

Club de revistas

Hardenson Rodríguez González
Residente de Pediatría

Olga Morales
Ped Neumóloga



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

1 8 0 3

Prednisolone Versus Dexamethasone for Croup: a Randomized Controlled Trial

Colin M. Parker, MBChB, DCH, MRCPCH, FACEM,^{a,b} Matthew N. Cooper, BCA, BSc, PhD^c

Esteroides en croup

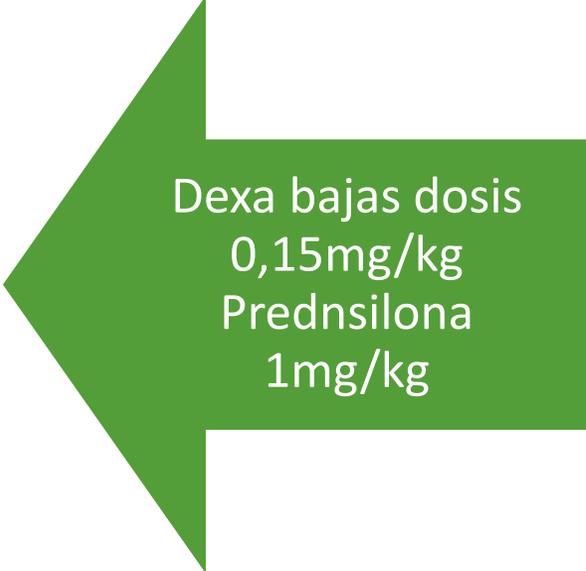
- Eficaces y seguros en tto en urgencias
- Evidencia en disminución de: tasa de ingreso al hospital, estancia hospitalaria, reingresos, intubación endotraqueal e ingreso a la UCIP
- Múltiples rutas de administración*
- Dexa 0,6mg/kg IM → segura y eficaz
- Estudios
 - Dexa → 0,15 – 0,3 mg/kg misma efectividad
 - Prednisolona 1mg/kg controversial

MÉTODO - Diseño

Estudio: Prospectivo, doble ciego, aleatorizado controlado de no inferioridad



Gold estándar:
Dexa 0,6mg/kg



Dexa bajas dosis
0,15mg/kg
Prednisona
1mg/kg

- 2 hospitales urbanos:
 - Princess Margaret Hospital for Children (3er nivel)
 - Joondalup Health Campus (hospital de distrito urbano).
- Aprobado por el comité de ética de investigación hospitalaria



MÉTODO - Participantes

- Muestra tomada por conveniencia → niños en servicio de urgencias con crup durante marzo de 2009 a julio de 2012
- Diagnóstico clínico de crup (laringotraqueitis) → HC y examen físico
 - Voz ronca o tos y estridor (con o sin aumento del trabajo respiratorio)

Inclusión: >6 meses, contactables por teléfono y cuidadores de habla inglesa. Peso máximo de 20 kg (limitar la dosis máxima a 12 mg - adultos).



MÉTODO - Participantes

Exclusión: alergia conocida a prednisolona o dexametasona, enfermedad o tratamiento inmunosupresor, terapia con esteroides o inscripción en el mismo estudio en los últimos 14 días, alta sospecha clínica de un diagnóstico alternativo, con indicaciones específicas para incluir traqueitis bacteriana, cuerpo extraño inhalado, absceso retrofaríngeo, epiglotitis, angioedema, anillo vascular y estenosis subglótica.

*Consentimiento informado ✓



MÉTODO - Intervenciones

- Aleatorización: www.randomization.com
- 3 grupos:
 1. Dexametasona 0.6 mg/kg
 2. Baja dosis de dexametasona 0.15 mg/kg
 3. Prednisolona 1 mg/kg
- Farmacéutico de ensayos clínicos: preparación, asignación y etiquetado de medicamentos



MÉTODO - Intervenciones

- No agentes de enmascaramiento (se conservó palatabilidad)
- Las dosis individuales de la medicación se empacaron de manera idéntica
- La enfermera administró una dosis de 0.3 ml/kg después de la inscripción y la puntuación de gravedad inicial
- Tanto el personal (que administra y evalúa los tratamientos) como los pacientes estaban cegados a la asignación del tratamiento.



