



## Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth.

| Año  | Revista               | FI    | Tema                         | Autores                             | Volumen/Páginas                        |
|------|-----------------------|-------|------------------------------|-------------------------------------|--|
| 2014 | Colaboración Cochrane | 5,939 | Tratamiento del asma en niño | Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. | DOI:<br>10.1002/14651858.CD009471.pub2 |

### Texto en inglés

**Background:** Treatment guidelines for asthma recommend inhaled corticosteroids (ICS) as first-line therapy for children with persistent asthma. Although ICS treatment is generally considered safe in children, the potential systemic adverse effects related to regular use of these drugs have been and continue to be a matter of concern, especially the effects on linear growth.

**Objectives:** To assess the impact of ICS on the linear growth of children with persistent asthma and to explore potential effect modifiers such as characteristics of available treatments (molecule, dose, length of exposure, inhalation device) and of treated children (age, disease severity, compliance with treatment).

**Search methods:** We searched the Cochrane Airways Group Specialised Register of trials (CAGR), which is derived from systematic searches of bibliographic databases including CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED and PsycINFO; we handsearched respiratory journals and meeting abstracts. We also conducted a search of ClinicalTrials.gov and manufacturers' clinical trial databases to look for potential relevant unpublished studies. The literature search was conducted in January 2014.

**Selection criteria:** Parallel-group randomised controlled trials comparing daily use of ICS, delivered by any type of inhalation device for at least three months, versus placebo or non-steroidal drugs in children up to 18 years of age with persistent asthma.

**Data collection and analysis:** Two review authors independently performed study selection, data extraction and assessment of risk of bias in included studies. We conducted meta-analyses using the Cochrane statistical package RevMan 5.2 and Stata version 11.0. We used the random-effects model for meta-analyses. We used mean differences (MDs) and 95% CIs as the metrics for treatment effects. A negative value for MD indicates that ICS have suppressive effects on linear growth compared with controls. We performed a priori planned subgroup analyses to explore potential effect modifiers, such as ICS molecule, daily dose, inhalation device and age of the treated child.

**Main results:** We included 25 trials involving 8.471 (5.128 ICS-treated and 3.343 control) children with mild to moderate persistent asthma. Six molecules (beclomethasone dipropionate,

budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone propionate and mometasone furoate) given at low or medium daily doses were used during a period of three months to four to six years. Most trials were blinded and over half of the trials had drop out rates of over 20%. Compared with placebo or non-steroidal drugs, ICS produced a statistically significant reduction in linear growth velocity (14 trials with 5.717 participants, MD -0.48 cm/y, 95% CI -0.65 to -0.30, moderate quality evidence) and in the change from baseline in height (15 trials with 3.275 participants; MD -0.61 cm/y, 95% CI -0.83 to -0.38, moderate quality evidence) during a one-year treatment period. Subgroup analysis showed a statistically significant group difference between six molecules in the mean reduction of linear growth velocity during one-year treatment ( $\text{Chi}^2 = 26.1$ , degrees of freedom (df) = 5, P value < 0.0001). The group difference persisted even when analysis was restricted to the trials using doses equivalent to 200 µg/d hydrofluoroalkane (HFA)-beclomethasone. Subgroup analyses did not show a statistically significant impact of daily dose (low vs medium), inhalation device or participant age on the magnitude of ICS-induced suppression of linear growth velocity during a one-year treatment period. However, head-to-head comparisons are needed to assess the effects of different drug molecules, dose, inhalation device or patient age. No statistically significant difference in linear growth velocity was found between participants treated with ICS and controls during the second year of treatment (five trials with 3.174 participants; MD -0.19 cm/y, 95% CI -0.48 to 0.11, P value 0.22). Of two trials that reported linear growth velocity in the third year of treatment, one trial involving 667 participants showed similar growth velocity between the budesonide and placebo groups (5.34 cm/y vs 5.34 cm/y), and another trial involving 1.974 participants showed lower growth velocity in the budesonide group compared with the placebo group (MD -0.33 cm/y, 95% CI -0.52 to -0.14, P value 0.0005). Among four trials reporting data on linear growth after treatment cessation, three did not describe statistically significant catch-up growth in the ICS group two to four months after treatment cessation. One trial showed accelerated linear growth velocity in the fluticasone group at 12 months after treatment cessation, but there remained a statistically significant difference of 0.7 cm in height between the fluticasone and placebo groups at the end of the three-year trial. One trial with follow-up into adulthood showed that participants of prepubertal age treated with budesonide 400 µg/d for a mean duration of 4.3 years had a mean reduction of 1.20 cm (95% CI -1.90 to -0.50) in adult height compared with those treated with placebo.

