

Viernes 17 de octubre de 2003

Mesa Redonda:

**“Patología respiratoria
prevalente”**

Moderadora:

Begoña Domínguez Aurrecochea

Pediatra, CS “Otero”, Oviedo, Asturias

■ **Actualización en asma.**

Carlos Pardo Martínez

Pediatra, CS “Perpetuo Socorro”, Huesca.

■ **Novedades terapéuticas en laringitis
y bronquiolitis.**

Maite Callén Bleuca

Pediatra, CS de Bidebieta,

San Sebastián-Donostia.

■ **Actualización de sinusitis y otitis.**

Miguel Ángel Fernández-Cuesta Valcarce

Pediatra, CS “Juan de la Cierva”, Getafe, Madrid.

■ **Prescripción racional de antibióticos:
teoría y realidad.**

Benjamín Herranz Jordán

Pediatra, CS “El Abajón”, Las Rozas, Madrid.

Textos disponibles en

www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Callén Bleuca M. Situación actual del tratamiento en bronquiolitis y laringitis. En: AEPap ed. Curso de actualización Pediatría 2003. Madrid: Exlibris Ediciones, 2003; p. 61-72.

Situación actual del tratamiento en bronquiolitis y laringitis

Maite Callén Bleuca

Pediatra. Centro de Salud de Bidebieta, San Sebastián-Donostia.

mcallen@apge.osakidetza.net

RESUMEN

La bronquiolitis es la infección respiratoria más frecuente del lactante y causa de gran morbilidad. El tratamiento clásico es el soporte y apoyo ventilatorio, muchos fármacos se han ensayado pero con efectividad controvertida. En este capítulo, después de analizar la situación actual del diagnóstico y tratamiento de la bronquiolitis siguiendo la metodología de la medicina basada en la evidencia, se concluye que, el diagnóstico de la bronquiolitis es clínico y que no hay actualmente ningún fármaco con evidencia suficiente para ser recomendado. Los beta2-agonistas y la adrenalina no disminuyen los ingresos y los días de hospitalización, el uso de corticoides puede disminuir la tasa de ingresos, el heliox y el surfactante pueden ser eficaces en las bronquiolitis graves. No son efectivos la ribavirina, antibióticos, inmunoglobulinas e interferón. El tratamiento con corticoides inhalados no disminuye los episodios de sibilancias postbronquiolitis y faltan ensayos sobre el efecto del montelukast.

El tratamiento de la laringitis en los últimos años está bien establecido; los corticoides sistémicos o nebulizados mejoran los síntomas y reducen los ingresos. Los más estudiados son la dexametasona por vía oral o intramuscular y la budesonida inhalada; no se han observado diferencias entre ellos aunque los datos disponibles son limitados. La adrenalina nebulizada mejora los síntomas en la laringitis y no se han descrito diferencias significativas en los efectos secundarios comparado con placebo. El tratamiento de elección en atención primaria es dexametasona oral.

BRONQUIOLITIS

La bronquiolitis es una enfermedad aguda de etiología viral, caracterizada por la obstrucción de la pequeña vía aérea. Es la infección respiratoria baja más común en los niños menores de 2 años. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el agente responsable del 60% de los casos en los niños hospitalizados en época epidémica¹, otros responsables en orden de importancia son los virus *parainfluenza*, *adenovirus* e *influenza* y *Mycoplasma pneumoniae* en niños mayores.

Cada año, alrededor del 10% de los lactantes tiene bronquiolitis, el pico de infección se produce entre los 2 y los 6 meses² y 2-5% de los casos en niños menores de 12 meses requiere hospitalización³. La tasa de ingresos por bronquiolitis en niños menores de seis meses desde 1980 en EEUU, ha aumentado en un 250%, mientras que la tasa de mortalidad permanece constante, inferior a un 3%⁴.

Estos datos parecen reflejar, más que un aumento en la gravedad de la bronquiolitis, un cambio en los protocolos de actuación, monitorización (incorporación de la saturación de oxígeno) y en los criterios de ingreso. La alta incidencia de la enfermedad, el gran número de hospitalizaciones, el trastorno para el niño, la inquietud familiar y la falta de evidencia sobre la efectividad de los tratamientos utilizados hace que el pediatra en la práctica diaria se formule muchas preguntas a la hora de tomar decisiones ante un niño con bronquiolitis.

Este capítulo intentará responder algunas de estas preguntas bajo el prisma de la medicina basada en la evidencia, la cual integra la experiencia personal con las mejores pruebas obtenidas de una búsqueda sistemática de la literatura.