MÉTODO - D

Primarios:

1) Westley Croup Score (WCS):
gravedad del crup (0-17 puntos)

- Base al ingreso, 1 h, 6h y 12 h p

2) Asistencia médica no programada
posteriores

- Llamada telefónica en 4 semanas
- Sino contesta se busca registro

Westley Croup Score

Clinical sign	Score
Level of consciousness	
Normal (including sleep)	0
Disoriented	5
Cyanosis	
None	0
With agitation	4
At rest	5
Stridor	
None	0
When agitated	1
At rest	2
Air entry	
Normal	0
Decreased	1
Markedly decreased	2

Retractions



MÉTODO - Desenlaces

Secundarios:

- Estancia hospitalaria total, estancia en el servicio de urgencias, vómitos, uso de adrenalina nebulizada, IOT, necesidad de dosis de esteroides adicionales y necesidad de ingreso en un hospital, unidad de emergencia de corta estancia o UCIP.



MÉTODO – Análisis estadístico

Diseñado para demostrar NO inferioridad en bajas dosis de dexta o prednisona vs dosis estándar en los desenlaces primarios

1. La no inferioridad se especificó como el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95% a 2 lados para la reducción de WCS no superior a 0,5.
2. Diferencia absoluta en la tasa de reingreso del 5%

RESULTADOS - Muestra

Enrollment

Eligible patients during study period ($N = 8707$)

Not assessed or excluded (including refusal) ($n = 7476$)

Randomly assigned ($n = 1231$)

Allocation

Allocated to dexamethasone at 0.6 mg/kg ($n = 410$)
»Received allocated intervention ($n = 410$)
»Did not receive allocated intervention ($n = 0$)

Allocated to low-dose dexamethasone at 0.15 mg/kg ($n = 410$)
»Received allocated intervention ($n = 410$)
»Did not receive allocated intervention ($n = 0$)

Allocated to prednisolone at 1 mg/kg ($n = 411$)
»Received allocated intervention ($n = 411$)
»Did not receive allocated intervention ($n = 0$)

Follow-up

Telephone follow-up ($n = 286$)
ED records follow-up ($n = 124$)
Discontinued intervention ($n = 0$)

Telephone follow-up ($n = 286$)
ED records follow-up ($n = 124$)
Discontinued intervention ($n = 0$)

Telephone follow-up ($n = 282$)
ED records follow-up ($n = 129$)
Discontinued intervention ($n = 0$)

RESULTADOS - Población

TABLE 1 Baseline Patient Characteristics, by Treatment Group

Variable	Dexamethasone (Standard Treatment)	Low-Dose Dexamethasone	Prednisolone
<i>n</i>	410	410	411
Demographic variables			
Age at presentation, mean (SD), mo	29.2 (17.3)	30.5 (16.3)	30.4 (16.2)
Female sex, <i>n</i> (%)	160 (39.0)	156 (38.0)	152 (37.0)
Wt, mean (SD), kg	13.8 (3.7)	14.1 (3.4)	14.0 (3.8)
Baseline characteristics			
WCS at enrollment, mean (SD)	1.4 (1.4)	1.5 (1.4)	1.5 (1.4)
WCS category at enrollment, <i>n</i> (%)			
0–1	226 (55.4)	216 (52.9)	224 (54.5)
2–3	157 (38.5)	165 (40.4)	160 (38.9)
4+	25 (6.1)	27 (6.6)	27 (6.6)

P value were calculated by using Student's *t* test for continuous outcomes and the χ^2 test for categorical outcomes.