Authors' conclusions: Regular use of ICS at low or medium daily doses is associated with a mean reduction of 0.48 cm/y in linear growth velocity and a 0.61-cm change from baseline in height during a one-year treatment period in children with mild to moderate persistent asthma. The effect size of ICS on linear growth velocity appears to be associated more strongly with the ICS molecule than with the device or dose (low to medium dose range). ICS-induced growth suppression seems to be maximal during the first year of therapy and less pronounced in subsequent years of treatment. However, additional studies are needed to better characterise the molecule dependency of growth suppression, particularly with newer molecules (mometasone, ciclesonide), to specify the respective role of molecule, daily dose, inhalation device and patient age on the effect size of ICS, and to define the growth suppression effect of ICS treatment over a period of several years in children with persistent asthma.

Antecedentes: las guías de tratamiento para el asma recomiendan los corticosteroides inhalados (CI) como tratamiento de primera línea para los niños con asma persistente. Aunque el tratamiento con CI es generalmente considerado seguro en los niños, los posibles efectos adversos sistémicos relacionados con el consumo regular de estos medicamentos han sido y siguen siendo un motivo de preocupación, especialmente los efectos sobre el crecimiento lineal.

Objetivos: evaluar el impacto de los CI en el crecimiento lineal de niños con asma persistente y explorar potenciales modificadores del efecto de los mismos, como las características de los tratamientos disponibles (tipo de molécula, dosis, duración de la exposición, tipos de dispositivos de inhalación) y de los niños tratados (edad, gravedad de la enfermedad, cumplimiento del tratamiento).

Métodos de búsqueda: se realizaron búsquedas en el Registro Especializado Cochrane Airways Group de ensayos clínicos (CAGR), que deriva de búsquedas sistemáticas en las bases de datos bibliográficas, incluyendo CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED y PsycINFO. También se realizaron búsquedas manuales en revistas respiratorias y resúmenes de congresos. Así mismo, se llevó a cabo una búsqueda en ClinicalTrials.gov y en bases de datos de ensayos clínicos de los fabricantes para buscar posibles estudios no publicados de interés. La búsqueda bibliográfica se realizó en enero de 2014.

Criterios de selección: ensayos clínicos controlados, aleatorizados, de grupos paralelos, que comparaban el uso diario de CI, en cualquier tipo de dispositivo de inhalación, durante al menos tres meses, en comparación con placebo o fármacos no CI en niños de hasta 18 años de edad con asma persistente.

Recopilación y análisis de datos: dos revisores realizaron de forma independiente la selección de estudios, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Se llevó a cabo un metanálisis utilizando el paquete estadístico Cochrane RevMan 5.2 y Stata versión 11.0. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para el metanálisis. Se utilizó la diferencia de medias (MD) con un intervalo de confianza del 95 % (95 % IC) como medida del efecto del tratamiento. Un valor negativo para la MD indica que los CI tienen efectos supresores sobre el crecimiento lineal en comparación con el tratamiento de control. Se realizó un análisis de subgrupos *a priori* para explorar potenciales modificadores del efecto, como las características de la molécula de CI, la dosis diaria, el dispositivo de inhalación y la edad del niño tratado.

