



Pediatría Basada en la Evidencia

Corticoides inhalados para el asma: sigue la batalla de la talla baja

Cristina de Manuel Gómez^a, Eduardo Ortega Páez^b

^aServicio de Pediatría. Sección de Neumología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España

^bPediatra. UGC Góngora. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

Publicado en Internet:
21-diciembre-2022

Cristina de Manuel Gómez:
cristina.demanuel@salud.madrid.org

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el uso de corticoides inhalados para el tratamiento del asma en los seis primeros años de vida no parece influir en el contenido mineral óseo a esa edad, independientemente de la dosis acumulada administrada. En cambio, los autores han encontrado asociación con una menor talla a los 6 años, pero solo en aquellos pacientes que continúan con tratamiento durante el sexto año de vida y que han tenido una elevada dosis acumulada de corticoides inhalados previamente.

Comentario de los revisores: el tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados hasta la edad de 6 años podría disminuir la talla, efecto más acusado cuanto mayor es la dosis total consumida. Aunque no queda claro si esta disminución es transitoria o permanente, parece prudente monitorizar de cerca el pronóstico de talla.

Palabras clave:

- Asma
- Corticosteroides
- Densidad ósea
- Estatura

Abstract

Authors' conclusions: The use of inhaled corticosteroids (IC) for the treatment of asthma from 0 to 6 years of age is associated with shorter height at 6 years of life, but only in patients who continue treatment in the sixth year of life with IC and who have been exposed to a higher cumulative dose of IC.

Reviewers' commentary: in children under 6 years of age, the maintenance treatment of choice is IC. Although they offer good clinical control of the disease, they could have an immediate decrease in height, more pronounced in those with a higher dose consumed, without being clear if this effect is transient or permanent.

Key words:

- Adrenal Cortex Hormones
- Asthma
- Body Height
- Bone Density

Inhaled corticosteroids for asthma. The battle of the smaller height continues

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO ORIGINAL

Kunøe A, Sevelsted A, Chawes B, Stokholm J, Krakauer M, Bønnelykke K, *et al.* Height and bone mineral content after inhaled corticosteroid use in the first 6 years of life. *Thorax.* 2022;77:745-51.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estudiar los efectos de los corticosteroides inhalados (CI), en los primeros 6 años de vida, sobre talla y contenido mineral óseo a los 6 años.

Diseño: estudio de cohortes prospectivo.

Emplazamiento: diferentes hospitales de Copenhague, Dinamarca.

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

Cómo citar este artículo: De Manuel Gómez C, Ortega Páez E. Corticoides inhalados para el asma: sigue la batalla de la talla baja. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2022;24:425-8.

Población de estudio: dos cohortes llamadas Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood (COPSAC₂₀₀₀ y COPSAC₂₀₁₀). COPSAC₂₀₀₀ es cohorte de madre-hijo, de hijos nacidos de madres con historia personal de asma, con inicio de seguimiento al mes de vida. COPSAC₂₀₁₀ es cohorte madre-hijo, con inicio de seguimiento desde la semana 24 de gestación a las madres y desde la primera semana de vida a los hijos. COPSAC₂₀₀₀ aportó 411 pacientes y COPSAC₂₀₁₀ 700, de los que se excluyeron en total 348, la mayoría por falta de dicha información. Los criterios de inclusión fueron que existiera una medida de la estatura a los 6 años y una densitometría ósea (DEXA) entre los 6 y 7 años y datos sobre los factores de confusión relevantes.

