

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Corticoides inhalados para la displasia broncopulmonar: luces y sombras

Aizpurua Galdeano P¹, Cuestas Montañés E²

¹CS Ondarreta. San Sebastián. España.

²Hospital Privado Universitario. Córdoba. Argentina.

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano, 19353pag@gmail.com

Palabras clave en español: prematuro; ensayo clínico; displasia broncopulmonar; budesonida; discapacidad intelectual.

Palabras clave en inglés: infant, extremely premature; clinical trial; bronchopulmonary dysplasia; budesonide; intellectual disability.

Fecha de recepción: 3 de septiembre 2018 • **Fecha de aceptación:** 12 de septiembre de 2018

Fecha de publicación del artículo: 19 de septiembre de 2018

Evid Pediatr. 2018;14:20.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aizpurua Galdeano P, Cuestas Montañés E. Corticoides inhalados para la displasia broncopulmonar: luces y sombras. Evid Pediatr. 2018;14:20.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2018;14:20>

©2005-18 • ISSN: 1885-7388

Corticoides inhalados para la displasia broncopulmonar: luces y sombras

Aizpurua Galdeano P¹, Cuestas Montañés E²

¹CS Ondarreta. San Sebastián. España.

²Hospital Privado Universitario. Córdoba. Argentina.

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano, 19353pag@gmail.com

Artículo original: Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, et al. Long-term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 2018;378:148-57.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la discapacidad del neurodesarrollo a los 2 años de los niños nacidos extremadamente prematuros no fue diferente entre los que recibieron budesonida precoz para la prevención de la displasia broncopulmonar o placebo, pero la mortalidad fue mayor entre los que recibieron budesonida.

Comentario de los revisores: persisten las dudas sobre la relación beneficio riesgo del tratamiento precoz con corticoides inhalados en los recién nacidos extremadamente prematuros que requieren ventilación asistida.

Palabras clave: prematuro; ensayo clínico; displasia broncopulmonar; budesonida; discapacidad intelectual.

Inhaled corticosteroid treatment for bronchopulmonary dysplasia: lights and shadows

Abstract

Authors' conclusions: among surviving extremely preterm infants, the rate of neurodevelopmental disability at 2 years did not differ significantly between infants who received early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia and those who received placebo, but the mortality rate was higher among those who received budesonide.

Reviewers' commentary: doubts persist about the benefit-risk relationship of early inhaled corticosteroid treatment in extremely premature infants who require assisted ventilation.

Key words: infant, extremely premature; clinical trial; bronchopulmonary dysplasia; budesonide; intellectual disability.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si la administración de budesonida inhalada para la prevención de la displasia broncopulmonar altera la tasa de discapacidad neurológica a la edad corregida de 18 a 22 meses.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) de grupos paralelos a doble ciego.

Emplazamiento: 40 unidades neonatales de 9 países europeos (pertenecientes al grupo Neonatal European Study of Inhaled Steroids).

Población de estudio: se aleatorizaron un total de 863 recién nacidos entre 23 y 27 semanas y 6 días de edad gestacional (EG) y con ≤ 12 horas de vida que precisaron algún tipo de

soporte respiratorio. Se excluyó a quienes recibieron cuidados paliativos y a los que padecían cardiopatías cianósicas y anomalías congénitas con afectación del desarrollo neurológico. Hubo 7 pérdidas por retirada del consentimiento.

Intervención: la secuencia de aleatorización se generó mediante un sistema de bloques fijos con proporción 1:1, estratificados según su EG (menores y mayores de 26 semanas de gestación). Se asignaron al grupo de intervención (GI) con budesonida inhalada ($n = 441$) y al grupo placebo (GP) ($n = 422$). Compararon budesonida inhalada ($800 \mu\text{g}/\text{día}$, repartidos cada 12 horas durante 14 días, y $400 \mu\text{g}/\text{día}$ repartidos cada 12 horas hasta no precisar oxígeno y soporte ventilatorio o hasta cumplir las 32 semanas de EG, independientemente de su situación respiratoria) con placebo de apariencia idéntica.

