



## Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

| Año  | Revista | FI | Tema                            | Autores                                                                                                                                                                                                                                                  | Volumen/Páginas            |
|------|---------|----|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 2011 | Lancet  |    | Tratamiento del asma en el niño | Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Bade E, Covar RA, Friedman NJ, Guilbert TW, Heidarian-Raissy H, Kelly HW, Malka-Rais J, Mellon MH, Sorkness CA, Taussig L | 2001. 19; 377(9766): 650-7 |

### Texto en inglés

#### BACKGROUND:

Daily inhaled corticosteroids are an effective treatment for mild persistent asthma, but some children have exacerbations even with good day-to-day control, and many discontinue treatment after becoming asymptomatic. We assessed the effectiveness of an inhaled corticosteroid (beclomethasone dipropionate) used as rescue treatment.

#### METHODS:

In this 44-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial we enrolled children and adolescents with mild persistent asthma aged 5-18 years from five clinical centres in the USA. A computer-generated randomisation sequence, stratified by clinical centre and age group, was used to randomly assign participants to one of four treatment groups: twice daily beclomethasone with beclomethasone plus albuterol as rescue (combined group); twice daily beclomethasone with placebo plus albuterol as rescue (daily beclomethasone group); twice daily placebo with beclomethasone plus albuterol as rescue (rescue beclomethasone group); and twice daily placebo with placebo plus albuterol as rescue (placebo group). Twice daily beclomethasone treatment was one puff of beclomethasone (40 µg per puff) or placebo given in the morning and evening. Rescue beclomethasone treatment was two puffs of beclomethasone or placebo for each two puffs of albuterol (180 µg) needed for symptom relief. The primary outcome was time to first exacerbation that required oral corticosteroids. A secondary outcome measured linear growth. Analysis was by intention to treat. This study is registered with clinicaltrials.gov, number NCT00394329.

#### RESULTS:

843 children and adolescents were enrolled into this trial, of whom 288 were assigned to one of four treatment groups; combined (n=71), daily beclomethasone (n=72), rescue beclomethasone

(n=71), and placebo (n=74)-555 individuals were excluded during the run-in, according to predefined criteria. Compared with the placebo group (49 %, 95 % CI 37-61), the frequency of exacerbations was lower in the daily (28 %, 18-40,  $p=0.03$ ), combined (31 %, 21-43,  $p=0.07$ ), and rescue (35 %, 24-47,  $p=0.07$ ) groups. Frequency of treatment failure was 23 % (95 % CI 14-43) in the placebo group, compared with 5.6 % (1.6-14) in the combined ( $p=0.012$ ), 2.8 % (0-10) in the daily ( $p=0.009$ ), and 8.5 % (2-15) in the rescue ( $p=0.024$ ) groups. Compared with the placebo group, linear growth was 1.1 cm (SD 0.3) less in the combined and daily arms ( $p<0.0001$ ), but not the rescue group ( $p=0.26$ ). Only two individuals had severe adverse events; one in the daily beclomethasone group had viral meningitis and one in the combined group had bronchitis.

#### INTERPRETATION:

Children with mild persistent asthma should not be treated with rescue albuterol alone and the most effective treatment to prevent exacerbations is daily inhaled corticosteroids. Inhaled corticosteroids as rescue medication with albuterol might be an effective step-down strategy for children with well controlled, mild asthma because it is more effective at reducing exacerbations than is use of rescue albuterol alone. Use of daily inhaled corticosteroid treatment and related side-effects such as growth impairment can therefore be avoided.

## El uso de dipropionato de beclometasona como tratamiento de rescate en niños con asma leve persistente (TREXA): un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

**ANTECEDENTES.** Los corticosteroides inhalados diarios son un tratamiento eficaz para el asma persistente leve, pero algunos niños tienen exacerbaciones incluso con un buen control diario, y muchos interrumpen el tratamiento tras alcanzar dicho control. Se evaluó la eficacia de un corticosteroide inhalado (beclometasona dipropionato) utilizado como tratamiento de rescate.

**MÉTODOS.** Ensayo de 44 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a niños y adolescentes con asma persistente leve, entre 5 y 18 años, en 5 centros clínicos de los EEUU. Se utilizó un ordenador para asignar al azar a los pacientes en uno de los siguientes cuatro grupos de tratamiento: beclometasona, dos veces al día, y beclometasona más salbutamol como rescate (grupo mixto), beclometasona dos veces al día y placebo más salbutamol como rescate (grupo beclometasona diaria); placebo dos veces al día y beclometasona más salbutamol como rescate (grupo beclometasona rescate), y placebo dos veces al día con placebo más salbutamol como rescate (grupo placebo). El resultado primario fue el tiempo hasta la primera exacerbación que requirió corticosteroides orales. Como resultado secundario, se midió el crecimiento lineal de los casos incluidos. El análisis fue por intención de tratar. Estudio registrado en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), número NCT00394329.