RESULTADOS – Desenlaces primarios

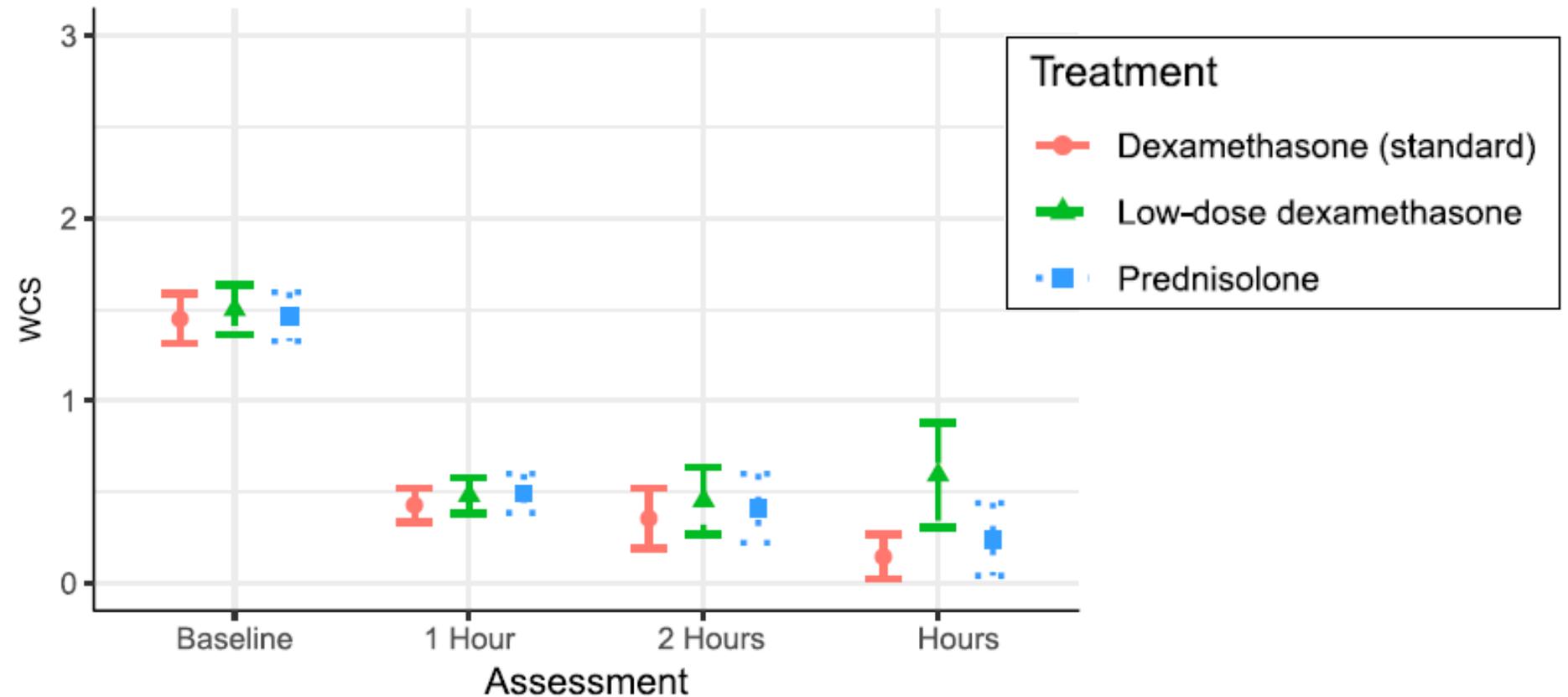


FIGURE 2

Westley Group Score by time and treatment group. Westley Group Score, mean and 95% confidence interval by assessment and treatment group; circle and solid line represents dexamethasone, triangle and dashed lined represents low-dose dexamethasone, and square and dotted line represents prednisolone.

RESULTADOS – Desenlaces primarios

TABLE 2 WCS and Re-attendance, by Treatment Group

Variable	Dexamethasone (Standard Treatment)	Low-Dose Dexamethasone	β Coefficient (95% CI)	<i>P</i>	Prednisolone	β Coefficient (95% CI)	<i>P</i>
WCS at 1 h	0.43 (0.92) (<i>n</i> = 362)	0.48 (0.95) (<i>n</i> = 362)	.03 (−0.09 to 0.15)	.62	0.49 (1.04) (<i>n</i> = 366)	.05 (−0.07 to 0.17)	.40
Change in WCS to 1 h	1.05 (1.25) (<i>n</i> = 362)	1.07 (1.25) (<i>n</i> = 362)	—	—	1.03 (1.17) (<i>n</i> = 366)	—	—
Re-attendance rate (GP and ED)	73 (17.8%)	80 (19.5%)	—	.59	89 (21.7%)	—	.19

Data are presented as mean (SD) or count (%), as appropriate. β coefficients (95% CI) represent the differences between the treatment groups and standard treatment (dexamethasone) in the WCS at the follow-up assessment and was calculated by using linear regression adjusted for age, baseline WCS, and study center. The *P* value for difference was calculated by using linear regression or the χ^2 test. —, not applicable.

