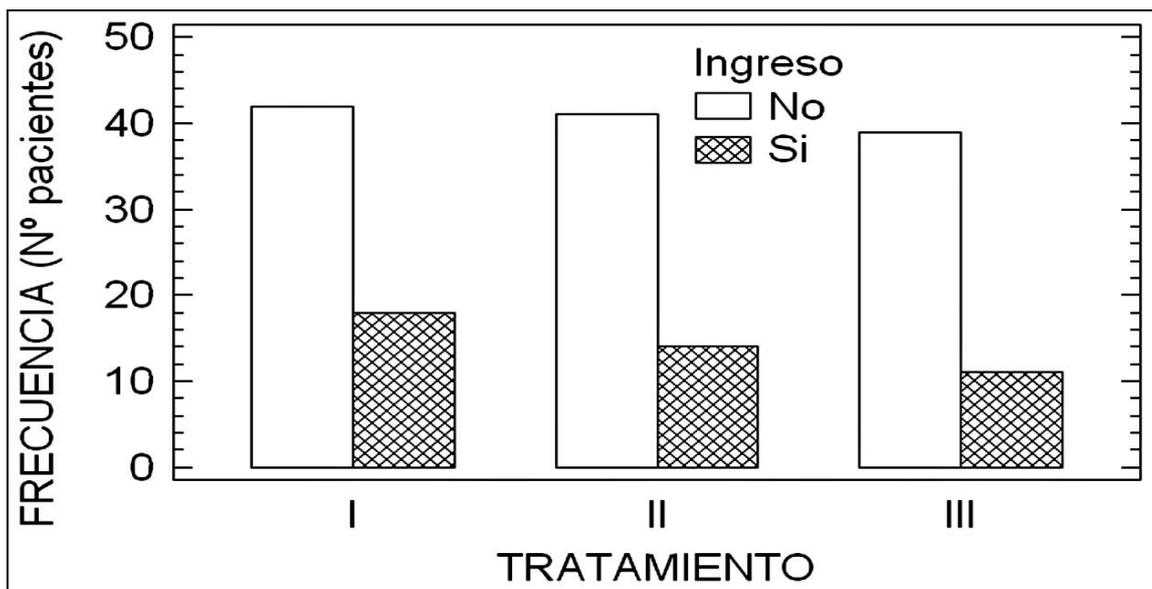


GRÁFICO N° 4. Riesgo de hospitalización y su relación con la estrategia seleccionada inicialmente en la crisis de asma.

