

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

## Artículos Valorados Críticamente

### Displasia broncopulmonar y budesonida inhalada precoz: ¿persistir o rendirse ante la evidencia?

Rivas Fernández MA<sup>1</sup>, González de Dios J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Unidad de Consulta Externa. Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés, Barcelona (España)

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante (España)

Correspondencia: M.<sup>a</sup> Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

---

**Palabras clave en inglés:** bronchopulmonary dysplasia; budesonide; infant; premature; clinical trial.

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

**Fecha de recepción:** 9 de febrero de 2016 • **Fecha de aceptación:** 16 de febrero de 2016

**Fecha de publicación del artículo:** 24 de febrero de 2016

---

Evid Pediatr. 2016;12:11

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivas Fernández MA, González de Dios J. Displasia broncopulmonar y budesonida inhalada precoz: ¿persistir o rendirse ante la evidencia? Evid Pediatr. 2016;12:11.

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: artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:11>

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

# Displasia broncopulmonar y budesonida inhalada precoz: ¿persistir o rendirse ante la evidencia?

Rivas Fernández MA<sup>1</sup>, González de Dios<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Unidad de Consulta Externa. Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés, Barcelona (España)

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante (España)

Correspondencia: M.<sup>a</sup> Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

**Artículo original:** Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 2015;373:1497-506.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos < 1000 g fue inferior en quienes recibieron budesonida inhalada precozmente respecto a placebo, aunque esta mejoría podría haber ocurrido a expensas de un aumento de la mortalidad en ese grupo.

**Comentario de los revisores:** administrar budesonida inhalada como prevención de la displasia broncopulmonar sigue mostrando incoherencia en el balance entre seguridad y eficacia. Aunque parece que podría ser eficaz, se asocia a una tendencia al aumento de mortalidad que desconocemos si fue por azar o debida a algún efecto indeseable. Por tanto, en espera de nuevos estudios, parecería razonable no implementar por el momento su uso profiláctico y restringirlo a la displasia broncopulmonar ya establecida y grave.

**Palabras clave:** displasia broncopulmonar; budesonida; prematuro; ensayo clínico.

**Bronchopulmonary dysplasia and early inhaled budesonide: persist in doing the same or surrender to the evidence?**

## Abstract

**Authors' conclusions:** among extremely preterm infants, the incidence of bronchopulmonary dysplasia was lower among those who received early inhaled budesonide than among those who received placebo, but the advantage may have been gained at the expense of increased mortality.

**Reviewers' commentary:** inhaled budesonide, as a prevention measure of bronchopulmonary dysplasia, show inconsistency in the balance between safety and efficacy. Although it seems that might be effective, it is also associated with a trend to increased mortality, not being known if this occurred by chance or due to some undesirable effects. Therefore, pending further studies, it would seem reasonable not to start prophylactic use systematically, and to restrict it only to the cases of bronchopulmonary dysplasia already established and severe.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia; budesonide; infant; premature; clinical trial.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** conocer si la administración de budesonida inhalada a prematuros de < 28 semanas de gestación iniciada en sus primeras 24 horas de vida disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) y de muerte en la semana 36 de edad gestacional (36sEG).

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

**Emplazamiento:** cuarenta unidades neonatales de nueve países europeos (pertenecientes al grupo Neonatal European Study of Inhaled Steroids [NEUROSIS]).

**Población de estudio:** se aleatorizaron un total de 863 recién nacidos entre  $\geq 23$  y < 28sEG y con  $\leq 12$  horas de vida

que precisaron algún tipo de soporte respiratorio. Se excluyó a quienes recibieron cuidados paliativos y a los que padecían cardiopatías cianosantes y anomalías congénitas con afectación del desarrollo neurológico. Hubo siete 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 (23-25sEG y 26-28sEG).

Se asignaron al grupo budesonida inhalada (GI, n= 441) y al grupo placebo (GP, n= 422). Compararon budesonida inhalada (800 µg/día, repartidos cada 12 horas durante 14 días, y 400 µg/d repartidos cada 12 horas hasta cumplir las 36sEG) con placebo de apariencia idéntica.

**Medición del resultado:** la variable principal fue el resultado compuesto “muerte o DBP a las 36sEG”. Las variables secundarias fueron: mortalidad y DBP como medidas independientes, junto con retinopatía de la prematuridad, enterocolitis necrotizante, cultivos positivos, persistencia del *ductus* arterioso, ventriculomegalia, duración de la oxigenoterapia, necesidad de reintubación, tiempo de ingreso, ganancia ponderal y crecimiento del perímetro craneal los primeros 28 días, hiperglucemia o hipertensión arterial (HTA) candidatas de tratamiento. Fue incluida cualquier causa de muerte y se definió DBP como el requerimiento de soporte respiratorio con presión positiva o fracción de oxígeno inspirado ( $FiO_2$ ) > 0,30 o la incapacidad para mantener la saturación de oxígeno ( $SatO_2$ ) > 90% en el test de reducción de  $O_2$ .

**Resultados principales:** todos los riesgos relativos (RR) se estratificaron para la edad gestacional: fallecieron o desarrollaron DBP 40% en el GI frente a 46,3% en el GP (RR 0,86; intervalo de confianza del 95% [IC 95] 0,75 a 1,00; p=0,05).