Preguntas a responder

El diagnóstico de bronquiolitis está basado en criterios clínicos bien definidos³ (episodio de sibilancias en

un niño menor de 12 meses acompañado de síntomas de infección respiratoria viral, rinitis, fiebre, tos, en época epidémica). Nos preguntamos si realizar una radiografía de tórax, un hemograma o la detección del antígeno (Ag) VRS por inmunofluorescencia, es necesario para el diagnóstico, o si los resultados de estas pruebas, pueden modificar el tratamiento y la pauta de actuación.

El tratamiento básico de la bronquiolitis es de soporte, es decir, mantener una oxigenación e hidratación adecuada y apoyo ventilatorio en caso de fallo respiratorio⁵. Numerosos fármacos, broncodilatadores, corticoides, antivirales y otros se han preconizado y utilizado en distintos momentos. Si alguno de estos fármacos es eficaz y efectivo en el tratamiento de la bronquiolitis en cuanto a disminuir la dificultad respiratoria, el número de ingresos o los días de hospitalización es otra de las preguntas a contestar:

- ¿Es suficiente la clínica para el diagnóstico de bronquiolitis? ¿Son útiles la radiografía de tórax, el hemograma y el Ag VRS en el diagnóstico de bronquiolitis? (Suponiendo que el resultado de alguna de ellas genere un cambio en la toma de decisiones respecto al tratamiento o en la evolución de la enfermedad.)
- ¿Hay algún fármaco efectivo en el tratamiento de la bronquiolitis? ¿Es efectivo el salbutamol nebulizado en cuanto a disminuir la dificultad respiratoria (mejoría escala clínica y saturación de oxígeno), reducir el número de ingresos y los días de hospitalización, la adrenalina nebulizada, el bromuro de ipatropio nebulizado, los corticoides orales, antibióticos, ribavirina, interferón inhalado, inmunoglobulina VRS intravenosa, helio-oxígeno inhalado?
- ¿El tratamiento con glucocorticoides inhalados o antagonistas de los receptores de los leucotrienos, disminuyen el número o gravedad de los episodios de sibilancias postbronquiolitis?

Metodología

Cada una de las preguntas que se plantea, se responde siguiendo un proceso explícito, según la metodología de la medicina basada en la evidencia:

1. Elaboración de una pregunta precisa, que incluya los siguientes componentes: paciente o problema, intervención o comparación, resultados de la intervención⁶. Una vez determinada la pregunta se decide el tipo de estudio más adecuado para responderla.

2. Búsqueda bibliográfica, comenzando por las bases de datos secundarias en las que ya se puede encontrar una respuesta elaborada para la pregunta: Cochrane Library, Trip Database, Clinical Evidence, Up to Date y continuando con Medline.

3. Lectura crítica del o de los artículos seleccionados siguiendo un proceso formal y estructurado según las directrices del CASP⁷ (Critical Appraised Skills Programme) y utilizando el programa CASPe⁸ (programa de habilidades de lectura crítica) con traducción al español del anterior.

4. Evaluación de la evidencia de acuerdo a unos criterios predeterminados y respuesta a la pregunta formulada.

Diagnóstico

¿Es suficiente la clínica para el diagnóstico de bronquiolitis? ¿Son útiles la radiografía de tórax el hemograma y el AgVRS en el diagnóstico de bronquiolitis, suponiendo que el resultado de alguna de ellas genere un cambio en la toma de decisiones respecto al tratamiento o en la evolución de la enfermedad?

En febrero de este año la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), que dentro de un programa de práctica basada en la evidencia desarrolla información científica en la que basar las guías de práctica clínica, ha publicado una revisión sistemática⁹ (RS) que responde a muchas de nuestras preguntas.

Los autores hacen una RS de la literatura, extraen los datos pertinentes de los estudios elegidos y generan un resumen de la evidencia en tablas. Seleccionaron estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados con grupo control (ECAs) para las preguntas de diagnóstico y solo ensayos clínicos para las de tratamiento y profilaxis. La búsqueda, desde 1966 para RS y desde 1980 para ECAs y otros estudios, finaliza el uno de Abril del 2001, se realizó en Medline, Cochrane Library y Health Economics Evaluation Database, consultaron con expertos si existían ECAs no publicados e hicieron una búsqueda manual a partir de los artículos más pertinentes (solo se incluyeron artículos en inglés). A todos los estudios se les exigió, que las variables medidas fueran clínicamente importantes y extraíbles, además de un tamaño muestral superior a diez. De 744 artículos seleccionaron 83, el director del estudio realizó las tablas de evidencia, un equipo de investigadores las revisó e independientemente puntuaron la calidad de cada ensayo en una escala de 1 a 4, los desacuerdos se resolvieron por consenso, en el 98% de los 61 artículos sobre tratamiento y profilaxis el acuerdo entre revisores no varió en más de un punto.