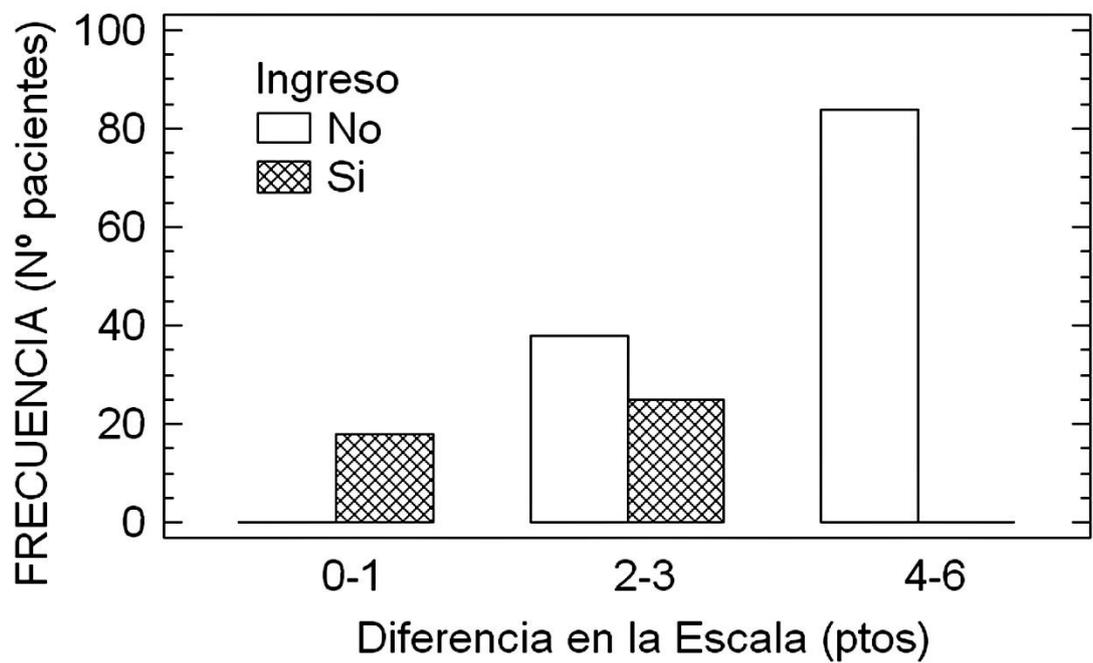


GRÁFICO N° 5. Riesgo de hospitalización y su relación con las variaciones finales de la Escala de Severidad de Asma.

DISCUSIÓN

La exacerbación del asma es una de las condiciones más vistas en las salas de emergencias pediátricas. El III Reporte del Panel de Expertos así como las guías GINA recomiendan que los esteroides sistémicos deben ser usados muy precozmente en las emergencias junto con tres nebulizaciones de salbutamol y oxígeno húmedo, si la respuesta es incompleta el broncodilatador debería continuarse por las siguientes 4 horas (6,7).

Tanto en niños como en adultos con asma aguda moderada o severa la administración de los esteroides sistémicos en las salas de emergencias se ha asociado hasta con un 60 % de reducción de las tasas de admisiones (8-11).

Aproximadamente entre el 10 al 20 % de los pacientes que se presentan a las salas de emergencias son hospitalizados y esta frecuencia varía dependiendo de factores como la severidad de la enfermedad y el tratamiento recibido. Los principales objetivos del tratamiento son el reconocimiento rápido y la rápida reversión de la obstrucción del flujo aéreo para evitar readmisiones y episodios futuros (10, 11)

Mientras que los esteroides inhalados han sido utilizados como medicamentos de primera línea en el control de la enfermedad, tanto en adultos como en niños, la eficacia y la significancia clínica de su uso durante la exacerbación no ha sido establecido y las conclusiones han sido mixtas. (12, 13, 14).

Comparados con los esteroides sistémicos, los inhalados han mostrado ser seguros y efectivos y se ha sugerido que la budesonida nebulizada durante un evento agudo, posee un inicio de acción y efecto muchos más rápido que el esteroide sistémico y que ésta pudiera tener un efecto aditivo en la disminución de la tasa de hospitalizaciones cuando se usa junto al esteroide sistémico. Estudios no aleatorizados han mostrado un beneficio agudo (15-21).

El método de preferencia para administrar medicamentos en las salas de emergencias es sin dudas las nebulizaciones, una de las razones básicas para su mayor uso pudiera ser la necesidad de poca o casi nula coordinación por parte del

paciente con respecto a otros métodos de suministrar medicamentos por vía inhalada (22)

Los esteroides sistémicos comparten los mismos mecanismos de acción que los esteroides inhalados, los cuales tendrían su pico máximo de acción a las tres horas de haber sido administrados; pero a estos últimos (los inhalados) se les atribuye una propiedad adicional no genómica y que actuarían a los pocos minutos de haber sido administrados, esta respuesta está condicionada por la inhibición de la recaptura de la norepinefrina en la hendidura sináptica y por lo tanto se origina vasoconstricción con disminución del flujo sanguíneo epitelial y a su vez mejoría del edema. Este efecto se ha demostrado que es dosis dependiente y transitorio (23).

Méndez y col., evaluaron precisamente esta respuesta vasoconstrictora en pacientes asmáticos comparándolas con voluntarios sanos, usando tres esteroides inhalados (budesonida, fluticasona y beclometasona), demostraron que el mayor poder de disminución del flujo sanguíneo epitelial estuvo en los que habían recibido la budesonida (24).

Para la budesonida específicamente, se ha determinado que la mejoría de la función pulmonar puede hacerse evidente tan precozmente como entre primera y cuarta hora de haber sido inhalada, tanto en pacientes con asma estable como en asma aguda y que esto puede ser acompañado de disminución de los marcadores inflamatorios entre la cuarta y sexta hora (25, 26, 27).