Evaluación del factor de riesgo: el cálculo de la dosis acumulada total de corticosteroides (inhalados, intranasales, orales) se realizó en las visitas de seguimiento según la información aportada por la familia y verificando los datos en la plataforma nacional de prescripción para profesionales sanitarios, además de la recogida en informes de hospitalización. La dosis acumulada se calculó como la dosis prescrita diaria en microgramos (μg) multiplicada por la duración en días de cada pauta de tratamiento. Se realizó previamente un cálculo de dosis equipotentes de corticosteroides (budesonida, propionato de fluticasona y prednisolona) para equipararlas. Se definió como tratamiento estándar una dosis de budesonida de 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ o de propionato de fluticasona de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$. Según estas dosis acumuladas, los pacientes se dividieron en cuatro grupos: el grupo de referencia (GR: no tratamiento o tratamiento con dosis acumulada inferior a 10 semanas de tratamiento estándar), grupo 1 (G1: 30 400 a 94 000 μg), grupo 2 (G2: 100 000 a 262 400 μg) y grupo 3 (G3: 265 200 a 983 250 μg).

Medición del resultado: medición de la estatura a los 6 años de edad en centímetros con un estadiómetro. El contenido mineral óseo se obtuvo mediante absorciometría de rayos X de energía dual, técnica habitualmente llamada densitometría ósea (DEXA), alrededor de los 6 años. Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple, considerando la dosis acumulada de CI como variable resulta-

do continua, ajustando por covariables como raza, sexo, estación del año de nacimiento, longitud, peso, edad gestacional al nacer, tiempo de lactancia materna exclusiva, madre asmática, tabaquismo materno, talla de los padres y circunstancias sociales. Las estimaciones del efecto se calcularon por 1 año de tratamiento con CI estándar con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La potencia del estudio fue del 80% para un tamaño muestral de 930.

Resultados principales: se obtuvieron finalmente datos sobre la estatura de 930 y del contenido mineral óseo de 792 a los 6 años. La mediana de dosis acumulada de CI fue 101 600 μg , que corresponde con 0,7 años de tratamiento estándar (rango intercuartílico de 1,6). la dosis acumulada ajustada de CI se correlacionó inversamente con la estatura a los 6 años de edad: $-0,26 \text{ cm}$ (IC 95%: $-0,45$ a $-0,07$; $p = 0,006$) por año de tratamiento estándar. Al estratificar por uso actual de CI, los pacientes que continuaban en tratamiento desde los 5 a los 6 años tenían una estatura respecto al grupo de referencia de $-0,31 \text{ cm}$ (IC 95%: $-0,52$ a $-0,1$; $p = 0,004$). En cambio, no hubo diferencias significativas en los niños que no recibieron tratamiento desde los 5 años. Analizando la exposición a CI en la estratificación por grupos, solo presentaron diferencias estadísticamente significativas aquellos que continuaban en tratamiento en el sexto año de vida y solo para los niños del grupo de alta exposición a CI (grupo 3) con una estatura de $-1,16 \text{ cm}$ (IC 95%: $-1,94$ a $-0,38$; $p = 0,004$).

En el subanálisis de 0 a 3 años encontraron también una relación inversa entre CI y estatura con $-0,53 \text{ cm}$ por año de tratamiento (IC 95%: $-0,77$ a $-0,28$).

No encontraron asociación entre dosis acumulada de CI y el contenido mineral óseo medido a los 6 años de edad, tampoco al estratificar por grupos de exposición a CI.

Conclusión: el uso de CI para el tratamiento del asma de 0 a 6 años se relaciona con una menor estatura a los 6 años de vida, pero solo en pacientes que continúan con tratamiento en el sexto año de vida con CI y que han estado expuestos a una mayor dosis acumulada de CI.

Conflicto de intereses: no declaran ningún conflicto de interés.

Fuente de financiación: varias subvenciones de diferentes entidades sanitarias danesas.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: en el momento actual, el tratamiento de mantenimiento de elección en el asma son los CI¹. Entre sus posibles efectos secundarios potenciales está la disminución del crecimiento lineal y la mineralización ósea, de forma preferente en los primeros seis años, cuando la capacidad de crecimiento es mayor. Los ensayos clínicos controlados sobre el uso de CI y la disminución de talla tienen escaso tiempo de seguimiento y los observacionales presentan resultados contradictorios. Un estudio que valore de forma prospectiva el crecimiento lineal a largo plazo del tratamiento con CI sería muy pertinente, como el trabajo que comentamos.

