



Artículo Valorado Críticamente

## **En lactantes con bronquiolitis aguda, el uso combinado de adrenalina nebulizada y dexametasona oral podría disminuir los ingresos hospitalarios**

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 Badalona (España). Correo electrónico: 19353pag@gmail.com

Eduardo Ortega Páez. Centro de Salud Maracena. Distrito Metropolitano. Granada.

Correo electrónico: eortega.paez@gmail.com

Términos clave en inglés: bronchiolitis; infant, epinephrine:therapeutic use; dexamethasone: therapeutic use

Términos clave en español: bronquiolitis; lactante; epinefrina:uso terapéutico; dexametasona:uso terapéutico

Fecha de recepción: 28 de julio de 2009

Fecha de aceptación: 4 de agosto de 2009

Fecha de publicación en Internet: 10 de septiembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 69

doi: vol5/2009\_numero\_3/2009\_vol5\_numero3.13.htm

### Cómo citar este artículo

Aizpurua Galdeano P, Ortega Páez E. En lactantes con bronquiolitis aguda, el uso combinado de adrenalina nebulizada y dexametasona oral podría disminuir los ingresos hospitalarios. Evid Pediatr. 2009; 5: 69

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

Este artículo está disponible en:[http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009\\_numero\\_3/2009\\_vol5\\_numero3.13.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_3/2009_vol5_numero3.13.htm)

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

## En lactantes con bronquiolitis aguda, el uso combinado de adrenalina nebulizada y dexametasona oral podría disminuir los ingresos hospitalarios

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 Badalona (España). Correo electrónico: 19353pag@gmail.com

Eduardo Ortega Páez. Centro de Salud Maracena. Distrito Metropolitano. Granada.

Correo electrónico: eortega.paez@gmail.com

**Referencia bibliográfica:** Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al; Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2009;360:2079-89.

### RESUMEN

**Conclusiones de los autores del estudio:** la combinación de adrenalina nebulizada con dexametasona oral puede reducir el número de ingresos hospitalarios en lactantes con bronquiolitis atendidos en el servicio de urgencias.

**Comentario de los revisores:** si tenemos en cuenta las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica, los resultados del estudio (número necesario a tratar [NNT] de 11, con un intervalo de confianza amplio), sus problemas metodológicos y los posibles efectos secundarios del tratamiento de los lactantes con dosis altas de dexametasona, no parece razonable un cambio de actitud terapéutica frente a la bronquiolitis.

**Palabras clave:** bronquiolitis; lactante; epinefrina:uso terapéutico; dexametasona:uso terapéutico

**Treating acute bronchitis in infants with a combined therapy of nebulized epinephrine and oral dexamethasone could reduce hospital admissions**

### ABSTRACT

**Authors' conclusions:** among infants with bronchiolitis treated in the emergency department, combined therapy with dexamethasone and epinephrine may significantly reduce hospital admissions.

**Reviewers' commentary:** given the current recommendations of the clinical practice guidelines, the results of this study (number needed to treat [NNT] of 11, with a wide confidence interval), its methodological limitations and the potential side effects of treating infants with high doses of dexamethasone, it does not seem sensible to change our therapeutic approach to bronchiolitis.

**Keywords:** bronchiolitis; infant, epinephrine:therapeutic use; dexamethasone: therapeutic use

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** determinar si el tratamiento en la sala de urgencias con adrenalina nebulizada, dexametasona oral o ambas disminuyen los ingresos hospitalarios en los siete días siguientes a la valoración inicial de los pacientes con bronquiolitis aguda (BA).

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico, factorial, doble ciego controlado con placebo.

**Emplazamiento:** unidades de urgencias pediátricas de ocho centros hospitalarios de Canadá.

**Población de estudio:** compuesta por 800 lactantes de edad comprendida entre 6 semanas y 12 meses con diagnóstico de BA (primer episodio), que acudieron a las unidades de Urgencias Pediátricas con una puntuación entre 4 y 15, según escala RDAI (Respiratory Distress Assessment Index). Se excluyeron los afectos de enfermedad pulmonar crónica, distress respiratorio severo, inmunodeficiencias, prematuros con edad corregida menor a 6 seis semanas, entre otros. Período de estudio: 2004-2007 en la época de epidemia de BA.