Se seleccionó las 2 horas como punto de finalización del estudio tal como lo sugerido por Upham y col., basado en los aspectos farmacocinéticos de los esteroides donde se ha estimado que el pico de budesonida inhalada se alcanza a los 20 minutos luego de nebulizar 1mg y que su vida media es de 2,3 horas (14, 28)

Este estudio de características igualmente aleatoria, difiere de la mayoría de los estudiados realizados en varios aspectos, primero se trata de estudio abierto (no ciego, no doble ciego), segundo, en su diseño no se contempló el uso de placebo por lo que se considera como un estudio de vida real y tercero al incorporar un

tercer grupo de tratamiento brindó la posibilidad de reconocer efectivamente si adicionar esteroide inhalado al tratamiento estándar tenía algún beneficio.

Es un hecho reconocido que la respuesta inicial al tratamiento aplicado en la sala de emergencia es el mejor predictor de la necesidad de hospitalización que la severidad inicial de presentación de la exacerbación de allí que las escalas de severidad sean una herramienta útil de evaluación dinámica que permiten reconocer lo efectiva de una estrategia terapéutica. (29-32).

Este estudio no fue capaz de demostrar ninguna diferencia en la escala de severidad relacionada con el uso del esteroide inhalado, bien sea junto al β -2 agonista inhalado ni adicionado al esteroide sistémico de forma general, se consideró que las tres estrategias fueron igualmente efectivas.

En el estudio Devidayal y col., compararon nebulizar budesonida 800 μ g versus prednisolona oral a 2mg/kg como terapia adicionada al salbutamol en niños de 2-12 años y encontraron que ambos tratamientos fueron capaces de mejorar la función pulmonar así como la escala de severidad, llamando la atención que el mayor efecto se consiguió con la budesonida nebulizada extendiendo su mejor efecto a la disminución de las admisiones (33).

Los resultados de Volovitz y col., en otro estudio con similar estructura de investigación, los pacientes recibieron dosis única de prednisolona (2mg/kg) o 1600 μ g de budesonida por turbuhaler, durante las 4 horas de tratamiento no encontraron diferencias estadísticas en la función pulmonar ni en la escala de síntomas sugiriendo nuevamente que las altas dosis de esteroides inhalados tiene efectos similares a los esteroides sistémicos, el seguimiento de la función adrenal de estos niños mostró mayor impacto con el uso sistémico que con el inhalado por lo que también sugiere que poseen un perfil de seguridad mayor (13).

En otro estudio realizado por Nuhoglu y col, bajo el mismo concepto de comparar los esteroides inhalados con los sistémicos, adiciona budesonida a los esteroides sistémicos en los niños usando salbutamol, demostrando que los que habían recibido la combinación de los inhalados con los sistémicos fueron los de mejores resultados para la función pulmonar pero no para el score de síntomas (34).

Los resultados de este estudio están en concordancia con las publicaciones señaladas anteriormente donde al igual que esos, no pudimos demostrar ninguna diferencia con respecto a la modificación de la escala de severidad para ninguno de los tres grupos de tratamiento evaluados a las 2 horas de estadía en la sala de emergencias.

A pesar de no tener significancia estadística se observó un impacto clínico en el análisis de las subpoblaciones, en el cual durante la primera hora los pacientes asignados a la estrategia de combinar los esteroides sistémicos más los inhalados, su escala de severidad fue modificada hasta que muchos alcanzaron 0 puntos, tanto para los pocos pacientes graves como para los muchos con crisis moderadas y leves.

De igual forma que otras publicaciones, como la de Upham et al, los tres grupos de tratamiento mostraron una reducción de la escala de severidad en todos los tiempos de evaluación, lo cual puede efectivamente sugerir el efecto inmediato de los esteroides inhalados, en los mismos no existieron diferencias significativas en ningún punto de la evaluación (14).

Los cambios observados en la saturación de oxígeno fueron evidentes en todos los grupos de tratamiento, la corrección de la saturación se logró en el 82 % de los casos, pero estos cambios fueron muchos más evidentes en el grupo de niños que recibieron metilprednisolona adicionada al β -2 agonista (terapia estándar).