Esta revisión no encuentra artículos específicamente dirigidos al diagnóstico de bronquiolitis. Ninguna de las pruebas complementarias analizadas, en los 16 estudios que incluye la revisión, radiografía de tórax, hemograma y AgVRS ofrece datos que indiquen una enfermedad más grave, un peor pronóstico o que sugieran una modificación del tratamiento. Los parámetros relacionados con mayor gravedad son puramente clínicos: mal estado general, edad gestacional menor de 34 semanas, comorbilidad, edad menor de tres meses y rápida progresión de los síntomas^{10,11}. La radiografía de tórax se ha relacionado con el uso indebido de antibióticos en función de los hallazgos en la misma (infiltrados, atelectasias)¹².

Conclusiones

- No hay estudios dirigidos al diagnóstico de bronquiolitis.
- La enfermedad se diagnostica por criterios clínicos bien definidos.

- En estudios diseñados para evaluación de fármacos, la radiografía de tórax, el hemograma y la detección del AgVRS no aportan nada al pronóstico y tratamiento de la bronquiolitis.

Tratamiento

¿Existe algún fármaco efectivo en el tratamiento de la bronquiolitis aguda?

El volumen de la literatura que responde a esta pregunta es mucho mayor; y sin embargo la evidencia está limitada por ECAs de baja calidad y variables que no son comparables entre los estudios. La misma RS de la AHRQ⁹ concluye que:

- Algunas intervenciones parecen ser eficaces a falta de ensayos rigurosamente diseñados con un adecuado tamaño muestral: beta-2 adrenérgicos, bromuro de ipatropio, adrenalina, corticoides sistémicos (dexametasona) y en niños con bronquiolitis graves, heliox y surfactante.
- Otros no han demostrado ningún efecto y se pueden rechazar: ribavirina en aerosol, antibióticos, furosemida nebulizada, inmunoglobulina VRS como tratamiento y alfa interferón inhalado.
- En el momento actual la evidencia es insuficiente para recomendar cualquiera de los tratamientos estudiados por encima del tratamiento de soporte habitual.

A partir de estas conclusiones, consideraremos solo las preguntas sobre los fármacos potencialmente eficaces, teniendo en cuenta las variables de mayor importancia en el primer nivel de atención, en los centros de salud y los artículos pertinentes publicados desde la fecha de búsqueda de esta RS.

¿Son efectivos los broncodilatadores en el tratamiento de la bronquiolitis en cuanto a disminuir la dificultad respiratoria, el número de ingresos y los días de hospitalización?

Beta-2 agonistas

Dos revisiones sistemáticas^{13,14} de buena calidad encontraron que los broncodilatadores (BD) inhalados, mejoran la puntuación de la escala de síntomas a corto plazo en niños tratados en la consulta, en urgencias e ingresados, pero no encontraron evidencia de que disminuyan las tasas de ingresos o una mejoría importante en la saturación de oxígeno. Los B2-agonistas no disminuyeron los días de estancia en el hospital.

Las dos revisiones excluyeron estudios que incluían niños de alto riesgo. No todos los autores informaron de la frecuencia de efectos secundarios del tratamiento pero Klassen¹⁵ y Schuh¹⁶ refieren un aumento significativo de la frecuencia cardíaca (FC) en los que reciben salbutamol nebulizado. Ho¹⁷ observa una desaturación de oxígeno comparado con el valor previo en la mayoría de niños tratados con salbutamol, pero la media de la caída máxima no fue significativa.

Ambas revisiones concluyen que hacen falta otros ensayos clínicos bien diseñados, placebo-control, que midan otras variables como número de visitas posteriores o duración de la enfermedad.

Adrenalina

Se ha postulado que los efectos alfa-adrenérgicos de la adrenalina son importantes en la bronquiolitis por la vasoconstricción de los vasos pulmonares que reduce el edema de la mucosa y el exudado y por tanto reduce la obstrucción de la vía aérea. El tratamiento de la bronquiolitis con adrenalina nebulizada ha demostrado en algunos estudios ser eficaz disminuyendo a corto plazo la frecuencia respiratoria (FR), mejorando la saturación de oxígeno, la escala de síntomas¹⁸ y el número de ingresos¹⁹.

Menon¹⁹ (1995) en un ECA aleatorizado que incluyó 42 niños con bronquilitis leve y moderada, comparó en urgencias de un hospital terciario, el tratamiento con adrenalina nebulizada, 3mL (1:1000) frente a salbutamol nebulizado. Los niños del grupo tratado con adrenalina

a los 60 minutos mejoran la saturación de oxígeno, pero esta diferencia desaparece a los 90 minutos, no hay diferencia en cuanto a disminuir la FR o disminuir la dificultad respiratoria, sin embargo 33% de niños del grupo adrenalina ingresaron frente al 81% del grupo salbutamol ($p=0.003$, $NNT=2$), es decir, según este trabajo la adrenalina puede ser eficaz (frente a salbutamol) en la prevención de la hospitalización de niños con bronquiolitis aguda, solo hay que tratar a 2 niños para evitar un ingreso. Además de la pequeña muestra, este estudio tiene otras pegadas: no dice los criterios de admisión, los grupos son similares en cuanto a escala clínica y demografía pero no sabemos si frente a edad gestacional al nacimiento, hidratación e ingesta oral, y no incluyeron en el ensayo a 33 niños que cumplían los criterios de inclusión lo cual va en contra de la validez externa de este estudio, es decir de la aplicabilidad de los resultados. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos, temblor, palidez y vómitos.

