



Artículo Valorado Críticamente

En niños menores de tres años con alto riesgo de asma y episodios de sibilancias, la administración precoz de corticoides inhalados de forma intermitente no produce beneficios en la evolución del espasmo bronquial de episódico a persistente ni tampoco efectos a corto plazo

Eduardo Fino. Servicio de Pediatría. Hospital José de San Martín. Carhué. Buenos Aires (Argentina). Correo electrónico: fino@invertel.com.ar.

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España).
Correo electrónico: gonzalez_jav@telefonica.net.

Términos clave en inglés: glucocorticoids; therapeutic use; asthma; bronchitis

Términos clave en español: corticoides; indicación terapéutica; asma; bronquitis

Fecha de recepción: 12 de julio de 2006

Fecha de aceptación: 17 de julio de 2006

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 42 doi: vol2/2006_numero_3/2006_vol2_numero3.3.htm

Cómo citar este artículo

Fino E, González de Dios J. En niños menores de tres años con alto riesgo de asma y episodios de sibilancias, la administración precoz de corticoides inhalados de forma intermitente no produce beneficios en la evolución del espasmo bronquial de episódico a persistente ni tampoco efectos a corto plazo. Evid Pediatr. 2006; 2: 42

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_3/2006_vol2_numero3.3.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

En niños menores de tres años con alto riesgo de asma y episodios de sibilancias, la administración precoz de corticoides inhalados de forma intermitente no produce beneficios en la evolución del espasmo bronquial de episódico a persistente ni tampoco efectos a corto plazo.

Eduardo Fino. Servicio de Pediatría. Hospital José de San Martín. Carhué. Buenos Aires (Argentina). Correo electrónico: fino@invertel.com.ar.

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España). Correo electrónico: gonzalez_jav@telefonica.net.

Referencia bibliográfica: Bisgaard H, Sci DM, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1998-2005

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar la eficacia de la budesonida (BD) inhalada intermitente en niños pequeños con alto riesgo de padecer asma y, después de un primer episodio de broncoespasmo, su potencial efectividad para prevenir el espasmo bronquial persistente, durante los tres primeros años de vida.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA), doble ciego, controlado desde el nacimiento hasta los tres años, llevado a cabo en un único centro.

Emplazamiento: Centro de Asma Pediátrico, en un Hospital Universitario de Copenhague, Dinamarca.

Población de estudio: cuatrocientos once hijos de madres asmáticas a partir del mes de vida (entre agosto 1998 y diciembre 2001), aunque sólo 311 se aleatorizaron para tratamiento cuando presentaron el primer episodio de broncoespasmo (110 fueron excluidos por no presentar nunca síntomas de broncoespasmo). Se realizó un cálculo del tamaño muestral necesario de 356 pacientes.

Intervención: los pacientes se asignaron aleatoriamente a 2 grupos: grupo BD inhalada (GB) a 400ug/día y durante 2 semanas (149 pacientes, 2 excluidos por no recibir la medicación) y grupo placebo (GP) (145 pacientes, 5 excluidos por no recibir la medicación) al presentar su primer episodio de broncoespasmo (lo que aconteció a una edad promedio de 10,7 meses) y aplicados en cada episodio de sibilancias. Catorce pacientes de cada grupo abandonaron el estudio, pero fueron incluidos en el análisis.

Las familias fueron instruidas para que iniciasen el tratamiento asignado a partir del tercer día de evolución de los síntomas y consultar al médico en las siguientes 24 horas; se les proporcionó terbutalina para que fuese administrada según la sintomatología. A criterio del pediatra, se administró BD de forma abierta (400 ug/día y durante períodos de dos semanas) a los niños con síntomas graves (59 ocasiones en el GB y 37 en el GP). Los niños se excluyeron del estudio si presentaban espasmo bronquial persistente (definido como cinco episodios de al menos tres días en seis meses), síntomas diarios durante cuatro semanas, síntomas graves de asma o insuficiente cumplimiento terapéutico. La seguridad del tratamiento fue determinada a los tres años mediante medición de la talla y de la densidad mineral ósea mediante ecografía

de las falanges.

Medición de resultados: las variables principales fueron: número de días libres de síntomas, número de días libres de medicación de rescate, número de episodios y número de tratamientos con BD de forma abierta. Variables secundarias: determinar la efectividad de la BD para prevenir o demorar el espasmo bronquial persistente, determinar el tiempo entre el primer y segundo episodio, el efecto inmediato sobre los síntomas y el efecto potencial del tratamiento sobre la talla y la densidad mineral ósea. Los síntomas y uso de medicación fueron registrados diariamente por los padres, previa rigurosa instrucción y monitorización semestral, en una tabla de puntuación dicotómica (sí o no), con la instrucción de examinar al niño en el centro de investigación después de cada episodio (al cuarto día del comienzo de los síntomas). El análisis de efectividad y seguridad incluyó a todos los niños aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento.