Milani y col., en un estudio de 49 niños asmáticos que presentaron una exacerbación moderada, se comparó prednisona por vía oral versus budesonida inhalada, observándose que el único parámetro que significativamente experimentó variación fue la saturación de oxígeno siendo esta mayor en el grupo que recibió prednisona (35).

Esta investigación es contraria a lo reportado en la mayoría de los estudios y cónsona con este resultado. Este efecto se puede atribuir a la falta de estandarización de los estudios donde se han utilizado distintos esteroides tanto inhalados como sistémicos y debido a las dosis empleadas. Otro factor atribuible a esta diferencia, es que estamos midiendo dos fenómenos distintos en el paciente

asmático, los signos y síntomas con el funcionalismo pulmonar (Sat.O₂) ya que ha sido demostrada la pobre correlación existente entre los valores del VEF₁ y los cambios de la gasometría arterial (36).

Dos meta análisis recientes, estudiaron exclusivamente el uso de esteroides inhalados en niños con asma aguda concluyendo de la misma manera. El primero señala que no existen evidencias que hagan diferentes los esteroides sistémicos en comparación a los inhalados en términos de tasas de hospitalizaciones, visitas no programadas o necesidad de cursos adicionales de esteroides sistémicos durante una exacerbación asmática. El segundo señala que el uso de esteroides inhalados en niños con asma aguda mostró tasas similares de hospitalización cuando se compararon con los esteroides sistémicos (37, 38).

Probablemente sea la tasa de hospitalización uno de los resultados primarios medidos de forma uniforme en la mayoría de los estudios, no encontrándose diferencias significativas entre el uso de esteroides sistémicos versus los inhalados, pudiendo esta ir desde 0 % hasta 60 % en algunas publicaciones (12, 13, 35, 39-42).

Alangari et al, concluyeron en su estudio que la adición de nebulización con budesonida no disminuyó la tasa de hospitalización en general, sólo observaron disminución significativa en los niños con asma grave (39).

Schuh y col., en niños con asma aguda aleatorizaron dos grupos con exacerbaciones de moderadas a severas, los cuales recibieron prednisona oral (2mg/kg) o 2000 µg de propionato de fluticasona por vía de dispositivo de dosis medida con espaciador y encontraron mejoría de la función pulmonar y menos tasas de admisiones a las 4 horas de estudio en aquellos niños que habían recibido el esteroide por vía sistémica adicionado al broncodilatador sugiriendo que estos eran mucho más efectivos (43).

Volovitz en una revisión sistemática incluye 5 estudios donde evalúan el efecto sobre la tasa de hospitalización en 191 niños tratados con esteroides inhalados contra 180 que recibieron placebo, encontrando que los niños que recibieron el esteroide inhalado tuvieron menos probabilidad de ser hospitalizados ([OR] 0.30;

intervalo de confianza 95 % [CI] 0.16–0.57) y los pacientes que recibieron de forma concomitante el esteroide sistémico mostraron efecto similar pero no significativo en la reducción de las admisiones (OR 0.45; 95 % CI: 0.18 – 1.12) (44).

Upham y col., en su estudio sobre 180 pacientes pediátricos, evaluó la relación existente entre los cambios de la escala de severidad a las 2 horas de tratamiento y el riesgo de hospitalización al comparar budesonida inhalada versus placebo, encontraron que no hubo diferencias en las variaciones de la escala de severidad y el riesgo siguiente de hospitalización (14).

Starobin y col., en un estudio realizado en pacientes adultos compara así como en este estudio un tercer grupo que recibe la estrategia de combinar los esteroides inhalados a los sistémicos. La muestra total consistió en 73 pacientes, 24 fueron asignados al esteroide inhalado, 23 al esteroide sistémico y 26 recibieron la combinación, todos recibieron salbutamol inhalado. Con respecto a las tasa de hospitalización los que recibieron esteroides inhalados solo o combinados tuvieron menos ingresos a las salas de hospitalización ($p=0,05$) (45).