Resultados principales: se incluyeron 25 ensayos con un total de 8.471 niños con asma leve a moderada persistente (5.128 con CI y 3.343 en el grupo control). Se utilizaron 6 moléculas (dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona y mometasona furoato) administradas a dosis diarias bajas o medias durante un periodo de entre tres meses y cuatro a seis años. La mayoría de los ensayos fueron ciegos y más de la mitad tuvieron unas tasas de abandono de más del 20 %. En comparación con el placebo o con los fármacos no esteroideos, los CI produjeron una reducción estadísticamente significativa en la velocidad de crecimiento lineal (14 ensayos con 5.717 participantes, MD -0,48 cm/año; IC del 95 %: -0,65 a -0,30, evidencia moderada), y en el cambio en altura respecto de la línea de base (15 ensayos con 3.275 participantes; MD -0.61 cm/año; IC del 95 %: -0.83 a -0.38, evidencia moderada) durante un periodo de tratamiento de un año. El análisis de subgrupos mostró una diferencia estadísticamente significativa entre las seis moléculas en la reducción media de la velocidad de crecimiento lineal durante un año de tratamiento ( $\text{Chi}^2 = 26,1$ , con 5 grados de libertad (gl),  $p < 0,0001$ ). La diferencia entre los grupos persistió incluso cuando el análisis se restringió a los ensayos que utilizaron dosis equivalentes a 200 mcg/día de hidrofluoroalcano de beclometasona. Los análisis de subgrupos no mostraron un impacto estadísticamente significativo de la dosis diaria (baja vs. media), el dispositivo de inhalación o la edad de los participantes sobre la magnitud de la supresión inducida por los CI en la velocidad de crecimiento lineal durante un periodo de tratamiento de un año. No obstante, se necesitan comparaciones más específicas de estos CI para evaluar los efectos de las diferentes moléculas, las diferentes dosis y dispositivos de inhalación o

de la edad de los pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la velocidad de crecimiento lineal entre los participantes tratados con CI y los controles durante el segundo año de tratamiento (cinco ensayos con 3.174 participantes; MD -0,19 cm/año; IC del 95 %: -0,48 a 0,11;  $p = 0,22$ ). De los dos ensayos que informaron sobre la velocidad de crecimiento lineal en el tercer año de tratamiento, un ensayo, que incluyó 667 participantes, mostró velocidades de crecimiento similares entre los grupos de budesonida y placebo (5,34 cm/año vs. 5.34 cm/año) y otro ensayo, que incluyó a 1.974 participantes, mostró menor velocidad de crecimiento en el grupo de budesonida en comparación con el grupo placebo (DM -0,33 cm/año; IC del 95 %: -0,52 a -0,14,  $p = 0.0005$ ). Entre los cuatro ensayos que ofrecieron datos sobre el crecimiento lineal después de suspender el tratamiento, tres no describen una recuperación del crecimiento estadísticamente significativa en el grupo de CI dos a cuatro meses tras la interrupción del tratamiento. Un ensayo mostró una velocidad de crecimiento lineal acelerada en el grupo de fluticasona 12 meses después de la interrupción del tratamiento, pero se mantuvo una diferencia estadísticamente significativa de 0,7 cm de altura entre los grupos de fluticasona y placebo al final de los tres años que duró el estudio. Un ensayo con seguimiento hasta la edad adulta mostró que los participantes de edad prepuberal tratados con budesonida 400 mcg/día durante una duración media de 4,3 años presentaron una reducción media de 1,20 cm (IC del 95 %: -1,90 a -0,50) en la talla adulta en comparación con los tratados con placebo.

Conclusiones de los autores: el uso regular de CI a dosis diarias bajas o medias se asocia con una reducción media de 0,48 cm/año en la velocidad de crecimiento lineal y un cambio de 0,61 cm en altura desde la línea basal durante un periodo de tratamiento de un año en los niños con asma leve a moderada persistente. El tamaño del efecto de los CI en la velocidad de crecimiento lineal parece estar asociado más fuertemente con el tipo de molécula de CI que con el dispositivo o la dosis (rango medio de dosis de bajo a medio). La supresión del crecimiento inducida por CI parece ser máxima durante el primer año de tratamiento y menos pronunciada en los años posteriores de tratamiento. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para caracterizar mejor la influencia del tipo de molécula sobre la supresión del crecimiento, en particular en el caso de nuevas moléculas (mometasona, ciclesonida), para poder especificar el papel respectivo del tipo de molécula, de la dosis diaria, del tipo de dispositivo de inhalación y de la edad del paciente en el tamaño del efecto de los CI, así como para definir el efecto sobre la supresión del crecimiento del tratamiento con CI en un periodo de varios años en los niños con asma persistente.

