Pediatría Basada en la Evidencia

Broncodilatadores en bronquiolitis: ¿debemos replantearnos su uso selectivo?

Carlos Ochoa Sangrador[a], Álvaro Gimeno Díaz de Atauri[b]

[a]Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. España • [b]Servicio de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Publicado en Internet: 20-septiembre-2021

Carlos Ochoa Sangrador: cochoas2@gmail.com

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en comparación con el manejo según recomendaciones de las guías actuales, el tratamiento de lactantes con bronquiolitis aguda utilizando la estrategia de terapia broncodilatadora guiada por fenotipos es una estrategia más rentable. Implica una menor probabilidad de ingreso hospitalario a costos totales más bajos. Se deben realizar ensayos controlados aleatorizados utilizando biomarcadores para estratificar a los pacientes con más probabilidades de responder a los broncodilatadores.

Comentario de los revisores: la información disponible no parece suficiente para realizar cambios en las recomendaciones actuales en el manejo de la bronquiolitis aguda. Seguimos necesitando un modelo predictivo que permita identificar a los potenciales respondedores a broncodilatadores, así como un ensayo clínico con suficiente tamaño muestral que estime la eficacia de la estrategia de su uso selectivo.

Palabras clave:
- Bronquiolitis
- Broncodilatadores
- Costo y análisis de costos

Bronchodilators in bronchiolitis: should we reassess their selective use?

Abstract

Authors' conclusions: compared to guidelines-guided strategy, treating infants with viral bronchiolitis using the phenotypic-guided bronchodilator therapy strategy is a more cost-effective strategy, because it involves a lower probability of hospital admission at lower total treatment costs. Randomized controlled trials using biomarkers to stratify patients most likely to respond to bronchodilators are necessary.

Reviewers' commentary: the available information does not seem sufficient to make changes to the current recommendations in acute bronchiolitis management. There is still need for a predictive model that allows to identify potential responders to bronchodilators, as well as a clinical trial with a sufficient sample size to estimate the effectiveness of the strategy of its selective use.

Key words:
- Bronchiolitis
- Bronchodilators
- Costs and cost analysis

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comparar el coste-efectividad del manejo de la bronquiolitis aguda (BA) según las recomendaciones generales de las guías de práctica clínica con el manejo adaptado al fenotipo del paciente.

Diseño: estudio de coste-efectividad.

Emplazamiento: Sistema Nacional de Salud de Colombia.

Población de estudio: lactantes menores de 2 años atendidos en urgencias por BA. Con datos de distintas publicaciones, se calculó la proporción de

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría* (www.evidenciasenpediatria.es).

Cómo citar este artículo: Ochoa Sangrador C, Gimeno Díaz de Atauri Á. Broncodilatadores en bronquiolitis: ¿debemos replantearnos su uso selectivo? Rev Pediatr Aten Primaria. 2021;23:317-20.

estos pacientes que pudieran corresponder a casos de bronquiolitis con fenotipo "proasmático o Th-2" (aislamiento de rinovirus, afectación fuera de los picos epidémicos de virus respiratorio sincitial, edad mayor de 12 meses, dermatitis atópica y sibilancias o tiraje subcostal como forma de presentación predominante).

Intervención: tratamiento con β_2-agonistas inhalados a los pacientes con fenotipo "proasmático o respuesta inmune tipo Th2" (grupo de intervención [GI]) o según las recomendaciones de las guías de práctica clínica (grupo de control [GC]), con tratamiento de soporte sin uso de broncodilatadores.

Medición del resultado: modelo de análisis de decisiones sobre lactantes menores de dos años atendidos en urgencias por BA con estimación de probabilidad de ingreso y, en los pacientes hospitalizados, probabilidad de ingreso en cuidados intermedios o intensivos. Se evalúa el tiempo de hospitalización y, en los tres subgrupos (urgencias, hospitalización convencional y cuidados intermedios/intensivos), la probabilidad de reingreso en los 10 días siguientes al alta. El modelo asume ausencia de mortalidad. La variable principal del modelo es la evitación de ingreso. Para el riesgo de hospitalización del GC se asumió el de la rama de placebo de la revisión Cochrane de 2015 de broncodilatadores frente a placebo en BA[1]. Para el riesgo de hospitalización del GI se asumió el de la rama de intervención de una revisión sistemática sobre uso de salbutamol con cámara para agudizaciones de broncoespasmo en menores de 5 años[2]. Para el riesgo de ingreso en cuidados intermedios o intensivos, tiempo de hospitalización y riesgo de reingreso, se asumieron las estimaciones de una muestra retrospectiva de 303 lactantes ingresados por bronquiolitis en un hospital de tercer nivel en Bogotá. Los costes directos se analizaron desde la perspectiva del proveedor de salud en base a los costes por hospitalización por bronquiolitis en Bogotá, Colombia. Se realizó análisis de sensibilidad para evaluar la robustez del modelo.

Resultados principales: se estimó que el 21,48% de los pacientes pertenecerían al "fenotipo proasmático o Th2". Con los supuestos del modelo, los costes en el GI serían 12,47 dólares americanos ($) menores que en el GC. La eficacia también sería mayor, con mayor probabilidad de evitar una hospitalización en el GI (0,7902 frente a 0,7638). Estos resultados fueron consistentes en las simulaciones del análisis de sensibilidad, con intervalo de incertidumbre del 95% (II 95) de costes por paciente de 184,37 a 336,51 $ en el GI y de 189,81 a 349,19 $ en el GC. El II 95 para evitación de un ingreso sería de 0,7315 a 0,8356 en el GI y de 0,7062 a 0,8201 en el GC. En el 59,4% de las repeticiones del análisis de sensibilidad, tanto los costes como la probabilidad de ingreso serían menores en el GI.