RESULTADOS – Desenlaces secun

TABLE 3 Re-attendance, Secondary Outcomes, and Adverse Events, by Treatment Group

Variable	Dexamethasone (Standard Treatment)	Low-Dose Dexamethasone
Follow-up status		
Phone call	286 (69.8%)	286 (69.8%)
ED records	124 (30.2%)	124 (30.2%)
Re-attendance to medical care		
No further treatment sought	337	330
Attended GP	49	44
Re-attended ED	24	36
Secondary outcomes		
Nebulized epinephrine	9 (2.2%)	12 (3.0%)
Endotracheal intubation	0	0
Admission to intensive care	0	0
Additional steroid dose(s) ^a	32 (11.3%)	42 (15.1%)
Total length of stay, min	125	120
Length of stay >4 h	36 (8.8%)	29 (7.1%)
Adverse events		
Vomiting	16 (4.0%)	13 (3.3%)
Other	1	2

Data are presented as count (%), median, or count, as appropriate. *P* values were calculated by using the χ^2 test or, for total applicable.

^a The denominator was reduced because of missing data.

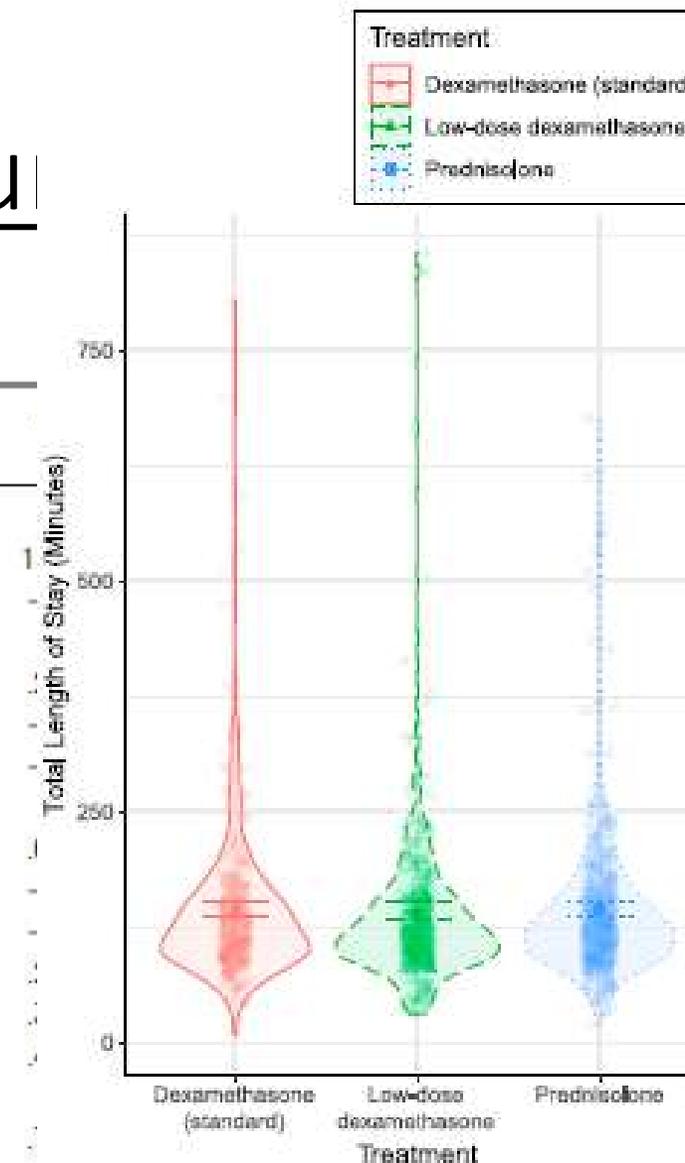


FIGURE 4 Length of stay by treatment group. Violin plot

TABLE 4 Additional Analysis and Consistency Analysis for Change in WCS, by Treatment Group