Validez o rigor científico: estudio de cohortes prospectivo con una definición clara de la población de estudio en dos cohortes, que probablemente sean representativas de la población general de asmáticos (el tratamiento se realizó con base en procedimientos estándar, se comprobaron los datos con la plataforma nacional e historia clínicas, se utilizaron los mismos dispositivos de tratamiento). El tiempo de seguimiento fue acorde con el objetivo. La exposición, uso de CI, está bien definida equiparando las dosis de los distintos CI utilizados en los grupos estudiados. La medición del efecto, la talla final, es adecuada estandarizando los resultados por un año de tratamiento con CI estándar, existiendo una relación temporal y grado de efecto con la exposición. El análisis estadístico es correcto, controlando los posibles factores de confusión y modificadores de efecto con análisis de la sensibilidad de las distintas presentaciones de esteroides sin cambios sustanciales. Como debilidad del estudio cabe destacar un 31% de pérdidas; en el grupo excluido presentaban un porcentaje estadísticamente significativo mayor de antecedentes de ma-

dre asmática y fumadoras en el tercer trimestre, pudiendo sesgar los resultados.

Importancia clínica: la dosis acumulada ajustada de CI se asocia con una disminución media de talla de -0,26 cm (IC 95%: -0,45 a -0,07) por año de tratamiento estándar en el grupo total respecto a los que no toman corticoides, siendo más evidente para los niños de alta exposición (grupo 3) con una pérdida de -1,16 cm (IC 95%: -1,94 a -0,38). Esto supone que si a un asmático se le administra CI de forma continua desde el primer año hasta el sexto año de vida, por término medio perdería 1,56 cm si las dosis son estándar y 7 cm si las dosis son altas. Estos datos podrían ser relevantes para el grupo de alta exposición, ya que, en el peor de los casos, podrían perder hasta 12 cm de talla; pero desconocemos cuál sería el efecto sobre la talla que habría causado la enfermedad por sí misma, dado que son los pacientes más graves, y si esta disminución sería transitoria, con una recuperación final compensadora. A este respecto, Szeffler y cols. en un ensayo clínico encuentran una disminución media de 1,1 cm ($p = 0,005$) en la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento de budesonida frente a placebo con igualamiento en los años posteriores, pero sin recuperación compensadora². Estudios observacionales previos no han encontrado diferencia de talla en niños prepúberales con CI, pero presentan errores metodológicos de control de factores de confusión, dosis diferentes de corticoides o dispositivos^{3,4}. Aunque se tiene claro que en niños pequeños con asma el tratamiento con CI aumenta la calidad de vida, es posible que no sea tan beneficioso para el pronóstico de talla final.

Aplicabilidad en la práctica clínica: en el niño menor de 6 años el tratamiento de mantenimiento de elección son los CI; si bien ofrecen un buen control clínico de la enfermedad, podrían tener un efecto de disminución en la talla de forma inmediata, más acusado en aquellos con mayor dosis consumida, sin quedar claro si este efecto es transitorio o permanente. Estos datos serían aplicables a nuestro medio, recomendando una monitorización de la talla proyectada. Serían deseables estu-

dios de seguimiento a largo plazo hasta la pubertad o la edad adulta para confirmar estos datos.

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

ABREVIATURAS

CI: corticosteroides inhalados • **DEXA:** densitometría ósea
• **IC 95%:** intervalos de confianza al 95%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. En: Global Initiative for Asthma [en línea] [consultado el 12/07/2022]. Disponible en GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf
2. Szeftler S, Weiss S, Tonascia J, Adkinson NF, Bender B, Cherniack R, *et al.* Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343: 1054-63.
3. Hatziaiorou E, Kouroukli E, Avramidou V, Papagianni M, Papanikolaou D, Terzi D, *et al.* A «real-life» study on height in prepubertal asthmatic children receiving inhaled steroids. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 2018;55:437-42.
4. Agertoft I, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343:1064-9.