Conclusión: el tratamiento con broncodilatadores en determinados pacientes con BA con fenotipo "proasmático o de respuesta inmune Th2" podría ser coste-eficaz con reducción de la probabilidad de ingreso y menor coste. Son necesarios ensayos clínicos que confirmen esta hipótesis.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la BA constituye un reto terapéutico, por la falta de un tratamiento eficaz que asociar al sintomático y de soporte nutricional o respiratorio. En el momento actual se considera inapropiado el uso de broncodilatadores, por la falta de evidencia experimental que lo sustente[1]. Así consta en la guía NICE de 2015, revisada en 2019[3]. No obstante, siguen prescribiéndose en muchos pacientes, y no es excepcional la indicación de pruebas terapéuticas con broncodilatadores, tal y como se contemplaba en guías y documentos de consenso nacionales, ya desactualizados[4,5]. Los pacientes diagnosticados como BA, incluso si restringimos esta entidad a primeros episodios de sibilantes, constituyen una muestra heterogénea con patrones etiopatogénicos y clínicos diferenciados. Entre ellos, es posible que exista un grupo de pacientes que respondan a los broncodilatadores, aquellos catalogados como de "fenotipo proasmático". No obstante, los criterios de riesgo conocidos asocia-

dos a ese fenotipo, no han mostrado suficiente utilidad predictiva para identificar a los potenciales beneficiarios del tratamiento. El presente estudio trata de estimar el coste-efectividad de una estrategia de uso selectivo de broncodilatadores, administrados mediante dispositivos presurizados de inhalación con cámara con válvula (DPICV), en vez de la clásica administración por nebulización, con el objeto de proporcionar información suplementaria para la toma de decisiones.

Validez: estudio de coste-efectividad, con una adecuada definición de la población, intervención, comparación, medidas de resultado y tipo de análisis. No se contempla perspectiva social ni horizonte temporal. Las estimaciones de efectividad son indirectas, ya que asumen la estimación de una revisión sistemática antigua de estudios que comparaban broncodilatadores administrados con DPICV frente a nebulizados en menores de 5 años con episodios de sibilantes, entre los que solo 139 de los 491 pacientes eran el primer episodio[2]. La rama tratada con DPICV presentaba un riesgo de ingreso de 11,3%, frente al 21,7% de los nebulizados. En la revisión sistemática de referencia de pacientes con BA, el riesgo de ingreso era del 16,6% con broncodilatador nebulizado y de 23,6% con placebo (*odds ratio*: 0,77; intervalo de confianza del 95%: 0,44 a 1,33)[1]. Todas estas estimaciones son imprecisas ya que se basan en estudios de muy pequeño tamaño muestral y heterogéneos. No está claro el procedimiento de clasificación de "fenotipo proasmático", qué peso tuvo cada criterio de riesgo o si se aplicaron combinaciones de criterios. Los autores estimaron una prevalencia de dicho fenotipo del 21,48%, a partir los datos de diferentes estudios observacionales, aunque no detallaron el proceso de cálculo, asumiendo la capacidad predictiva de respuesta a broncodilatadores de dicha clasificación. Las estimaciones de costes parecen válidas, aunque referidas a Colombia. No se mencionan en los modelos los posibles efectos adversos del tratamiento. Se han realizado análisis de sensibilidad sobre variaciones de estimación de efectividad, que no parecen afectar a la robustez del modelo.

Importancia clínica: el tratamiento broncodilatador selectivo en BA con "fenotipo proasmático" se asoció a una reducción de costes por paciente de 12,47 $ y de ingreso hospitalario de aproximadamente el 2%, respecto al tratamiento recomendado sin broncodilatadores. El ahorro de costes e ingresos es discreto, aunque favorable al tratamiento. Por su escasa magnitud cualquier variación de las asunciones empleadas, por ejemplo, de la efectividad, podría comprometer los resultados. Esto ocurriría si asumiéramos el riesgo de ingreso de la revisión sistemática específica de BA[1], aunque en ella los broncodilatadores fueron administrados mayoritariamente en nebulización. Algo parecido podría pasar si consideráramos los efectos adversos de los broncodilatadores y su aceptación por los pacientes y familiares.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este estudio solo serían aplicables si adaptáramos las estimaciones de costes a nuestro entorno. La información disponible no parece suficiente para realizar cambios en las recomendaciones actuales. Seguimos necesitando un modelo predictivo que permita identificar a los potenciales respondedores a broncodilatadores, qué peso debe tener cada uno de los factores de riesgo (aislamiento de rinovirus, afectación fuera de los picos epidémicos de virus respiratorio sincitial, edad mayor de 12 meses, dermatitis atópica y sibilancias o tiraje subcostal como forma de presentación predominante), así como un ensayo clínico con suficiente tamaño muestral que estime la eficacia de la estrategia de su uso selectivo.

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

ABREVIATURAS

BA: bronquiolitis aguda • **DPICV:** dispositivos presurizados de inhalación con cámara con válvula • **GC:** grupo de control • **GI:** grupo de intervención • **II 95:** intervalo de incertidumbre del 95%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 2014:CD001266.
2. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. β-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. J Pediatr. 2004;145:172-7.
3. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical Guideline NG 9. 2015. En: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [en línea] [consultado el 07/06/2021]. Disponible en www.nice.org.uk/guidance/ng9
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda, Fundació Sant Joan de Déu (coords.). Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM. N.º 2007/05.
5. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de Revisión y Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADo (BronquiolitisEstudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación). Conferencia de consenso sobre bronquiolitis aguda (IV): tratamiento de la bronquiolitis aguda, revisión de la evidencia científica. An Pediatr (Barc). 2010;72:285.