Otro estudio igualmente en adultos, en 30 pacientes, igualmente incorporan un tercer grupo, los del grupo I recibieron budesonida nebulizada, los del II solo el esteroide sistémico y el III al esteroide sistémico se le adicionó budesonida nebulizada, no evaluó la tasa de admisiones siendo su resultado primario los cambios en la función pulmonar y la escala de severidad pero su conclusión es que el uso de la budesonida nebulizada adicionada o al esteroide sistémico es una alternativa a considerar en los paciente con exacerbaciones agudas bien sean moderadas o severas (46).

Bottaro, plantea la discusión entre relevancia clínica y significación estadística, sugiriendo que es el tamaño del efecto, no el tamaño de la significación lo que es relevante para la práctica (47). Esa pudiera ser la situación de este estudio donde la p resultó no significativa estadísticamente, en ese sentido el análisis *post-hoc* de estudio sugiere que el uso precoz desde la primera nebulización combinado al esteroide sistémico posee un impacto clínico que los hace considerar su uso, como se pudo demostrar por los análisis de RR; RRR y RAR. El NNT de 13 coloca a

este estudio en esa posibilidad. Alangari et al, concluyeron que el grupo que recibió budesonida inhalada obtuvo una tasa significativamente menor de admisión y disminución de la puntuación en la escala. En este caso 7 pacientes necesitarían ser tratados con budesonida para evitar una admisión en comparación con placebo. Asimismo Rowe et al, en su estudio ubicó este número en 9, es decir 9 pacientes necesitaron recibir la budesonida inhalada para prevenir una recaída (39,48).

De los pocos estudios pediátricos que incorporan el tercer grupo de tratamiento (la adición de esteroides inhalados a la terapia estándar) se puede citar el de Akhtaruzzaman y col., donde evaluaron 65 pacientes, con exacerbaciones moderadas a severas, señalando que el efecto inmediato positivo de la budesonida nebulizada añadida al tratamiento estándar de las exacerbaciones de asma es un hallazgo alentador para las posteriores investigaciones de su uso rutinario en el tratamiento de las exacerbaciones del asma en los niños (49).

Razi et al, adicionaron budesonida o placebo al tratamiento estándar, encontrando que los que habían recibido la combinación fueron niños con menores estadías hospitalarias y los costos de atención se redujeron de forma significativa (50).

Un elemento que adicionó este estudio, no considerado en los anteriores trabajos, fue la evaluación de la estadía hospitalaria, al hacer un análisis de subgrupo los pacientes que recibieron la combinación de esteroides sistémicos más inhalados, tuvieron estadías mucho más cortas, siendo la mayor parte de ellos egresados dentro de las primeras 48 horas.

De este estudio se destacaron dos datos de gran impacto clínico el primero es la posibilidad de disminuir la tasa de hospitalización y el segundo de acortar la estadía de la misma cuando se combinan esteroides sistémicos con inhalados.

CONCLUSIÓN

El estudio demostró que el esteroide inhalado adicionado a la terapia estándar en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de asma, mostró una tendencia clínica en la disminución de las tasas de admisiones así como en el acortamiento de la estadía hospitalaria.

REFERENCIAS

- 1) Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59: 469-478.
- 2) Rodrigo G, Rodrigo C, Hall J. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004; 125: 1081-1102.
- 3) Weiss K, Sullivan S, Lyttle C. Trends in the cost of illness for asthma in the United States, 1985-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3):493-499.
- 4) Roy S, Milgron H. Management of the acute exacerbation of asthma. *J Asthma* 2003; 40: 593-604.
- 5) Urso D. Treatment for acute asthma in the Emergency Department: practical aspects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14(3):209-214.
- 6) Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:S94-S138.
- 7) Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Disponible en URL: [http:// www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) visitada el 28 de Agosto 2016.
- 8) Rowe B, Spooner C, Ducharme F, Bretzlaff J, Bota G. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1):CD002178.
- 9) Fiel S, Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. *J Asthma* 2006;43(5):321-331.