**Intervención:** asignación aleatoria mediante ordenador a cuatro grupos de estudio. Grupo 1 (n=200): adrenalina nebulizada más dexametasona oral, grupo 2 (n=199): adrenalina nebulizada más placebo oral, grupo 3 (n=200): placebo nebulizado más dexametasona oral y grupo 4 (n=201): placebo nebulizado más placebo oral.

Los tratamientos empleados fueron: adrenalina, 3 ml al 1/1.000 nebulizada a 8l/min O<sub>2</sub> (dos dosis separadas por 30 minutos). Placebo nebulizado, 3 ml de suero salino a 8l/min O<sub>2</sub> (dos dosis separadas por 30 minutos). Dexametasona oral, 1 mg/k/día (máximo 10 mg) después del primer tratamiento nebulizado seguido de 0,6 mg/k/día durante cinco días. Los fármacos activos y los placebos eran idénticos en apariencia, volumen, olor y sabor. No se produjeron cointervenciones hasta los 90 minutos posteriores al inicio del estudio

**Medición de los resultados:** la variable de resultado principal fue el ingreso hospitalario en los siete primeros días desde la consulta en urgencias. También se estudiaron los ingresos que ocurrieron el mismo día de la visita y en los 22 días siguientes. Variables secundarias: cambios en la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, puntuación del índice RDAI y saturación de oxígeno, desde la situación basal hasta los 30-60-120-240 minutos. Tiempo hasta el alta del servicio de urgencias o el alta hospitalaria (en caso de ingreso). Duración y gravedad de los síntomas. Se realizó cálculo del tamaño muestral para una potencia del 80% con error  $\alpha = 5\%$  para encontrar una diferencia de 10 puntos entre los dos tratamientos (adrenalina y dexametasona) asumiendo ausencia de interacción entre ellos. Se realizó análisis por intención de tratar.

**Resultados principales:** de los 797 participantes finales ingresaron durante los primeros siete días: grupo 1:

34/199 (17,1%), grupo 2: 47/198 (23,7%), grupo 3: 51/199: (25,6%), grupo 4: 53/201 (26,4%). Existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y el grupo 4 en datos no ajustados (riesgo relativo [RR] 0,65; IC 95% 0,45-0,95;  $p=0,02$ ), siendo necesario tratar a 11 pacientes para evitar que uno acuda a urgencias en los primeros siete días (NNT 11; IC 95% 6-80). Este efecto era más importante en los tres primeros días, no encontrándose diferencias significativas en los datos ajustados (RR IC 95% 0,41-1,03;  $p=0,07$ ). No se encontró diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los ingresos tras la primera evaluación ni en los primeros 22 días. (tabla 1). Los antecedentes personales de atopia, positividad para el VRS, inicio precoz de los síntomas, RDAI  $> 5$  no cambiaron los resultados. Los resultados más importantes de las variables secundarias se muestran en la tabla 2.

El tiempo hasta el alta fue menor en el grupo 1 que en el grupo placebo (mediana 4,6 horas frente a 5,3 horas;  $p=0,02$  en datos no ajustados), no encontrándose diferencias en los otros grupos. La BA se resolvió antes en el grupo 3 que en el grupo placebo (53,3% frente a 42,2%;  $p=0,04$  datos no ajustados), no ocurriendo lo mismo en los grupos 2 y 3. La tolerancia alimentaria y la resolución de la dificultad respiratoria fue más rápida en el grupo 1 (RR 0,63; IC 95% 0,5-0,8) y grupo 2 (RR 0,6; IC 95% 0,47-0,76) no observándose en el grupo 3.

**Conclusión:** los autores sugieren que la combinación de adrenalina nebulizada con dexametasona oral puede reducir el número de ingresos hospitalarios en lactantes con BA.

**Conflicto de intereses:** uno de los autores recibió ayuda de una empresa farmacéutica.

**Fuente de financiación:** *Canadian Institutes of Health Research y Alberta Children's Hospital Foundation.*

### Comentario crítico:

**Justificación:** la BA es una enfermedad muy frecuente para la que, hasta el momento, no hay un tratamiento que haya demostrado una eficacia suficientemente importante como para considerarlo definitivo. Entre los medicamentos más estudiados se encuentran los broncodilatadores, los corticoides y el suero salino hipertónico. El artículo que comentamos utiliza un diseño factorial para estudiar el efecto de dexametasona oral y adrenalina nebulizada en un mismo ensayo clínico.

