

## **La budesonida nebulizada no produce una mejoría clínicamente relevante de la evolución clínica a corto y largo plazo de los lactantes ingresados por bronquiolitis aguda producida por virus respiratorio sincitial.**

### **Artículo**

Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J et al. Randomised controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. Arch. Dis. Child. 2000;82 126-130

### **Objetivo**

E valorar la eficacia de la administración de budesonida (solución nebulizada) en comparación con placebo para producir una mejoría de la sintomatología clínica en lactantes que padecen bronquiolitis aguda por virus respiratorio sincitial (VRS).

### **Diseño**

E nsayo clínico aleatorio doble ciego controlado con placebo.

### **Emplazamiento**

Cinco servicios hospitalarios de pediatría.

### **Población de estudio**

165 lactantes hospitalizados por bronquiolitis aguda por VRS que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión: criterios de inclusión: edad menor de 12 meses, infección por VRS confirmada, aleatorización dentro de las primeras 12 horas posteriores al ingreso hospitalario y existencia de consentimiento informado paterno. Criterios de exclusión: existencia de un ingreso hospitalario previo debido a enfermedad respiratoria, enfermedad respiratoria crónica, cardiopatía congénita, prematuridad, inmunodeficiencias, exposición reciente a Varicela o Tuberculosis y exposición prolongada a corticoides sistémicos.

### **Intervención**

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir budesonida (Grupo I, n= 83) o placebo (grupo II, n= 82). La budesonida se administró como solución nebulizada, 1 mg. / 12 horas, hasta 14 días después de producirse el alta hospitalaria (hasta un máximo de 21 días).

### **Medición del resultado**

Resultado principal: proporción de niños que experimentaron al menos un episodio de tos o sibilancias en los 12 meses posteriores al ingreso hospitalario; resultados secundarios durante el periodo de ingreso hospitalario: duración del ingreso hospitalario en días, necesidad de alimentación- hidratación enteral y/o parenteral, duración de de la administración suplementaria de oxígeno; resultados secundarios recogidos después del alta hospitalaria y hasta 12 meses después de ésta: porcentaje de niños reingresados por patología respiratoria, tiempo transcurrido hasta que el niño estuvo totalmente asintomático (ausencia de tos o sibilancias durante al menos 48 horas), número de consultas al médico general del niño por patología respiratoria, y tipo y

cantidad de medicación adicional administrada para el tratamiento de patología respiratoria durante el periodo de seguimiento (12 meses).

### **Resultados principales**

Tras la aleatorización de los 165 pacientes, 4 (uno en el grupo de budesonida y tres en el grupo de placebo) fueron excluidos del análisis por motivos ajenos a la exposición objeto del estudio (traslado a otro centro ajeno al estudio en un caso e incumplimiento de criterios de inclusión en el resto). No existieron diferencias significativas entre los porcentajes de niños que presentaron al menos un episodio de tos o sibilancias durante los 12 meses de duración del periodo de seguimiento (98,7% en grupo I vs 98,6% en grupo II,  $p=0,98$ ); no existieron diferencias significativas en la duración del periodo de ingreso hospitalario entre ambos grupos ( $p=0,51$ ); la mediana del tiempo de duración del ingreso hospitalario fue de dos días en ambos grupos; no existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que requirieron fluidoterapia intravenosa y/o alimentación nasogástrica (35% en grupo I vs 37% en grupo II,  $p=0,86$ ); todos los participantes menos uno recibieron tratamientos adicionales (bromuro de ipratropio,  $\beta$ -agonistas, antibióticos, y esteroides orales o intravenosos); el tiempo transcurrido hasta que la mitad de los participantes estuvieron asintomáticos durante al menos 48 horas fue de 10 días (IC 95%: 10- 13 días) en el grupo I y de 12 días (IC 95%: 10- 16 días) en el grupo II ( $p=0,07$ ); no existieron diferencias significativas entre ambos grupos en el número de episodios de tos o sibilancias (variable medida al día 28 del alta hospitalaria), 17 vs 17,1,  $p=0,91$ ; no existieron diferencias significativas entre ambos grupos en el porcentaje de reingresos hospitalarios durante el periodo de seguimiento (15,8% en el grupo I vs 17,7% en el grupo II,  $p=0,78$ ); el médico general (MG) encargado del cuidado habitual del niño pudo suministrar información referente a la evolución durante los doce meses del seguimiento en 78 (93,9%) pacientes del grupo I y 72 (87,8%) del grupo II: durante este tiempo, la mediana del número de visitas a la consulta de MG fue de 4 en el grupo I vs 4,5 en el grupo II ( $p=0,29$ , IC 95%: -2 a 0); el MG prescribió broncodilatadores en alguna ocasión al 60% de los niños del grupo I y al 67% de los del grupo II ( $p=0,42$ ); el MG prescribió también esteroides al 50% de los niños del grupo I y al 60% del grupo II ( $p=0,23$ ).