Muchos autores basándose en estos artículos, han aconsejado tratar la bronquiolitis con adrenalina, pero dos importantes ECAs publicados este año concluyen que la adrenalina nebulizada no es efectiva en el tratamiento de los niños hospitalizados por bronquiolitis.

Petal et al²⁰ (2002) en un ensayo clínico de alta calidad metodológica (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, análisis por intención de tratar), en el que incluyen 149 niños menores de 12 meses hospitalizados por un primer episodio de bronquiolitis (sibilancias y rinitis, fiebre o tos) hacen tres grupos de tratamiento homogéneos en cuanto a etnia, edad media, edad gestacional, forma de alimentarse, exposición al humo de tabaco, atopia y duración media de los síntomas antes de la inclusión en el estudio. Un grupo recibe adrenalina racémica 2.25% 0.03mL/Kg/dosis, otro salbutamol 5% 0.03mL/Kg y el tercero placebo (salino 0.9%) 0.3mL/Kg, y no encuentran diferencias entre los tres grupos en la media de días de hospitalización (horas), en el tiempo medio hasta alcanzar una adecuada ingesta de líquidos por boca, una oxigenación normal y mínima dificultad respiratoria (escala RDAI < 4), y tampoco en el número de readmisiones.

Wainwright et al²¹ (2003) en otro ensayo de excelente calidad (3 en la escala de Jadad) que incluye 194 niños con un primer episodio de sibilancias diagnosticado de bronquiolitis, comparan el tratamiento con L-adrenalina 1% 4mL frente a 4 mL de salino, tres dosis a partir del ingreso, midiendo la FR, FC, dificultad respiratoria y saturación de oxígeno. No observan diferencias en el tiempo de estancia en el hospital (variable principal) ni en las demás variables. La FC aumentó significativamente después de cada nebulización de adrenalina.

Un ensayo clínico reciente²² refiere mejores resultados en cuanto a disminución de la escala de síntomas en niños con bronquiolitis leve tratados ambulatoriamente cuando nebulizan la terbutalina con solución hipertónica versus salino, los mismos autores en niños hospitalizados comparan la adrenalina nebulizada con solución hipertónica versus adrenalina-salino obteniendo una mejoría discreta pero significativa en la escala clínica los 3 primeros días y en cuanto a la duración de la hospitalización $4 \pm 1,9$ y $3 \pm 1,2$ días²³.

Bromuro de ipatropio

Las evidencias sobre la eficacia del bromuro de ipatropio solo o asociado a salbutamol cuando se compara con placebo o salbutamol solo, se derivan de 3 ECAs^{24,25,26} en los que no se encuentra beneficio en la disminución de la dificultad respiratoria, en la saturación de oxígeno, en el número de ingresos o días de estancia en el hospital. Solo uno de ellos²⁴, en 17 niños tratados con salbutamol más bromuro de ipatropio nebulizado, observan un aumento en la saturación de oxígeno.

Conclusiones

- Los BD producen una pequeña mejoría en la escala de síntomas clínicos de poca significación clínica.
- Los beta-2 agonistas nebulizados no disminuyen la tasa de ingresos ni los días de estancia en el hospital por bronquiolitis. No mejoran la saturación de oxígeno ni la FR.

- Los beta-2 agonistas tienen efectos secundarios: aumento de la FC, temblor, palidez, vómitos.
- En un ensayo clínico la adrenalina nebulizada evitó el ingreso de 1 niño con bronquiolitis por cada 2 niños tratados.
- En niños hospitalizados la adrenalina nebulizada no es mejor que el salbutamol y el placebo en disminuir el tiempo de hospitalización, la FR, la saturación de oxígeno y la dificultad respiratoria.
- Los efectos secundarios de la adrenalina son similares al salbutamol.
- Dos ensayos clínicos obtuvieron mejores resultados en la escala de síntomas al nebulizar terbutalina y adrenalina con solución hipertónica versus salina.
- El bromuro de ipatropio nebulizado no es eficaz en el tratamiento de la bronquiolitis.
- Los beta-2 agonistas nebulizados no están indicados en el tratamiento de la bronquiolitis.
- La adrenalina nebulizada no es efectiva en el tratamiento de los niños ingresados por bronquiolitis.