Resultados principales: un total de 1.661 episodios de broncoespasmo fueron consignados en los diarios, si bien 577 no requirieron una visita al centro de investigación. La proporción de días libres de síntomas (GB: 83% y GP: 82%) y de días sin medicación de rescate (GB: 91% y GP: 94%) fueron similares en ambos grupos. Durante los tres años de control, la frecuencia de episodios de broncoespasmo fue de 3,1/ niño y año en el GB y de 2,7/ niño y año en el GP (riesgo relativo [RR]: 1,16; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,95 a 1,41). Dos semanas de tratamiento de forma abierta con BD fueron necesarios en 59 ocasiones en el GB y en 37 en el GP (RR:1,69; IC 95%: 0,96 a 2,87). Fueron discontinuados del estudio, por espasmo persistente, 24% de los niños en el GB y 21% en el GP (OR:1,22; IC95%: 0,71 a 2,13). El tiempo transcurrido entre el primer y segundo episodio no difirió entre ambos grupos, como así tampoco tuvieron distinta evolución los niños con dermatitis atópica; y la pletismografía a los tres años no mostró diferencias en la función pulmonar de ambos grupos. Si bien se detectaron virus respiratorios en el 63% de los episodios, esto no modificó la respuesta al tratamiento. La talla final a los tres años y la densidad mineral ósea de falange no demostraron mayor incidencia de efectos adversos en el GB.

Conclusión: la intervención precoz con BD en forma intermitente, en niños pequeños con alto riesgo de

asma, no tiene efectos en la progresión de crisis de broncoespasmo episódico a persistente, ni tampoco beneficios inmediatos durante el episodio durante los primeros tres años de vida.

Conflicto de intereses: potenciales (H. Bisgaard percibió honorarios de Aerocrine, AstraZeneca, Altana, GlaxoSmithKline, Merck y MedImmune), aunque se hace constatar que los laboratorios financiadores no intervinieron en el desarrollo del ECA.

Fuente de financiación: AstraZeneca, Leo Pharma, Pharmacia-Pfizer y Yamanouchi Pharma

Comentario crítico:

Justificación: es controvertido el uso de corticoides inhalados en niños pequeños con un primer episodio de broncoespasmo, dada la gran heterogeneidad de las causas del mismo y de la respuesta al tratamiento en este grupo erario¹. Por otro lado, existe suficiente evidencia acerca de la utilidad del tratamiento prolongado con corticoides en la modificación de los síntomas en niños con asma, si bien no modificaría la evolución natural de la enfermedad tras suspender el tratamiento². Este ECA busca definir si el tratamiento precoz con corticoides inhalados podría modificar la historia natural del asma, evaluándose si la administración intermitente de BD en niños con alto riesgo de desarrollar asma (historia materna) podría modificar la frecuencia o intensidad de los síntomas, después del primer episodio de broncoespasmo y dentro de los primeros tres años de vida.

Validez o rigor científico: el ECA tiene una calidad adecuada, con una puntuación de 3 en la escala de Jadad, dado que no describe el método de aleatorización y de cegamiento. Otra potencial debilidad es la heterogeneidad en el nivel de síntomas y origen de los mismos durante los primeros años de vida (asma, bronquiolitis, contaminantes ambientales, exposición intraútero al tabaco, etc), lo que podría impedir detectar qué subgrupo de esta población es más susceptible a responder favorablemente². La potencial acción terapéutica también pudo estar limitada por el comienzo del tratamiento después del tercer día de síntomas y por la utilización de la BD, también como medicación de rescate, en ambos grupos. No se ofrece una explicación sobre el alto índice de neumonías detectadas (35 en el GB y 25 en el GP) ni sobre su etiología, lo que podría condicionar la generalización de los resultados (pero no su validez interna). El tamaño muestral obtenido (311) fue inferior al calculado como necesario para determinar la eficacia de la intervención (356), hecho que puede haber producido una ligera pérdida de potencia del estudio para detectar un efecto beneficioso de la intervención si es que éste existe verdaderamente en la población.

Relevancia clínica: la evidencia detectada en este estudio respecto a la no efectividad del tratamiento precoz con corticoides inhalados en forma intermitente para evitar la progresión del broncoespasmo episódico

a persistente, así como a la falta de efectos inmediatos de su administración, durante los episodios agudos en los tres primeros años de vida, coincide con los hallazgos simultáneamente publicados en N Engl J Med, que demuestran que los efectos logrados durante el tratamiento prolongado no se mantienen una vez suspendido el mismo³.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la administración precoz de corticoides inhalados es la característica dominante en este estudio en pacientes pequeños y potencialmente asmáticos, que demuestra que la administración de BD por periodos cortos no produce beneficios. Si bien los corticoides inhalados pueden controlar los síntomas de asma persistente en niños mayores, su administración en menores de tres años debe ser altamente selectiva y posiblemente no de forma intermitente, según las evidencias actualmente disponibles.

Bibliografía:

- 1.-Gold DR, Fuhlbrigge AL. Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. N Engl J Med. 2006; 354: 2058-60
- 2.-Guilbert T W, Morgan WJ, Zelger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004;114: 1282-7
- 3.-Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med. 2006; 354:1985-97