### **Conclusiones de los autores**

La budesonida nebulizada no produce un beneficio clínicamente relevante en el tratamiento de la bronquiolitis por VRS en términos de una reducción de la duración del tiempo de ingreso hospitalario o de disminución de la morbilidad respiratoria a largo plazo.

### **Fuente de financiación**

Astra Foundation.

### **Comentario crítico**

Se han de hacer algunas precisiones acerca de la validez de este ensayo clínico: no se refiere si la lista de asignación aleatoria se mantuvo oculta; además, el análisis de los resultados no se realizó por el método de "intención de tratar". Sin embargo, es muy improbable que estos hechos invaliden los resultados del estudio; cuando no existe ocultamiento de la lista de aleatorización, puede existir un sesgo potencial a favor de la intervención preferida de manera consciente o inconsciente por parte de los investigadores, lo que en este caso no sucede- se puede suponer que en este caso la intervención preferida es la budesonida nebulizada, que cuenta además con el apoyo de la fuente de financiación del ensayo clínico- ya que no existieron diferencias significativas entre los grupos de comparación. Además, la medición de las variables de respuesta a los 12 meses de la intervención fue realizada por los médicos generales responsables de la atención habitual del niño. Estos médicos trabajan en un lugar geográfico distinto del

hospital, lugar donde se realizó la randomización, por lo que es muy improbable que conocieran la lista de asignación. En cuanto a la estrategia de análisis, el número de pérdidas fue muy reducido- explicándose además sus motivos, que no tenían relación con el factor de intervención- por lo que es improbable que su inclusión en el análisis hubiera cambiado las conclusiones de la investigación.

Los resultados de este trabajo son consistentes con otro publicado con anterioridad<sup>1</sup> y desaconsejan la utilización rutinaria de la budesonida nebulizada en el tratamiento de la bronquiolitis aguda. A nivel de atención primaria (AP), el método habitual de administración de corticoides inhalados es la combinación de aerosol y cámara espaciadora, siendo la nebulización un método demasiado engorroso para el tratamiento domiciliario y que incluso ha demostrado ser inferior a la utilización de aerosol con cámara espaciadora en la terapia del asma agudo infantil<sup>2</sup>. Podría alegarse que quizá un tratamiento con budesonida administrada con cámara espaciadora podría haber demostrado una mayor eficacia; sin embargo, existen ya en la literatura trabajos que no ponen de manifiesto un efecto positivo de esta forma de administración<sup>3</sup>.

En este ensayo clínico se constata a que, a los 12 meses de la evolución, existía una reducción no significativa de la duración de la enfermedad (de 12 a 10 días) y de la utilización de corticoides (50% en el grupo I vs 60% en el grupo II) y broncodilatadores (60% vs 67%) en el grupo que recibió budesonida nebulizada. Estas reducciones, sin embargo, son demasiado reducidas como para considerarlas clínicamente relevantes. Por este motivo, y a la luz de los datos actualmente existentes, se puede concluir que no está indicada la utilización de budesonida inhalada en el tratamiento de la bronquiolitis aguda.

#### **Autor**

José Cristóbal Buñuel Álvarez. Pediatra. ABS Girona- 4

#### **Bibliografía**

1. Fox G F, Everard M L, Marsh M J, Milner A D. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. Arch Dis Child. 1999; 80: 343- 347.
2. Cates C J, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
3. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. J Pediatr. 1998;13: :849- 853.