¿Son efectivos los corticoides orales en el tratamiento de la bronquiolitis en cuanto a disminuir la dificultad respiratoria, el número de ingresos y los días de hospitalización?

Teóricamente, las drogas antiinflamatorias pueden ayudar en una fase temprana de la bronquiolitis en la que la inflamación de los bronquiolos es el hallazgo patológico más importante²⁷. En este sentido los corticoides sistémicos han sido y son ampliamente utilizados pero con dudosa efectividad, es importante clarificar su utilidad por sus posibles efectos secundarios: inmunosupresión, hiperglucemia.

Garrison *et al* (2000)²⁸ publican una revisión sistemática que incluye 6 ensayos clínicos aleatorizados (347 niños) que comparan distintos corticoesteroides sistémicos (metilprednisolona, hidrocortisona, prednisona, dexametasona y prednisolona) versus placebo en niños de 1 a 24 meses ingresados con bronquiolitis). No encontraron diferencia significativa en la duración media de la estancia en el hospital -0,45 días (IC 95% -1,05 a +0,18). Cuando excluyen los ensayos que habían incluido niños con sibilancias previas, los resultados (4 ensayos) son similares, -0,29 días (IC 95% -0,7a +0,13). La puntuación de la escala clínica fue significativamente más baja en 3 ECAs (197 niños) a las 24 horas de iniciado el tratamiento en el grupo tratado con corticoides, diferencia estandarizada de la media 1,6 (IC 95% 1,92 a 1,28). En esta RS no se identificaron estudios no publicados, lo cual puede significar un sesgo importante. No se consideraron posibles complicaciones de los corticoides como infecciones o hemorragia gastrointestinal.

Estos resultados son controvertidos y de poca importancia clínica pero Schuch²⁹ *et al.* publican en enero de 2002 un importante ensayo clínico de excelente calidad (Jadad 4) aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, análisis por intención de tratar, en 71 niños de 2 a 24 meses de edad (media 6,5 meses) 61% varones, que acuden a un servicio de urgencias por un primer episodio de sibilancias con dificultad respiratoria y síntomas de infección respiratoria alta con una puntuación en la escala clínica RDAI (evalúa la dificultad respiratoria, mide sibilancias y retracciones) igual o superior a 6. Excluyen los niños con historia previa de sibilancias, tratamiento broncodilatador o con corticoides, enfermedad cardiopulmonar previa o antecedentes de respiración asistida y a los que ingresan directamente al ser atendidos en urgencias. El grupo experimental (N=34, 34 analizados) recibe dexametasona oral 1 mg/Kg inicial, seguido de 0,6 mg/Kg/día durante 5 días, el grupo control (N= 36, 36 analizados) placebo indistinguible del tratamiento experimental 5 días. Al cabo de 4 horas en el grupo dexametasona tienen una respuesta pobre, es decir RACS (RDAI más la FR) peor que -2, el 17% de niños, en el grupo control el 41%. Ingresan 19% del grupo tratado y el 44% del grupo control NNT 4 (IC

95% 3-36). Al cabo de siete días no existían diferencias en la escala clínica entre los dos grupos. Es un trabajo metodológicamente sólido, al que a pesar de todo se le pueden hacer algunas críticas: el número de exclusiones es muy elevado aunque parecen razonables los criterios de exclusión, no sabemos qué repercusión clínica tiene una mejoría de 2 puntos en la escala clínica. Podemos concluir que la dexametasona oral como tratamiento ambulatorio en las bronquiolitis leves y moderadas produce una mejoría clínica más rápida y menos ingresos que no tratarlas, el tratamiento de 4 niños con un primer episodio de bronquiolitis aguda moderada evita un ingreso en el hospital.

Conclusiones

- En niños hospitalizados por bronquiolitis los corticoides orales no disminuyen la estancia media, pero producen una discreta mejoría en la escala clínica de síntomas.
- En un ensayo clínico de alta calidad la dexametasona oral a dosis de 0,6 mg/Kg administrada en la bronquiolitis leve y moderada disminuyó la dificultad respiratoria y el número de ingresos. Por cada cuatro niños tratados se evitó un ingreso.

¿Es eficaz el heliox en el tratamiento de niños ingresados con bronquiolitis?, ¿y el surfactante?

La evidencia de la eficacia del heliox, mezcla gaseosa de helio y oxígeno empleada con éxito en otras enfermedades respiratorias obstructivas, se deriva del ECA de Hollman *et al*³⁰ que pone de manifiesto una mejoría respiratoria sobre todo en las bronquiolitis (VRS+) graves. Este ensayo tiene algunos problemas: pequeño tamaño de la muestra, N=18, cinco de los niños incluidos no habían entrado en la randomización y la mayoría tienen otras enfermedades concomitantes, cardiopatía y asma. Martínón³¹ realiza un estudio prospectivo en lactantes previamente sanos con bronquiolitis aguda en el que se observa una mejoría significativa de la dificultad respiratoria, estimada por escala clínica, al compararla con el grupo control.

