

Glucocorticoides inhalados y efectos sobre el crecimiento de los niños

Imma Danés^a Antònia Agustí^a

^a*Fundació Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona.*

Inhaled glucocorticoids and their effects on growth in children

Med Clin (Barc) 2000; 114: 517-518

Pregunta

¿El tratamiento con glucocorticoides inhalados afecta al crecimiento de los niños con asma?

Respuesta

Los glucocorticoides por vía oral pueden retrasar el crecimiento en niños, e incluso repercutir negativamente en la talla final si se administran dosis altas durante períodos prolongados¹. Por vía inhalatoria, se contempla su uso en niños como una alternativa a los inhibidores de la desgranulación de mastocitos en el tratamiento antiinflamatorio del asma². Aunque por esta vía el riesgo de efectos sistémicos es menor que por vía oral, parte del fármaco puede alcanzar la circulación sistémica, ya sea por absorción a través del tubo digestivo del fármaco que queda en la orofaringe, como de la porción inhalada a través de la superficie pulmonar. Para valorar este riesgo, hay que tener en cuenta que el sistema de inhalación, la dosis y algunas características fisicoquímicas y farmacológicas de cada glucocorticoide influyen en su biodisponibilidad.

Con los tradicionales sistemas de inhalación presurizados (pMDI) se ha comprobado que la cantidad de glucocorticoide que se deposita en la orofaringe y que, por tanto, puede alcanzar la circulación sistémica es muy superior que cuando éstos se utilizan con cámaras espaciadoras o con los sistemas de polvo seco y los dispositivos Diskhaler, Turbuhaler y Accuhaler³. El tipo de glucocorticoide también puede influir en el grado de absorción sistémica a través de la orofaringe; para la beclometasona puede ser superior porque presenta un menor metabolismo de primer paso hepático que la fluticasona y la budesonida⁴. Por otro lado, con las cámaras espaciadoras y los sistemas de polvo seco aumenta la proporción de fármaco que alcanza los pulmones y, con ello, la posibilidad de absorción sistémica, ya que se evita el metabolismo de primer paso hepático. La fluticasona tiene una mayor potencia y afinidad por los receptores glucocorticoides y se ha sugerido que podría tener más efectos sistémicos; en general, se recomienda que se administre a la mitad de dosis que la budesonida y la beclometasona^{3,4}.

El crecimiento normal no es un proceso continuo, sino escalonado, que está influido por distintos factores en cada etapa (la nutrición y la insulina en los primeros 2 años de vida, la hormona del crecimiento en los años siguientes y, además, las hormonas sexuales en la pubertad) y que puede sufrir variaciones estacionales. Por otro lado, el asma infantil se ha relacionado con un crecimiento prepuberal menor y un retraso de la pubertad que pueden

confundir la interpretación de los efectos de los glucocorticoides. Idealmente, los efectos de estos fármacos sobre el crecimiento se deberían valorar mediante ensayos clínicos controlados (para cada grupo de edad y según la gravedad del asma) en los que se evaluara la talla final. Sin embargo, la mayoría de los estudios han medido su repercusión sobre el crecimiento de las extremidades inferiores a corto plazo (menos de 6 meses de duración), mediante knemometría. En un estudio comparativo entre budesonida (administrada con pMDI y cámara espaciadora) y placebo en niños con asma leve, se observó un retraso del crecimiento relacionado con la dosis; aunque a partir de la octava semana, el retraso sólo era significativo con dosis de 800 μ g/día⁵. En otro estudio realizado en 48 niños con asma leve, el crecimiento de las extremidades inferiores fue similar con budesonida (vía Turbuhaler) y fluticasona (vía Diskhaler) cuando se compararon dosis de 400 y 200 μ g/día, respectivamente⁶. Aunque la knemometría es muy sensible, no parece que sea un buen predictor del crecimiento a largo plazo⁷.

En cuanto a datos a medio plazo (aproximadamente un año), un metaanálisis de 12 estudios con beclometasona concluyó que a dosis de hasta 800 μ g/día no producía efectos indeseados sobre el crecimiento, mientras que en el metaanálisis de otros 8 estudios con prednisona oral se observó una talla menor a la esperada según la edad¹. Con posterioridad, se han publicado otros estudios en los que se ha descrito una disminución de la velocidad de crecimiento con dosis bajas. En tres ensayos clínicos de 12 meses de duración realizados en pacientes con asma leve-moderada (dos comparativos con salmeterol^{8,9} y uno con teofilina¹⁰), la administración de 400 μ g/día de beclometasona (con pMDI o polvo seco) se asoció a una mejor compensación de la enfermedad y a una reducción pequeña, pero significativa, de la velocidad de crecimiento, de 1,08, 1,4 y 1,6 cm por año, respectivamente. En otro estudio controlado con placebo de 7 meses de duración, estas mismas dosis se asociaron a una menor velocidad de crecimiento que persistía tras un período de lavado de 5 meses¹¹, lo que sugiere que otros factores pudieron haber influido en el retraso del crecimiento.

Para la budesonida se dispone de un estudio a medio plazo en 40 adolescentes con asma, en el que se compararon los efectos sobre el crecimiento de 600 μ g/día (con pMDI) del fármaco y placebo (mediana de 22 meses de seguimiento). En ambos grupos de tratamiento se observó en los niños (no en las niñas) una reducción similar de la tasa de crecimiento en comparación con un grupo control de pacientes no asmáticos apareados por edad, sexo, altura y tiempo de seguimiento, que se atribuyó a un retraso de la pubertad relacionado con el asma y no con la budesonida¹². Agertoft y Pedersen siguieron prospectivamente una cohorte de 216 niños asmáticos tratados con budesonida durante 3 a 7 años, tras un período inicial de 1-2 años de lavado durante el cual no recibieron glucocorticoides. Estos autores no observaron cambios significativos en la velocidad de crecimiento respecto al período previo ni en comparación con un grupo control de niños asmáticos que, por decisión de los padres, no recibían glucocorticoides. La dosis media diaria de budesonida (administrada con pMDI y cámara espaciadora o Turbuhaler) se redujo gradualmente de 710 a 430 μ g en función de la mejoría del asma¹³.