**RESULTADOS.** 843 niños y adolescentes fueron incluidos en este estudio, de los cuales 288 fueron asignados a uno de cuatro grupos de tratamiento, mixto ( $n = 71$ ), beclometasona diaria ( $n = 72$ ), beclometasona de rescate ( $n = 71$ ) y placebo ( $n = 74$ ). 555 individuos fueron excluidos según criterios predefinidos. En comparación con el grupo placebo (49 %, IC 95 % 37-61), la frecuencia de las exacerbaciones fue menor en el de beclometasona diaria (28 %, 18 a 40,  $p = 0,03$ ), mixto (31 %, 21 a 43,  $p = 0,07$ ), y beclometasona de rescate (35 %, 24 a 47,  $p = 0,07$ ). La frecuencia de fracaso del tratamiento fue del 23 % (IC 95 % 14-43) en el grupo de placebo, en comparación con 5,6 % (1,6-14) en el mixto ( $p = 0,012$ ), 2,8 % (0 -10), beclometasona diaria ( $p = 0,009$ ) y 5 % 8 (2-15) en el de beclometasona de rescate ( $p = 0$ ), 24 grupos. En comparación con el grupo placebo, el crecimiento lineal fue 1,1 cm (SD 0,3) menor en las ramas mixto y beclometasona

diaria ( $p < 0,001$ ), pero no en el grupo de beclometasona de rescate ( $p = 0,26$ ). Solo dos individuos presentaron acontecimientos adversos graves, uno en el grupo de beclometasona diaria por meningitis viral y uno en el grupo mixto por bronquitis.

**INTERPRETACIÓN.** Los niños con asma leve persistente no se deberían tratar con salbutamol de rescate solo y el tratamiento más eficaz para prevenir las exacerbaciones es el tratamiento diario con corticosteroides. Los corticosteroides inhalados como medicación de rescate con albuterol podrían ser una estrategia de paso hacia el descenso de medicación para los niños con asma leve bien controlada, ya que es más eficaz en la reducción de las exacerbaciones que el uso de salbutamol de rescate solo. Así, los efectos secundarios relacionados con el uso de corticoides inhalados diarios (como el retraso del crecimiento) se podrían evitar.

## Comentario del autor (Dr. José A. Quintano)

En los niños con asma persistente leve, las guías de práctica clínica recomiendan el uso diario de corticoides inhalados (CI) a dosis bajas como tratamiento de elección para el control de los síntomas y la prevención de exacerbaciones. Sin embargo, no hay evidencia de cuánto tiempo mantener este tipo de tratamiento o cómo disminuirlo o suprimirlo; sin olvidar que niños con buen control del asma tienen exacerbaciones frecuentes. También cabe preguntarse si existe un régimen de tratamiento alternativo a los CI tomados diariamente que reduzca el riesgo de exacerbaciones en niños en estadio leve. Los resultados de estudios recientes sugieren que los CI tomados junto con un broncodilatador como rescate adicional podrían proporcionar protección contra las exacerbaciones en los niños que están tomando de forma diaria CI o incluso en los que no lo hacen.

El estudio TREXA trata de aclarar si la suspensión de los CI diariamente en los niños con el asma persistente leve bien controlada se asocia con un mayor riesgo de las exacerbaciones, y si el uso de beclometasona (BCL) más salbutamol (SALB) juntos como rescate, con o sin la toma de BCL diaria, proporcionan una mejor protección contra las exacerbaciones que una estrategia de rescate con SALB solo.

Los resultados del presente estudio demuestran que la suspensión de CI en niños con asma leve persistente y buen control aumenta sustancialmente el riesgo de exacerbaciones de asma. Ningún otro estudio ha examinado el uso de CI como rescate con SALB en niños. En el presente ensayo se observa cómo en el grupo BCL diaria, en comparación con el grupo placebo, se reduce el riesgo de una primera exacerbación a la mitad, mientras que el grupo BCL rescate redujo el riesgo en más de un tercio, aunque este efecto no fue significativo.

Estos resultados sugieren que si los CI se utilizan junto con un broncodilatador como rescate adicional podría proporcionar protección contra las exacerbaciones en los niños que están tomando inhalación diaria de glucocorticoides, y también podría disminuir la frecuencia de las exacerbaciones en los que no lo están.

Por otra parte, en los niños se observó un retraso en el crecimiento en los grupos que tomaron BCL diariamente (grupos mixto y BCL diaria) que no se apreció en el grupo BCL rescate y en grupo placebo.

En conclusión, los niños con asma persistente leve no se deberían tratar únicamente con un broncodilatador de rescate. El tratamiento más efectivo para prevenir las exacerbaciones en este grupo de edad es la toma diaria de CI.