En el niño con bronquiolitis grave se han detectado alteraciones en la cantidad y calidad del surfactante, basándonos en esto se ha propuesto el tratamiento con aporte de surfactante exógeno. Los estudios existentes sugieren una mejoría clínica, en la gasometría y en la función pulmonar en las primeras 68 horas después de su aplicación³² y una disminución de los días bajo ventilación mecánica y de estancia en UCI³³.

Conclusión

- El tratamiento con Heliox es efectivo en las bronquiolitis graves y el surfactante está indicado en lactantes con bronquiolitis VRS+, con ventilación mecánica

Pronóstico

¿Los GCI y los antagonistas de los receptores de los leucotrienos disminuyen el número y gravedad de los episodios de sibilancias postbronquiolitis?

De cinco³⁴⁻³⁸ estudios que miden, el efecto de la budesonida administrada en la fase aguda o en las semanas siguientes a la enfermedad (1-8 semanas), sobre el número y gravedad de los episodios de sibilancias durante los 4-24 meses posteriores a la bronquiolitis, solo uno³⁶ refiere una disminución en el número de niños con tratamiento inhalado por asma al cabo de dos años.

El único estudio con fluticasona³⁹ (36 semanas, 500 mg/día) sigue a los niños hasta los dos años, solo encuentra una pequeña pero significativa disminución de la tos nocturna a las 36 semanas. Otro estudio⁴⁰ con beclometasona (400 mg/día) administrada mediante cámara Babyhaler®, después de una bronquiolitis leve-moderada durante 3 meses, no encontró diferencias al cabo de un año de seguimiento.

Debido a las diferentes dosis de GCI empleadas y a la diferencia en la duración de los tratamientos, es difícil comparar datos entre estos estudios pero no hay evidencia de que los corticoides inhalados administrados durante la fase aguda o después de una bronquio-

litis disminuyan el número y gravedad de los episodios de sibilancias.

Es decir, el tratamiento con GCI en la fase aguda y posterior de la bronquiolitis no está indicado para el control de los cuadros posteriores de sibilancias recurrentes.

Recientemente en el mismo sentido, se ha publicado un estudio⁴¹ con antagonistas de los receptores de los leucotrienos, con la hipótesis de que, al disminuir por otra vía la inflamación e hiperrespuesta bronquial post-bronquiolitis también disminuirán los episodios de sibilancias. Resultados preliminares sugieren que los niños tratados con montelukast a partir del séptimo día de la bronquiolitis y seguidos durante un año tienen menos episodios de sibilancias y menos días con tos. No hay evidencia suficiente que nos permita valorar la efectividad de este tratamiento.

LARINGITIS

La laringitis subglótica es la infección obstructiva de la vía aérea superior más frecuente en la infancia, afecta principalmente a niños entre 6 meses y 6 años y la incidencia máxima es en los meses de septiembre a enero. Supone alrededor del 1% de los motivos de consulta en urgencias, entre el 6-10% pasan unas horas en observación y el 1% ingresa⁴². Aunque, laringitis, laringotraqueo-bronquitis y crup no son iguales en la etiología y en la clínica, los tres términos se confunden en la literatura y el tratamiento en Atención Primaria y urgencias es el mismo.

En los dos últimos años hay muy pocas referencias en la literatura sobre el tratamiento de la laringitis, parece ser un tema bien establecido y con poca discusión en este momento, por lo cual centramos la búsqueda de las siguientes preguntas, en las bases de datos secundarias y analizamos los artículos recientes pertinentes.

¿Son eficaces los corticoides en el tratamiento de la laringitis, en cuanto a disminuir los síntomas y evitar ingresos en el hospital?, ¿cómo son más eficaces los

corticoides, sistémicos o inhalados?, y ¿cuál es el corticoide de elección en el tratamiento de la laringitis?

Dos revisiones sistemáticas de buena calidad publicadas por Ausejo *et al*^{43,44} demuestran que los corticoides son superiores a placebo en cuanto a:

- Mejorar la escala de severidad del crup al cabo de 6 y de 12 horas después de su administración, -1.0 (95% IC -1.5 a -0.6) y -1.0 (95% -1.6 a -0.4), siendo necesario tratar a 7 niños para que uno de ellos mejore a las 6 horas y 5 para mejorar a las 12 horas.
- Disminuir el número de tratamientos con adrenalina, 9% (IC 95% 2% a 16%) menos en los tratados con budesonida y 12% (IC 95% 4 a 20%) en los que reciben dexametasona.
- Disminuir el tiempo medio de estancia en urgencias, -11 horas (IC 95% -18 a 4).
- No disminuyen el número de ingresos en el hospital.