- 10) Powell. R Acute severe asthma *Journal of Paediatrics and Child Health* 2016; 52:187–191.
- 11) Rowe B, Edmonds M, Spooner C, Diner B, Camargo C. Corticosteroid therapy for acute asthma. *Respir Med* 2004; 98(4):275-284.
- 12) Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N. Engl. J. Med* 2000; 343 (10): 689–694.
- 13) Volovitz B, Bentur I, Finkelstein Y. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: a controlled comparative study with oral prednisolone. *J. Allergy Clin. Immunol* 1998;102:605–09.
- 14) Upham B, Mollen C, Scarfone R, Seiden J, Chew A, Zorc J. Nebulized budesonide added to standard pediatric emergency department treatment of acute asthma: a randomized, double-blind trial. *Acad. Emerg. Med.* 2011;18(7):665–673.
- 15) Vathenen A, Knox A, Wisniewski A, Tattersfield A. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143 (6): 1317-1321.
- 16) Nuhoglu Y, Bahceciler N, Barlan I, Müjdat M. The effectiveness of high-dose inhaled budesonide therapy in the treatment of acute asthma exacerbations in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 86 (3): 318-322.

- 17) Engel T, Dirksen A, Heinig J, Nielsen N, Weeke B, Johansson S. Single-dose inhaled budesonide in subjects with chronic asthma. *Allergy* 1991, 46 (7): 547-553.
- 18) Van Essen-Zandvliet E, Hop W, De Jong H, Ferwerda A, Kerrebijn K. Minor acute effect of an inhaled corticosteroid(budesonide) on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in children with asthma. *Eur Respir J* 1993, 6 (3): 383-386.
- 19) Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993, 68 (1): 85-87.
- 20) Johansson S, Andersson K, Brattsand R, Gruvstad E, Hedner P. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982;122:74-82.
- 21) Edmonds M, Camargo C, Pollack C, Rowe B. The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40 (2): 145-15.
- 22) Cates C, Bestall J, Adams N. Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001491.
- 23) Horvath G, Vasas A, Wanner A. Inhaled corticosteroids reduce asthma-associated airway hyperperfusion through genomic and nongenomic mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20:157–162.

- 24) Mendes E., Cadet L, Arana J, Wanner A. Acute effect of an inhaled glucocorticosteroid on albuterol-induced bronchodilation in patients with moderately severe asthma. *Chest* 2015; 147(4): 1037 – 1042.
- 25) Volovitz B, Nussinovitch M, Finkelstein Y, Harel L, Varsano I. Effectiveness of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma exacerbations in children at home. *Clin Pediatr* 2001; 40:79–86.
- 26) Rodrigo G. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest*. 2006; 130 (5):1301–1311.
- 27) Vathenen A, Knox A, Wisniewski A, Tattersfield A. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143 (6): 1317–1321.
- 28) Agertoft L, Andersen A, Weibull E, Pedersen S. Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. *Arch Dis Child*. 1999; 80:241 – 247.
- 29) Takeshi K, Kenichi T, Atsushi I, Eiji M, Yutaka U, Toshio K. Usefulness of modified Pulmonary Index Score (mPIS) as a quantitative tool for the evaluation of severe acute exacerbation in asthmatic children *Allergy International* 2015; 64: 139 - 144.
- 30) Carroll C, Sekaran A, Lerer T, Schramm C. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(3):355- 359.

- 31) Ducharme FM, Chalut D, Plotnick L, Savdie C, Kudirka D, Zhang X, The Pediatric Respiratory Assessment Measure: a valid clinical score for assessing acute asthma severity from toddlers to teenagers. *J Pediatr* 2008; 152:476-480.
- 32) Buyuktiryaki A, Civelek E, Can D, Orhan F, Aydogan M, Reisli I, Predicting hospitalization in children with acute asthma. *J Emerg Med* 2013; 44:919-927.
- 33) Devidayal S, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr.* 1999; 88 (8):835 – 840.
- 34) Nuhoglu Y, Atas E, Nuhoglu C, Iscan M, Ozcay S. Acute effect of nebulized budesonide in asthmatic children. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol* 2005; 15: 197–200.
- 35) Milani G, Rosário N, Riedi C, Figueiredo B. Nebulized budesonide to treat acute asthma in children. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80(2):106-112.
- 36) McFadden E, Kiser R, DeGroot W. Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 1973 Feb 1; 288(5): 221-225.
- 37) Beckhaus A, Riutort M, Castro-Rodriguez JA, Inhaled Versus Systemic Corticosteroids for Acute Asthma in Children. A Systematic Review *Pediatric Pulmonology* 2014; 49: 326 – 334.
- 38) Su X, Yu N, Kong L, Kang J. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: A meta-analysis *Annals of Medicine* 2014; 46: 24–30.