En cuanto a los resultados secundarios: la incidencia de DBP en los sobrevivientes fue del 27,8% en el GI frente al 38% en el GC (RR: 0,74; IC 95: 0,60 a 0,91; p=0,004); fallecieron 16,9% en el GI frente a 13,6% en el GP (RR: 1,24; IC 95: 0,91 a 1,69; p=0,17). Además, la proporción de prematuros que requirió cierre quirúrgico del *ductus* arterioso resultó menor en el GI (RR: 0,55; IC 95: 0,36 a 0,83; p=0,004), así como el número de reintubaciones (RR: 0,58; IC 95: 0,35 a 0,96; p=0,03). La tasa de otras morbilidades (retinopatía, enterocolitis, sepsis, hemorragia intraventricular) y de efectos adversos mostró resultados similares para ambos grupos.

**Conclusión:** la incidencia de DBP en recién nacidos < 1000 g fue inferior en quienes recibieron budesonida inhalada precozmente respecto a placebo, aunque esta mejoría podría haber ocurrido a expensas de un aumento en la mortalidad en ese grupo.

**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 DBP es la complicación más frecuente en prematuros < 1000g. Los únicos tratamientos farmacológicos que han demostrado cierta utilidad para prevenirla son la vitamina A y la cafeína<sup>1</sup>. Aunque los glucocorticoides sistémicos también resultan eficaces, deben evitarse por riesgo de producir perforaciones gastrointestinales y parálisis cerebral<sup>2</sup>. Los glucocorticoides inhalados podrían conferir similares efectos beneficiosos en el pulmón y con menos efectos adversos, pero los ECA realizados no han sido concluyentes<sup>3,4</sup>, tal vez por no aplicar la posología o el tipo de corticoides adecuados.

**Validez o rigor científico:** se trata de un ECA de excelente calidad metodológica, con bajo riesgo de sesgos (generan y ocultan adecuadamente la secuencia de aleatorización, está enmascarado a pacientes, personal y promotores, las cointervenciones son similares en ambos grupos, las pérdidas son < 1%, además afectan homogéneamente y se analiza por intención de tratar). Asimismo, definen DBP exhaustivamente, calculan el tamaño de la muestra y realizan un análisis de subgrupos que controla la influencia de edad gestacional, la corioamnionitis o la intubación. Un posible sesgo de ejecución fue la heterogénea tasa de mortalidad entre los hospitales que participaron. Como –inevitable– limitación, sobre la variable compuesta “muerte o DBP a las 36sEG”, desconocemos qué proporción de bebés fallecidos hubiese desarrollado DBP en la 36sEG, por lo que (si la budesonida influyó en su mortalidad) para el resultado individual “DBP a las 36s” se habría perdido la aleatorización inicial. El tiempo de seguimiento impide recoger datos valiosos a largo plazo, como el neurodesarrollo, pero serán presentados en un posterior estudio.

**Importancia clínica:** si bien para el resultado compuesto “DBP o muerte” la incidencia fue inferior (en el GI del 40% frente al 46,3% en el GC), la reducción absoluta del riesgo (RAR) fue del -6,25% (IC 95: 0,37 a 12,88) nos advierte de que tiene nula significación. Además, aunque los resultados secundarios aparenten discrepar y el GI sí muestre una posibilidad significativamente menor de sufrir DBP (RAR: 10,19% [IC 95: 3,4 a 16,99]; número necesario a tratar [NNT]: 10 [IC 95: 5,9 a 29,4])<sup>\*</sup>, en realidad este resultado podría estar sesgado, pues analiza tan solo a los sobrevivientes que cumplieron 36sEG (hubo menor incidencia en el GC).

Asimismo, el GI muestra un aumento del riesgo absoluto de mortalidad (RAR: 3,33% [IC 95: 1,48 a 8,14]) que no resulta significativo y tanto pudo deberse al azar o por alguna desconocida comorbilidad asociada a la budesonida, que consiguiera evitar DBP, pero a expensas de aumentar la mortalidad; esto último tal vez sería plausible por la elevada dosis de budesonida utilizada (800 µg/d).

\* Datos calculados por los autores del estudio.

Dos metanálisis Cochrane<sup>3,4</sup>, que reúnen pocos pacientes y con posologías heterogéneas, concluyen que administrar glucocorticoides inhalados a prematuros  $\geq 7$  días de vida no previene la BDP. Tampoco en el reciente protocolo de seguimiento de los pacientes con DBP del Grupo de Trabajo de Patología Respiratoria Perinatal de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica lo aconseja<sup>5</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** este estudio no consigue despejar la incógnita sobre la relación beneficio/riesgo (evitar DBP/deterioro del neurodesarrollo-mortalidad), por lo que las pruebas disponibles sobre la seguridad y eficacia del tratamiento con budesonida inhalada iniciado durante las primeras 24 horas de vida en recién nacidos  $< 1000$ g y a las dosis experimentadas no permiten realizar una recomendación para su uso en la prevención de DBP. Por tanto, en espera de nuevos estudios que valoren la relación riesgo/beneficio de otros corticoides y/o regímenes de dosificación, parecería razonable restringir su uso a la DBP grave ya establecida.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. González de Dios J, Balaguer Santamaría A. El tratamiento de la apnea de la prematuridad con cafeína parece eficaz para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar. *Evid Pediatr.* 2006;2:44.
2. 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:CD001969.
3. Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD001969.
4. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late ( $\geq 7$  days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD002311.
5. Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Alfonso Diego J, Barrio Gómez de Agüero MI, Callejón Callejón A, Cortell Aznar I, et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *An Pediatr (Barc).* 2016;61.e1-9.