Los autores encontraron algunos ECAs con resultados negativos no publicados; hay que tener en cuenta por tanto un sesgo de publicación.

Clinical Evidence en una revisión y evaluación crítica de la literatura que incluye solamente ensayos con asignación aleatoria y con análisis por intención de tratar (fecha búsqueda mayo 2001)⁴⁵ y en la que analiza los ECAs por separado concluye:

- Los estudios están realizados en servicios de urgencias y hospitales.
- Una dosis única de dexametasona IM mejora significativamente la puntuación en la escala de síntomas en las 5 horas siguientes (-2.9 vs -1,3), reduce la probabilidad de ingreso en un 75% y reduce la necesidad de tratamiento posterior después del alta en un 70%.

- Los esteroides nebulizados versus placebo reducen en más del 50% las probabilidades de una respuesta pobre al tratamiento en el plazo de 2-5 horas y reducen a la mitad el riesgo de ingreso.
- La dexametasona sistémica y la budesonida nebulizada son igualmente eficaces en la reducción de los síntomas y la reutilización de los servicios sanitarios después del alta (tres ensayos clínicos), en un ensayo, menos niños del grupo de dexametasona oral fueron ingresados (RR para corticoide oral/budesonida nebulizada 0,53 IC 95% 0,34-0,81).
- Hay evidencia limitada que sugiere que en niños ingresados con crup, una dosis única de 0,3 mg/Kg de dexametasona oral es tan efectiva como una dosis de 0,6 mg/Kg.

Con fecha posterior se han publicado los siguientes ensayos clínicos:

- Un ECA de buena calidad⁴⁶ (N=264) que compara la dexametasona oral 0,6 mg/Kg frente a dexametasona nebulizada 160 microgramo o placebo, en niños con laringitis leve sin ningún tratamiento previo; se observó menor necesidad de otros tratamientos adicionales ($p=0,02$) y resolución más rápida de los síntomas durante el primer día ($p=0,01$) con dexametasona oral.
- Comparación de dexametasona intramuscular 0,6 mg/Kg frente a la oral 0,6 mg/Kg en 96 niños con crup moderado-severo, no obtiene diferencias significativas a las 24 horas y 10 días en la proporción de niños con estridor, tos, patrón de sueño y mejoría de los síntomas (cuestionario telefónico)⁴⁷.

En resumen, los corticoides más estudiados en los ECAs realizados en niños con crup son dexametasona en dosis única por vía oral o intramuscular y también budesonida inhalada. La dexametasona oral en una sola dosis, es probablemente la pauta de elección, con una

eficacia y seguridad bien establecidas. Tiene una acción antiinflamatoria muy potente en comparación con otros corticoides como prednisona o metilprednisolona, una vida media prolongada (36-54 horas) y no tiene efecto mineralocorticoide⁴⁸. La budesonida nebulizada es el segundo corticoide más estudiado en los ECAs recientes; en los estudios comparativos frente a dexametasona no se han observado diferencias entre ambos. Prednisona oral, no hay ensayos clínicos con este corticoide en el crup, además tiene unas características bastante diferentes respecto a la dexametasona. Está por determinar cuál es la dosis óptima de dexametasona, entre 0,15 y 0,6 mg/Kg.

¿Es eficaz la adrenalina en el tratamiento de la laringitis? ¿Tiene efectos secundarios? ¿Cuál es el tratamiento de elección en la laringitis, adrenalina nebulizada, corticoides o ambos?

No hay revisiones sistemáticas que comparen el efecto de la adrenalina frente a placebo en la laringitis aguda. Un ECA pequeño⁴⁹ (n=54) observó mejoría significativa de los síntomas al cabo de 30 minutos de la nebulización de 0,5 mg/Kg de adrenalina racémica diluida en 2 ml de salino, puntuación media 2 versus 3,6 en el grupo placebo ($p < 0,01$). A las 2 horas, la tercera parte de los niños presentaron recurrencia de los síntomas con una severidad similar a la de antes del tratamiento. No hubo diferencias significativas en los efectos secundarios respecto a placebo.

Un ECA⁵⁰ compara adrenalina versus budesonida nebulizada en niños hospitalizados (n=66); la puntuación de la escala clínica del crup y la duración del ingreso fueron similares. Es razonable pensar que los corticoides y la adrenalina al actuar por mecanismos de acción diferentes tienen un efecto aditivo; en muchos hospitales se usan ambos, pero no hay ensayos clínicos que demuestren que el efecto combinado de ambos respecto a corticoides solo, disminuya los ingresos o la estancia media.

No hubo ninguna muerte debida al crup o al tratamiento en los ECAs revisados por Clinical Evidence⁴⁵ (1.000 niños).