Variable	Dexamethasone (Standard Treatment)	Low-Dose Dexamethasone	β Coefficient or OR (95% CI)	<i>P</i>	Prednisolone	β Coefficient or OR (95% CI)	<i>P</i>
WCS at 2 h	0.36 (0.86) (<i>n</i> = 107)	0.45 (1.05) (<i>n</i> = 126)	.11 (−0.08 to 0.30)	.41	0.41 (0.95) (<i>n</i> = 100)	.04 (−0.17 to 0.24)	.72
Change in WCS to 2 h	0.86 (1.42) (<i>n</i> = 107)	0.75 (1.30) (<i>n</i> = 126)	—	—	0.89 (1.27) (<i>n</i> = 100)	—	—
WCS at 3 h	0.15 (0.47) (<i>n</i> = 62)	0.59 (1.10) (<i>n</i> = 59)	.23 (0.01 to 0.45)	.04	0.24 (0.87) (<i>n</i> = 75)	.04 (−0.17 to 0.24)	.73
Change in WCS to 3 h	0.48 (1.07) (<i>n</i> = 62)	0.63 (1.26) (<i>n</i> = 59)	—	—	0.55 (1.21) (<i>n</i> = 75)	—	—
Alternative outcomes							
1 h							
Recovered	170 (44.7%)	173 (44.9%)	1.01 (0.76 to 1.34)	.97	170 (43.8%)	0.96 (0.72 to 1.27)	.77
Improved	220 (60.3%)	230 (62.7%)	1.10 (0.82 to 1.49)	.52	216 (58.9%)	0.95 (0.70 to 1.27)	.71
Ordinal outcome	—	—	1.05 (0.72 to 1.54)	.79	—	1.10 (0.75 to 1.62)	.62
2 h							
Recovered	215 (70.3%)	222 (74.0%)	1.20 (0.84 to 1.72)	.32	202 (67.8%)	0.89 (0.63 to 1.25)	.49
Improved	230 (95.8%)	239 (94.1%)	0.67 (0.29 to 1.52)	.35	220 (96.9%)	1.30 (0.49 to 3.66)	.60
Ordinal outcome	—	—	1.52 (0.76 to 3.10)	.24	—	1.00 (0.48 to 2.09)	.99

Data are presented as mean (SD) or count (%), as appropriate. β coefficients (95% CI) represent the differences between the treatment groups and standard treatment (dexamethasone) in the WCS at the follow-up assessment and were calculated by using linear regression adjusted for age, baseline WCS, and study center. ORs (95% CI) were calculated by using logistic regression (recovered and improved) or ordinal regression adjusted for age, baseline WCS (as appropriate), and study center. *P* values were calculated by using linear regression, logistic regression, or ordinal regression, in line with coefficient reporting. —, not applicable.

DISCUSIÓN

- Confirman la experiencia clínica de la seguridad y la eficacia de los esteroides orales para el crup.
- Es aceptable usar cualquiera de los 3 regímenes de esteroides orales comúnmente utilizados para tratar el crup en niños.
- Reingreso → desenlace clínicamente relevante
- No fue diseñado para probar diferentes duraciones de tratamiento, pero sí reveló que los pacientes tratados con una dosis única de prednisolona eran estadísticamente más propensos ($P = 0,02$) a recibir dosis adicionales del esteroide que los tratados con dexametasona.



Limitaciones

- Muestra de conveniencia de 2 instituciones → ~1/7 pacientes con crup incluidos.
- El cálculo de potencia → requerían 1311 pacientes, pero se incluyeron 1252. Sin embargo, los IC sugieren que la muestra fue lo suficientemente grande como para responder a las preguntas clínicas planteadas.
- El seguimiento no fue tan sólido: ~70% de las familias contactadas por teléfono. Para el 30% restante → registros de asistencia a la sala de urgencias
- No uso de agentes de enmascaramiento en la preparación de medicamentos de prueba pues → palatabilidad afectan la utilidad en la vida real, especialmente en poblaciones pediátricas.

CONCLUSIONES

Los esteroides orales son un tratamiento efectivo del crup, y el tipo de esteroide parece no tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia, tanto de forma aguda como durante la semana posterior al tratamiento.

Los niños tratados con prednisolona inicialmente tienen más probabilidades de requerir dosis adicionales para cubrir la duración de la enfermedad.

Gracias