Medición del resultado: el resultado a largo plazo preespecificado fue el desarrollo de discapacidad entre los sobrevivientes, definida como un compuesto de parálisis cerebral, retraso cognitivo (un puntaje del índice de desarrollo mental de <85 [1 desviación estándar por debajo de la media de 100] en la escala de Bayley de desarrollo infantil, 2.^a edición, con puntajes más altos en la escala que indican un mejor rendimiento), sordera o ceguera a la edad corregida de 18 a 22 meses. Se utilizaron pruebas de Mantel-Haenzel para variables dicotómicas y Wilcoxon para variables continuas, análisis por intención de tratar y análisis de la sensibilidad post-hoc de imputación de datos faltantes.

Resultados principales: se obtuvieron datos adecuados sobre el resultado compuesto a largo plazo preespecificado para 629 infantes disponibles. De estos bebés, 148 (48,1%) de 308 infantes asignados a budesonida tenía discapacidad del desarrollo neurológico, en comparación con 165 (51,4%) de 321 niños asignados a placebo (riesgo relativo [RR] ajustado por EG de 0,93; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,80 a 1,09). No hubo diferencias significativas en cualquiera de los componentes individuales del resultado preespecificado a largo plazo. Hubo más muertes en el grupo de budesonida que en el grupo de placebo (82 [19,9%] de 413 niños frente a 58 [14,5%] de 400 niños para quienes el estado vital estaba disponible; RR de 1,37; IC 95: 1,01 a 1,86).

Conclusión: entre los recién nacidos extremadamente prematuros que sobreviven, la tasa de la discapacidad del desarrollo neurológico a los 2 años no difirió significativamente entre niños que recibieron budesonida inhalada temprana para la prevención de displasia broncopulmonar de aquellos que recibieron placebo, pero la tasa de mortalidad fue mayor entre los que recibieron budesonida.

Conflicto de intereses: algunos de los autores declaran haber recibido subvenciones de Chiesi Farmaceutici.

Fuente de financiación: fondos de la Unión Europea y Chiesi Farmaceutici.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la displasia broncopulmonar (DBP) continúa siendo una causa importante de morbilidad de los recién nacidos extremadamente prematuros. Los corticoides son un tratamiento preventivo habitual ya que se considera que la inflamación juega un papel importante en su patogenia. Sin embargo, los corticoides sistémicos se han relacionado con diversos efectos adversos, entre ellos alteraciones graves del desarrollo neurológico. Por esta razón la tendencia actual es a usar la vía inhalatoria, aunque faltan estudios que la respalden^{1,2}.

Validez o rigor científico: se definen claramente tanto la población de estudio como la intervención y el resultado de interés. La aleatorización y el enmascaramiento son también

adecuados. Se realizó un análisis por intención de tratar. No se ajustó por comparaciones múltiples. Las pérdidas en el seguimiento fueron del 5%. Además, un 5% de pacientes adicional no se incluyó en el análisis por falta de datos.

Importancia clínica: el estudio no encuentra diferencias significativas de riesgo de discapacidad del neurodesarrollo a la edad corregida de 18 a 22 meses con el tratamiento precoz con budesonida. Sin embargo, los pacientes tratados con budesonida presentaron una mayor mortalidad (número necesario para dañar [NND]: 19; IC 95: 10 a 500)*.

Este aumento de la mortalidad es un efecto negativo crítico que afecta al resultado positivo de este estudio, en el que la budesonida es efectiva en reducir la DBP (número necesario para tratar [NNT]: 11; IC 95: 7 a 55)* y no se detecta un aumento de riesgo de discapacidad del neurodesarrollo.

Una revisión Cochrane de 2017³ concluye que hay cada vez más evidencias de que los corticoides inhalados disminuyen la DBP y la mortalidad a las 36 semanas de edad posmenstrual, aunque cita que los resultados de este estudio que comentamos podrían cambiar las conclusiones de la evolución a más largo plazo. De hecho, en este estudio fallecieron 9 pacientes después de la semana 36 (8 en el GI). Sin embargo, otro estudio realizado con fluticasona no demostró mayor mortalidad a los 18 meses⁴.

Aplicabilidad en la práctica clínica: persisten las dudas sobre la relación beneficio riesgo del tratamiento precoz con corticoides inhalados en los recién nacidos extremadamente prematuros que requieren ventilación asistida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD001146.
2. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD002058.
3. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD001969.
4. Nakamura T, Yonemoto N, Nakayama M, Hirano S, Aotani H, Kusuda S, et al. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:F552-F556.

* Datos calculados por los revisores a partir de datos de las tablas 1 y 2 del artículo original.