Conclusiones

- Los esteroides sistémicos y los esteroides nebulizados mejoran los síntomas y reducen los ingresos hospitalarios en el crup.
- Hay poca diferencia en el efecto de los corticoides sistémicos e inhalados, pero los ensayos son limitados.
- La adrenalina nebulizada mejora los síntomas en el crup.
- No se han encontrado diferencias significativas respecto a los efectos secundarios después del tratamiento con adrenalina o placebo.
- El tratamiento de elección es probablemente una dosis (0,15 mg/Kg en laringitis leves y 0,6 mg/Kg en las moderadas-graves) de dexametasona oral.

Bibliografía

1. McConnochie KM. Bronchiolitis: What's in the name?. *Am J Dis Child* 1993;137:111-13
2. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kessel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-546
3. Kercsmar CM. Nelson's Essentials of Pediatrics. En WB. Saunders Company, eds. 3rd Edition, Philadelphia, 1998;483-484
4. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001;183:16-22
5. Kimpen JL, Schaad UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:479-481
6. Richarson WS, Wilson MC. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP Journal Club* 1995;123 (Nov-Dec):A-12.
7. Appraising and interpreting evidence. Critical Skills Programme (CASP) and Health Care Libraries Unit (HCLU), editor: 1999. Oxford, Update Software.
8. CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica, España [En línea][Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. URL disponible en <http://www.redcaspe.org>
9. Viswanathan M, King V, Bordley C, et al. Management of bronchiolitis in infants and children. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2003 [En línea][Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. URL disponible en <http://www.ahrq.gov/clinic/>
10. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991;145: 151-155.
11. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335:1259-1261
12. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996;348:292-295
13. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: A reappraisal and metaanalysis. *Pediatrics* 1997;100:233-239.
14. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilators for bronchiolitis. En: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
15. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991;118:807-811.
16. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990;117:633-637.
17. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991;66: 1061-1064.
18. Kistjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegard IL, Carlsen KH. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993;69:650-654.
19. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995;126:1004-1007.
20. Patel H, Platt RV, Pেকেles GS, Ducharme FM. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2002;141: 818-824.
21. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. A multicenter, randomised, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003;349:27-35.
22. Sarrel EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, Mandelberg A. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002;122:2015-20.

23. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Hourí S, Balin A, Priel IE. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalised infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003;123:481-3.
24. Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992;47:289-93.
25. Schuh S, Jhonson D, Canny G. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992;90:920-3.
26. Chwdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Pediatrics* 1995;15:77-84.
27. Lugo RA, Nahata M. Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. *Clin Pharm* 1993;12:95-116.
28. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:E44.
29. Schuch S, Coates AL, Binnie R, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002;140:27-32.
30. Hollman G, Shen G, Zeng L et al. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with bronchiolitis. *Crit Care Med*.1998;26:1731-1736.
31. Martinon-Torres F, Rodriguez Nuñez A, Martinon Sanchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002; 109: 68-73.
32. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;1251-1256.
33. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;79:219-225.
34. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;82:126-130.
35. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child* 1999;80:343-347.
36. Kajosaari M, Syanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:198-202.
37. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:512-517.
38. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998;132:849-853.
39. Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J* 2000;15:338-394.
40. Callén M, Aizpurua P, Ozcoidi I et al. Glucocorticoides inhalados y sibilancias postbronquiolitis. *An Esp Pediatr* 2000; 52:351-355.
41. Bisgaard H. Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-83.
42. Benito J. Avances recientes en el tratamiento de la laringitis. *An Esp Pediatr* 1998;49:444-447.
43. Ausejo M, Saenz A, Pham B, Kellner JD, Jonson DW, Moher D, Klassen TP. The effectiveness of glucocorticoids in treating croup: meta-analysis. *BMJ* 1999;319:595-600.
44. Ausejo M, Saenz A, Pham B, Kellner JD, Jonson DW, Moher D, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2, 2002.
45. Osmond M. Croup. *Clinical Evidence* 2002;7:297-306.
46. Luria JW, Gonzalez del Rey JA, DiGiulio GA, McAnaney CM, Olson JJ, Ruddy RM. Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1340-5.
47. Donaldson D, Poleski D, Knipple E, et al. Intramuscular versus oral dexamethasone for the treatment of moderate severe croup: a randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med* 2003;10:16-21.
48. Tratamiento del crup en los niños; ¿qué corticoide utilizar?. *Farmacia Comarca Este Guipúzcoa*. Hoja informativa Nº 8, Septiembre 2002.
49. Kristjansson S, Berg-Kelly K, Winso E. Inhalation of racemic adrenaline in the treatment of mild and moderately severe croup. Clinical symptom score and oxygen saturation measurements for evaluation of treatment effects. *Acta Paediatr* 1994;83:1156-1160.
50. Fitzgerald D, Mellis C, Johnson M, et al. Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics* 1996;97:722-725.