## Comentario del autor (Dr. Jesús Molina París/Dr. Miguel Ángel Lobo Álvarez)

Los CI constituyen actualmente el tratamiento basal de mantenimiento del asma persistente en niños y adultos. Su efecto sobre el control del asma está ampliamente demostrado. Se sabe que los corticoides sistémicos utilizados a medio y largo plazo producen efectos adversos sobre la glucemia y sobre el metabolismo mineral, entre otras cosas. Sin embargo, no se conoce si este efecto se puede extender al uso de los corticoides por vía inhalatoria. Tal desconocimiento preocupa especialmente en el caso de los niños, puesto que en ellos los efectos adversos pueden afectar también al crecimiento.

Se ha realizado una reciente revisión Cochrane en la que se intenta dar respuesta a estas dudas. En ella se incluyeron 25 ensayos con 8.471 niños con asma leve a moderada persistente (5.128 tratados con CI y 3.343 con placebo u otro tratamiento). En los estudios incluidos en el análisis se emplearon en total 6 moléculas de CI (dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona y mometasona fumarato) administradas a dosis diarias bajas o medias durante un periodo de

entre 3 meses a 4 a 6 años. Se estudió el posible efecto del tratamiento sobre el crecimiento. En otro metanálisis realizado en el mismo año se estudió el posible efecto de la dosis de CI sobre el crecimiento.

Se observó una reducción significativa pero modesta en la velocidad de crecimiento (-0,48 cm/año) y en la altura basal durante un año de tratamiento (-0,61 cm). No se observaron diferencias en los efectos de las seis moléculas de CI empleadas en los estudios. Se observó un pequeño efecto dependiente de la dosis, pero no se apreció relación con el tipo de dispositivo empleado ni con la edad del paciente.

La disminución observada en la velocidad de crecimiento fue mayor el primer año de tratamiento que en los demás años. Lo mismo ocurrió con el crecimiento total desde el comienzo del tratamiento. De este modo, se encontró que en el único estudio que siguió a los pacientes hasta la edad adulta la estatura de los expuestos a los CI de mantenimiento fue 1,3 cm menor que en los no expuestos. Esta menor talla también se relacionó con la antigüedad del asma antes de comenzar el tratamiento con CI y con la gravedad de la atopia; por lo tanto, estos factores también pudieron actuar como confusores.

No obstante, no se debe olvidar que la velocidad de crecimiento en niños con asma es mayor cuando el asma está bien controlada, aspecto este claramente relacionado con el uso de CI como terapia de mantenimiento en niños con asma persistente.

Como se comentaba al principio, otro metanálisis de este mismo año intentaba averiguar si hay efecto de la dosis de CI sobre la disminución del crecimiento. Se observó cierto efecto en este sentido pero sólo durante los tres primeros meses de tratamiento con las dosis más altas.

En definitiva, tras cuarenta años de uso de corticoides en el tratamiento del asma, a falta de estudios específicamente diseñados para evaluar su efecto sobre todas las cuestiones relacionadas con el crecimiento, se puede decir que la velocidad de crecimiento disminuye discretamente, especialmente durante el primer año, que la talla final pudo verse disminuida en 1,3 cm, aunque probablemente también se habría visto afectada si no se hubiesen empleado los CI y, como consecuencia de ello, el asma no hubiera estado suficientemente controlada.

Los propios autores de la revisión concluyen que se necesitan estudios adicionales para: 1) saber si las nuevas moléculas tienen un menor efecto sobre el crecimiento; 2) estudiar la influencia de determinadas características como las dosis, el tipo de dispositivo de inhalación y la edad de los pacientes en la alteración del crecimiento producida por los CI; y 3) cuantificar con mayor precisión el grado de disminución del crecimiento tras varios años de tratamiento de mantenimiento con CI.

Por último, dadas las características del tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados en el asma persistente, sería necesario que en estudios futuros se cuantificase con mayor precisión el grado de cumplimiento del tratamiento.