- 39) Alangari A, Malhis N, Mubasher M, Al-Ghamedi N, PharmD, Al-Tannir M, et al. Budesonide nebulization added to systemic prednisolone in the treatment of acute asthma in children. *CHEST* 2014; 145 (4): 772 – 778.
- 40) Scarfone R, Loiselle J, Wiley J, Decker J, Henretig F, Joffe M. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. *Ann Emerg Med* 1995; 26 (4): 480–486.
- 41) Manjra A, Price J, Lenney W, Hughes S, Barnacle H. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Respir Med* 2000; 94(12): 1206–1214.
- 42) Nakanishi A, Klasner A, Rubin B. A randomized controlled trial of inhaled flunisolide in the management of acute asthma in children. *Chest* 2003; 124(3):790–794.
- 43) Schuh S, Dick P, Stephens D, Hartley M, Khaikin S, Rodrigues L, et al. High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma. *Pediatrics* 2006; 118 (2):644–650.
- 44) Volovitz B. Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: A review of the evidence. *Respir Med* 2007; 101(4): 685–695.
- 45) Starobin D, Bolotinsky L, Or J, Fink G, Shtoege Z. Efficacy of Nebulized Fluticasone Propionate in Adult Patients Admitted to the Emergency Department due to Bronchial Asthma Attack. *Isr Med Assoc J* 2008;10(8-9):568–571.

- 46) Ediger D, Coşkun F, Kunt E, Gürdal E, Karadag M, Ege E, et al. Clinical effectiveness of nebulised budesonide in the treatment of acute asthma attacks. *Tüberk Toraks* 2006; 54(2):128-136.
- 47) Bottaro F. Claves para la interpretación de conceptos estadísticos en estudios de investigación. *Hematología* 2013; 71(3): 299-305.
- 48) Rowe B, Bota G, Fabris L, Therrien S, Milner R, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281(22):2119-2126.
- 49) Akhtaruzzaman M, Ahmed S, Hoque M, Choudhury A, Hossain M, Islam M, et al. Effects of nebulized budesonide as an adjunct to standard treatment of asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mymensingh Med J.* 2014; 23(3):418-425.
- 50) Razi C, Akelma K, Harmanci K, Kocak M, Kuras C. The Addition of Inhaled Budesonide to Standard Therapy Shortens the Length of Stay in Hospital for Asthmatic Preschool Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015; 166(4):297-303.

ANEXOS

Universidad de Oriente

Núcleo de Sucre

Postgrado en Puericultura y Pediatría

Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio Alcalá"

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ CI _____, En representación de _____ de _____ años de edad. Siendo mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito e inconvenientes relacionados con el estudio que se me indicó, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla, por parte de los encargados de esta tesis, de todos los aspectos relacionados a ella.
2. Tener conocimiento claro de que el objetivo antes señalado es, corticoides inhalados en el tratamiento de la crisis de asma aguda en niños mayores de 2 años. HUAPA mayo 2015 mayo 2016.
3. Conocer bien el protocolo experimental expuesto por el investigador de la tesis, sus beneficios y riesgos.
4. Que la información médica obtenida será utilizada para los fines perseguidos por esta tesis.
5. Que el investigador que realiza esta investigación Dra. Linair Prada coordinada por el Dr. Elías Kassisse me ha garantizado confiabilidad.
6. Que cualquier pregunta o duda que tenga de este estudio, me será respondida oportunamente por parte del equipo de personas antes mencionado.
7. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido, ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico, mediante la participación de mi representado o por los hallazgos que resulten del estudio.

Cumaná ___ de _____ de _____.