En ensayos clínicos comparativos con placebo o cromoglicato de un año de duración, la fluticasona, a dosis de hasta 200 μ g/día, no se ha asociado a efectos significativos sobre el crecimiento. En un ensayo con 325 niños en edad prepuberal, las diferencias en la velocidad de crecimiento entre los tratados con placebo, 100 μ g o 200 μ g/día de fluticasona (con Diskhaler) durante un año no fueron estadísticamente significativas (6,15 [DE 0,17], 5,94 [0,16] y 5,73 [0,13] cm/año, respectivamente; $p = 0,308$)¹⁴. No disponemos de ensayos clínicos a medio o largo plazo que evalúen esta variable con dosis más altas de fluticasona. Se han publicado casos de entrecimiento del crecimiento en niños que recibían dosis superiores o iguales a 1.000 μ g/día¹⁵.

Finalmente, hay pocos estudios a largo plazo que evalúen la talla final. En uno de ellos, se siguió una cohorte de 66 niños con asma (26 de los cuales recibían beclometasona inhalada a dosis de 400 a 600 μ g/día) durante una media de 13 años. A pesar de que en 30 niños (11 del grupo que recibía beclometasona) se observó un retraso en el inicio de la pubertad, se alcanzó finalmente la talla esperada en los 60 pacientes para los que se dispuso de esta información¹⁶. En un estudio retrospectivo, 153 pacientes con asma (58 tratados con glucocorticoides por distintas vías), fueron comparados con 153 controles no asmáticos apareados por edad y sexo. La talla adulta (ajustada según la talla de los padres) no difirió significativamente entre ambos

grupos. Entre los asmáticos, tampoco se observaron diferencias significativas de talla entre los no expuestos a glucocorticoides y los que los habían recibido por cualquier vía (1,2 cm; intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,1 a 0,6) o por vía inhalatoria (0,9 cm; IC del 95%: 3,8 a 2,0)¹⁷. En otro estudio observacional y retrospectivo, se compararon dos cohortes de pacientes asmáticos (unos tratados con glucocorticoides inhalados con pMDI y cámara espaciadora después de los 5 años de edad y otros no tratados) y no se observaron diferencias significativas en la talla adulta alcanzada, pero sí en la talla adulta esperada. A pesar de que se sugería la posibilidad de una leve supresión del crecimiento en los tratados con glucocorticoides inhalados, la interpretación es difícil, ya que los pacientes tratados presentaban un asma aparentemente más grave¹⁸.

A pesar de que los datos disponibles a largo plazo parecen tranquilizadores, un comité de la *Food and Drug Administration*, tras revisar datos publicados y no publicados, propuso incluir en la ficha técnica de los glucocorticoides inhalados la advertencia de que a las dosis recomendadas pueden asociarse a una reducción de la velocidad de crecimiento.

Conclusión

Con los datos disponibles es difícil poder extraer conclusiones sobre el efecto de los glucocorticoides inhalados en el crecimiento de los niños, en parte porque el asma, que tiene efectos más negativos sobre el crecimiento, puede actuar como factor de confusión, y en parte porque no se han realizado ensayos clínicos comparativos entre los distintos sistemas de inhalación y los diferentes glucocorticoides para poder determinar si influyen distintamente en el riesgo de efectos sistémicos. Por ahora, se puede afirmar que a dosis altas los glucocorticoides inhalados pueden frenar el crecimiento a corto y medio plazo. En cambio, a dosis bajas, que suelen ser suficientes para tratar el asma en la mayoría de los niños ($\frac{3}{4}$ 400 μ g/día de beclometasona y budesonida, y 200 μ g/día de fluticasona), no parecen alterar el crecimiento. Aun así, se recomienda utilizarlos como alternativa a los inhibidores de la desgranulación de mastocitos, administrar las dosis mínimas necesarias para tratar la enfermedad y seguir el desarrollo estatural de los niños tratados con glucocorticoides inhalados.

Referencias Bibliográficas:

1. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 967-976.
2. British guidelines on asthma management 1995 review and position statement. *British guidelines on asthma management 1995 review and position statement. Thorax* 1997; 52 (Supl 1): 1-21.
3. *Drug Ther Bull* 1999; 37: 73-77.
4. New perspectives on inhaled drug delivery and systemic bioactivity. *New perspectives on inhaled drug delivery and systemic bioactivity. Thorax* 1995; 50: 105-110.
5. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticoids. *Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticoids. Pediatrics* 1992; 89: 839-842.
6. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose-response study. *Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose-response study. Eur Respir J* 1997; 10: 1507-1512.
7. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955.
8. A comparison of beclomethasone, salmeterol and placebo in children with asthma. *A comparison of beclomethasone, salmeterol and placebo in children with asthma. N Engl J Med* 1997; 337: 1659-1665.
9. One-year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *One-year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. Am J Crit Care Med* 1997; 156: 688-695.
10. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma*

in children. *Pediatrics* 1993; 92: 64-77.

11. Growth of prepuberal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. Growth of prepuberal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1715-1719.

12. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91: 1221-1226.

13. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-381.

14. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. *J Pediatr* 1998; 132: 472-477.

15. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; 348: 27-30.

16. Growth and childhood asthma. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1049-1055.

17. Attained adult height after childhood asthma; effect of glucocorticoid therapy. Attained adult height after childhood asthma; effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 466-474.

18. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 369-375