**Validez o rigor científico:** si tenemos en cuenta algunas características basales de los pacientes (mediana de saturación de oxígeno 97% [rango intercuartil 95-98], mediana del índice RDAI 8 [rango intercuartil 6-10]), muchos no presentaban cuadros de gravedad. Aunque el diagnóstico está bien especificado, sabemos que estos niños no forman parte de un grupo homogéneo y que difícilmente se presenta en la práctica real, sino que probablemente corresponderán a los diferentes fenotipos descritos: mientras algunos no volverán a presentar un cuadro similar, otros tendrán episodios repetidos de

sibilancias en relación a infecciones virales y algunos evolucionarán a asma<sup>1</sup>.

En cuanto al ensayo clínico, los autores describen un proceso de aleatorización correcto; hubo un doble ciego; prácticamente no hubo pérdidas y se realizó un análisis por intención de tratar. Existen, sin embargo, problemas metodológicos. Se realizaron dos análisis intermedios para garantizar la seguridad. Los autores no informan del momento en que se hicieron ni de quién los realizó. Esto puede comprometer el cegamiento del estudio y por tanto introducir sesgos. En relación al diseño factorial, el cálculo de la muestra se basa en la NO existencia de interacción entre las dos intervenciones, pero los autores encontraron, inesperadamente, una interacción sinérgica entre adrenalina y dexametasona. Dado que al existir interacción no se puede realizar el análisis "en los márgenes" (tal como se había diseñado y en la forma en que el diseño factorial es más potente), el estudio pierde poder estadístico para detectar diferencias entre los tratamientos. Por otra parte los autores no presentan datos de la interacción ni su intervalo de confianza, ni informan de su magnitud (en la tabla 3 presentamos los cálculos de dichos resultados a partir de los datos del estudio)\*.

**Importancia clínica:** según los resultados de este estudio ni adrenalina ni dexametasona, administradas de forma individual, son efectivas para evitar la hospitalización de lactantes con BA en los siete días siguientes a la consulta en urgencias. Estos datos coinciden con estudios anteriores (algunos de ellos comentados en nuestra revista)<sup>2,3</sup> y con la guía de práctica clínica (GPC) SIGN<sup>4</sup>, que no recomienda el uso de adrenalina ni de corticoides orales en lactantes con BA. Desde la publicación de esta GPC no han aparecido nuevos estudios que hayan hecho cambiar dichas recomendaciones.

La novedad del estudio que comentamos es que sugiere que la administración conjunta de los dos medicamentos podría sí ser eficaz. Sin embargo, estos resultados deben tomarse con mucha precaución. Por una parte, sólo el análisis crudo es significativo, ya que tras ajustar, sus resultados son no significativos. Por otra, los autores no presentan datos sobre la magnitud de la sinergia y ellos mismos consideran sus resultados como "exploratorios".

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** teniendo en cuenta las recomendaciones actuales de las GPC, los posibles efectos secundarios del tratamiento de los lactantes con dosis altas de dexametasona y el NNT de 11 con un intervalo de confianza muy amplio (que podría aumentar a 95 [IC 95% 60-677] si se aplicara en atención primaria donde el riesgo de ingreso es cercano al 3%)\* no parece razonable un cambio de actitud terapéutica frente a la BA.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

\*Datos calculados por los autores a partir del artículo original.

### Bibliografía:

1.- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez

JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;32:1096-110.

2.- Los corticoides no son eficaces en la bronquiolitis aguda. Ochoa Sangrador C, Castro Rodríguez JA. *Evid Pediatr.* 2007;3:91.

3.- La administración de salbutamol o adrenalina racémica

en nebulización no disminuye la duración del ingreso ni la dificultad respiratoria en la bronquiolitis. Aizpurua Galdeano P. *Evid Pediatr.* 2006;2:13.

4.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006 Nov. 41 p. (SIGN publication; no. 91).