Firma del Representante

Firma del Testigo

Anexo 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Representante: _____

Antecedentes familiares de asma: si _____ no _____

Seguimiento de la enfermedad: _____

Médico general: _____ Pediatra: _____ Neumólogo: _____

Tabla 7. <i>Pulmonary score (PS)</i> para valoración de la crisis de asma				
Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de músculo ECM
	<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	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).

Gravedad	PS	PEF*	Sat O ₂
Leve	0-3	>80%	>94
Moderada	4-6	60-80%	91-94
Grave	7-9	<60%	<91

*Tras la administración de una dosis de broncodilatador.

En caso de discordancia entre PS, PEF y Sat O₂, se clasificará con el de mayor gravedad.

Puntuación: 0' ____ 15' ____ 30' ____ 45' ____ 60' ____

75' ____ 90' ____ 105' ____ 120' ____

Fr1 ____ Fr2 ____ Músculos Acc 1 ____ Músculos Acc

2 ____

Sibilancias 1 ____ Sibilancias 2 ____ SatO₂ 1 ____ SatO₂ 2 ____

Tratamiento recibido:

B2 agonista de acción corta + esteroide sistémico: _____

B2 agonista de acción corta + esteroide inhalado: _____

B2 agonista de acción corta + esteroide sistémico + esteroide inhalado: _____

Ingreso del paciente: Si _____ No _____ Duración: _____

HOJAS DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

Título	Corticoides inhalados en el tratamiento de la crisis de asma aguda en niños mayores de 2 años. huapa mayo 2015 - mayo 2016.
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Dra. Linair Prada	CVLAC	15743723
	e-mail	leps35@hotmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

asma aguda, corticosteroide inhalado, budesonida, corticosteroide sistémico.
--

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
H.U.A.P.A	PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Resumen (abstract):

Introducción: La terapia primaria en la crisis de asma aguda, incluye administración oxígeno en los casos requeridos, uso de β_2 agonistas por vía inhalada y la administración de esteroides sistémicos bien sea por vía oral o parenteral. Las ventajas que se citan sobre el uso de los esteroides inhalados serían, su rápido inicio de acción y su buen perfil de seguridad en contraposición a los esteroides sistémicos. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de los corticoides inhalados en el tratamiento de la crisis de asma aguda en niños mayores de 2 años. **Materiales y método:** Se realizó estudio prospectivo, transversal tipo experimental, aleatorizado, abierto, de eficacia clínica; la selección al azar, se realizó por medio de una tabla de números aleatorios, distribuido en tres grupos el I recibió terapia estándar, II la sustitución del esteroide sistémico por el inhalado y el III combinó a la terapia estándar el esteroide inhalado. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 165 pacientes, se observó significancia estadística ($p < 0,0004$) en la corrección de la saturación de oxígeno en el grupo que recibió terapia estándar. Los pacientes que recibieron esteroides inhalados adicionados a la terapia estándar, tuvieron 73% de posibilidades de no ser hospitalizados (73 % RR, 27% RRR y 8% de RRA). **Conclusión:** El esteroide inhalado adicionado a la terapia estándar, muestra una tendencia clínica en la disminución de las tasas de admisiones así como en el acortamiento de la estadía hospitalaria.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Dr. Elías Kassis	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input checked="" type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input checked="" type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>
	CVLAC	11440203
	e-mail	ekassis@gmail.com
	e-mail	
Dra Lourden Rodríguez	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input checked="" type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
Dr Saúl Díaz	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input checked="" type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año Mes Día

2016	10	03
------	----	----

Lenguaje: **SPA** _____

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
P.G-pradal.doc	Aplication/word

Alcance:

Espacial: _____ **(Opcional)**

Temporal: _____ **(Opcional)**

Título o Grado asociado con el trabajo: Especialista en Puericultura y Pediatría

Nivel Asociado con el Trabajo: Especialista

Área de Estudio: Puericultura y Pediatría

Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado: Universidad de Oriente

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Letido el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

RECIBIDO POR *[Firma]*
FECHA 05/08/09 HORA 5:20

Cordialmente,
[Firma]
JUAN A. BOLANOS CUNPEL
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/maruja

Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 6/6

Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009): “Los trabajos de grados son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y solo podrá ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Concejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Concejo Universitario, para su autorización”.



AUTOR



TUTOR