

## **En niños con asma bronquial, un tratamiento continuado con budesonida durante todo el periodo de crecimiento no produjo una disminución de la talla adulta final**

### **Estudio**

Agertoft L, Pedersen Soren. Effect of long- term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. NEJM 2000; 343: 1064- 1069.

### **Objetivo**

Determinar el efecto de un tratamiento prolongado con budesonida inhalada (BUD) sobre la talla adulta final (TAF) en niños que padecen asma bronquial.

### **Diseño**

Ensayo clínico no aleatorio.

### **Emplazamiento**

Hospitalario (consulta externa de pediatría).

### **Población de estudio**

332 niños asmáticos con edades comprendidas entre los 3 y los 13 años al inicio del estudio. Criterios de inclusión: padecer asma bronquial aceptablemente controlado sin el uso continuo de corticoides; criterios de exclusión: padecer enfermedades crónicas, edad gestacional < 32 semanas, haber recibido tratamiento con prednisolona sistémica > 2 semanas/ año.

### **Intervención**

Se propuso a los padres de los 332 participantes la utilización diaria de BUD para el control de su enfermedad. Aceptaron 270 (grupo de intervención); grupo control "A": formado por 62 participantes cuyos padres declinaron ser sometidos a la intervención; grupo control "B", reclutado al final del estudio: 51 hermanos sanos (no asma, no tratamiento con BUD) de los participantes, en los que se midió la talla adulta final (TAF).

### **Medición del resultado**

Se registraron las siguientes variables: TAF (media aritmética de tres mediciones realizadas mediante el estadiómetro de Harpenden), peso, función pulmonar (mediante espirometría), dosis y frecuencia de administración de todos los fármacos antiasmáticos, dosis de BUD y dispositivo de inhalación utilizado. Las mediciones de peso, talla y función pulmonar fueron realizadas por el mismo equipo de tres enfermeras durante todo el periodo de estudio. Variable de respuesta principal: diferencia entre TAF medida y TAF pronosticada. Variables de respuesta secundarias: relación entre la variable de respuesta principal y: dosis diaria media de BUD, dosis total acumulada de BUD, duración del tratamiento con BUD, duración del asma bronquial al inicio del estudio y al alcanzar la TAF, utilización de corticoides intranasales, velocidad de crecimiento (VC), la desviación estándar para la talla, el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) antes del inicio del tratamiento con BUD, VC y estándar- score para la talla durante el primer año de tratamiento con BUD.

## Resultados principales

La TAF pudo ser medida en 142 (52,6%) niños del grupo de intervención, en 18 (29%) niños del grupo de control "A" y en 51 del grupo de control "B":

Grupo	N	TAF medida en cm (DE)	TAF pronosticada (en cm)	Diferencia entre TAF medida y TAF pronosticada (IC 95%)
BUD	142	173,2 (DE= 9,5)	172,9 (DE= 7,5)	+0,3 (-0,6 a +1,2)
Control "A"	18	173,9 (DE= 10,1)	174,1 (DE= 8,2)	-0,2 (-2,4 a +2,1)
Control "B"	41	172,3 (DE=9,5)	171,4 (DE= 8,7)	+0,9 (-0,4 a +2,2)

97 (35,9%) niños del grupo de intervención y uno (1,6%) del grupo control "A" fueron excluidos del análisis final por no haber terminado su periodo de crecimiento cuando el estudio se dio por finalizado. 3 (1,1%) pacientes del grupo de intervención y 4 (6,4%) del grupo control "A" fueron excluidos por haber necesitado, a lo largo del periodo de estudio, tratamiento con prednisolona sistémica durante más de dos semanas/ año. Otros 50 (18,5%) participantes del grupo de intervención y nueve (14,5%) del grupo control "A" fueron perdidos durante el seguimiento, sin detallarse el motivo.

La duración media del tratamiento con BUD fue de 9,2 años (rango: 3- 13 años); la dosis media acumulada de BUD/ paciente fue de 1,35 gr. (rango: 0,41- 3,99 gr.); la dosis media/ participante fue de 412 m g (rango: 110- 887 m g). La diferencia entre la TAF medida y la TAF pronosticada no se asoció con la duración del tratamiento ( $p= 0,16$ ) ni con la dosis acumulada de BUD ( $p= 0,14$ ); tampoco se asoció con el sexo ( $p= 0,30$ ), la edad del niño al inicio del tratamiento ( $p= 0,13$ ), con la edad a la que finalmente se alcanzó la TAF ( $p= 0,82$ ) o la duración del asma antes del inicio del tratamiento ( $p= 0,37$ ). Existió una asociación significativa entre el VEF1 antes del inicio del tratamiento con BUD y el estándar- score para la talla ( $p= 0,05$ ). La VC durante los dos primeros años de tratamiento fue significativamente inferior a la VC registrada durante los dos años previos al inicio del mismo. Al tercer año ya no existían diferencias significativas:

	VC en cm (IC 95%)	Valor de P
Durante los dos años previos al inicio del estudio	6,1 cm (IC 95%: 5,7- 6,5 cm.)	
Durante el primer año de tratamiento	5,1 cm. (IC 95%: 4,7- 5,5 cm.)	$P < 0,001$
Durante el segundo año de tratamiento	5,5 cm. (IC 95%: 5,1- 5,9 cm.)	$P = 0,02$
Durante el tercer año de tratamiento	5,9 cm. (IC 95%: 5,5- 6,3 cm.)	$P = 0,53$

La disminución inicial de la VC se asoció significativamente con la edad (a menor edad, mayor disminución de la VC,  $p= 0,04$ ); los niños con una baja puntuación de estándar- score para la talla presentaban una TAF medida inferior a la esperada ( $p < 0,001$ ). La TAF medida no se vio afectada por la utilización simultánea de corticoides intranasales ( $p= 0,99$ ) ni por la duración del tratamiento con éstos ( $p= 0,72$ ); la diferencia entre TAF medida y TAF pronosticada no se asoció al cumplimiento del tratamiento ( $p= 0,38$ ).

## Conclusiones de los autores

Los niños asmáticos que reciben un tratamiento prolongado con BUD alcanzan una talla adulta normal.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

### **Comentario crítico**

El diseño de este estudio corresponde a un ensayo clínico no aleatorio; es un estudio experimental, ya que los autores controlan el factor de intervención (proponen a los padres de sus pacientes recibir el factor de intervención- tratamiento continuo con budesonida inhalada- o bien seguir con su terapéutica habitual).

Los ensayos clínicos no aleatorios tienen diversas limitaciones de tipo metodológico que los convierten en una fuente de segundo orden en cuanto a solidez de la evidencia: la asignación aleatoria de los participantes a cada uno de los grupos de estudio tiende a crear grupos comparables en cuanto a la distribución de potenciales factores de confusión, lo que impide que éstos influyan en la relación entre el factor de estudio y la variable de respuesta<sup>1</sup>. Si nos centramos en el estudio aquí valorado, hay que añadir un problema añadido: el elevado número de pérdidas en el grupo de intervención y en el de comparación "A", motivo por el cual se ven obligados a crear un grupo de comparación "B" compuesto por hermanos asintomáticos de los pacientes.

Sin embargo, los resultados de este estudio merecen ser tenidos en cuenta, ya que el resultado de interés (TAF medida) es una variable difícil de manipular, el valor individual de la talla fue el resultado de realizar tres mediciones en cada niño y además el grupo de enfermeras encargado de las mediciones no formaba parte del equipo investigador (aunque los autores debían haber declarado explícitamente si éstas conocían o no el objetivo final de la investigación). En cuanto a las pérdidas, la causa de exclusión de 97 participantes del grupo de intervención y 1 del grupo control "A" fue no haber terminado su periodo de crecimiento cuando el estudio se dio por concluido, motivo de exclusión no relacionado con el factor de intervención y que por tanto no constituye un factor de confusión.

Los niños asmáticos que reciben un tratamiento diario ininterrumpido con BUD hasta que terminan su crecimiento alcanzan una talla final acorde con su pronóstico de talla adulta. Además, no existen diferencias relevantes entre la TAF medida de los niños tratados con BUD y la TAF de los controles de los grupos "A" y "B" (tabla I). La evolución de la VC (disminución al comienzo de la terapia y posterior recuperación hasta normalizarse en años posteriores) es consistente con la referida en otros estudios<sup>2,3</sup>. Según las evidencias actualmente disponibles (pendiente su confirmación por ensayos clínicos aleatorios), el tratamiento continuado con BUD no parece producir una disminución de la TAF. Esta información es útil, tanto para los pacientes y sus padres (a menudo preocupados por este tema) como para los pediatras responsables del tratamiento de estos niños.

### **Bibliografía**

1. Sackett DL, Richardson W L, Rosenberg W, Haynes RB. ¿Son válidas estas evidencias sobre un tratamiento? En: Sackett DL, Richardson WL, Rosenberg W, Haynes RB (eds.). Medicina Basada en la Evidencia. Cómo ejercer y enseñar la MBE. Madrid 1997; Churchill Livingstone España: 81- 92.
2. Sharek P J, Bergman D A. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta- analysis. Pediatrics 2000; 106: e8.
3. Doull IJM, Campbell MJ, Holgate ST. Duration of growth suppressive effects of regularinhaled corticosteroids. Arch Dis Child 1998; 78: 172- 173