Tabla 1. Datos no ajustados de la variable: ingresos hospitalarios desde el inicio del estudio.

Grupos	7 días				22 días			
	RR	RRR* (%)	RAR* (%)	NNT*	RR	RRR* (%)	RAR*(%)	NNT*
Grupo 1	0,65 (0,44-0,95)	35,2 (4,8-65,7)	9,3 (1,3-17,3)	11 (6-80)	0,69 (0,48-0,99)	30,8 (0,4-61,2)	8,3 (0,1-16,4)	12 (6-987)
Grupo 2	0,88 (0,63-1,23)	10 (-22,3 a 42,2)	2,6 (-5,9 a 11,1)	38 (9 a -17)	0,92 (0,66-1,27)	6 (-26,1 a 38,1)	1,6 (-7 a 10)	62 (10 a -14)
Grupo 3	0,96 (0,69-1,33)	2,8 (-29,8 a 35,4)	0,7 (-7,9 a 9,3)	135 (11a -13)	0,98 (0,7-1,35)	0,9 (-31,4 a 32,2)	0,2 (-8,4 a 8,9)	430 (11 a -12)

RR: Riesgo relativo. RRR: reducción del Riesgo Relativo. NNT: numero necesario a tratar.

Grupo 1: Adrenalina nebulizada-Dexametasona oral. Grupo 2: Adrenalina nebulizada- placebo oral. Grupo 3: Placebo nebulizado- Dexametasona oral. \* calculado a partir de los datos del estudio.

Tabla 2. Datos ajustados y no ajustados del cambio de las variables secundarias.

Variable	Grupo 1 (n = 199) Media ± DE	Grupo 2 (n = 198) Media ± DE	Grupo 3 (n = 199) Media ± DE	Grupo 4 (n = 200) Media ± DE
RDAI Score				
30 minutos	-1,67±2,23	-1,44±1,94	-0,98±2,07	-1,06±2,16
60 minutos	-25±2,258	-2,45±2,32	-1,75±2,4	-1,65±2,42
p no ajustada	< 0,001	0,003	0,75	referencia
p ajustada	< 0,001	0,005	0,75	
FC (resp/min)				
30 minutos	-2,4±8,29	-1,35±8,53	-1,63±8,32	-0,59±8,84
60 minutos	-4,04±9,17	-3,68±8,89	-3,3±9,6	-2,58±10,2
p no ajustada	0,04	0,44	0,83	referencia
p ajustada	0,09	0,66	0,83	
FR (lat/min)				
30 minutos	3,57±17,4	4,2±15,7	-0,17±17,8	1,65±18,8
60 minutos	5,2±17,8	4,8±17,6	-3,76±17,7	-3,24±18,8
p no ajustada	< 0,001	< 0,001	0,4	referencia
p ajustada	< 0,001	< 0,001	0,4	
Saturación O <sub>2</sub> (%)				
30 minutos	-0,35±2,61	0,17±2,09	-0,52±2,45	-0,24±2,77
60 minutos	-0,73±2,56	0,07±2,7	-1,02±2,57	-0,77±3,23
p no ajustada	0,59	0,005	0,22	referencia
p ajustada	0,59	0,013	0,36	

\* DE: Desviación estándar. RDAI: Respiratory distress assessment index. FR: frecuencia cardiaca. FR: Frecuencia respiratoria.

Grupo 1: Adrenalina nebulizada-Dexametasona oral. Grupo 2: Adrenalina nebulizada- placebo oral. Grupo 3: Placebo nebulizado-Dexametasona oral.

Tabla 3. Cálculos de RRR y Razones de Interacción\*

Análisis de eficacia		RRR (IC95%)
Adrenalina frente a no adrenalina	En márgenes	21,53 % (-0,96 a 44,02%)
	En celdas	9,98% (-22,5% a 42,5%)
Dexametasona frente a no dexametasona	En márgenes	14,8 % (-8,58 a 38,15 %)
	En celdas	2,81 % (-29,80 a 35,41%)
Análisis de interacción		Razón de interacción (IC95%)
Entre adrenalina y dexametasona		0,74 (0,68-0,80)
Entre dexametasona y adrenalina		0,74 (0,68-0,80)

RRR: reducción del riesgo relativo