



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



UNIVERSITAS  
Miguel Hernández

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD

MIGUEL HERNÁNDEZ

# TRABAJO FIN DE MÁSTER

## Variación de la velocidad de crecimiento en niños asmáticos en tratamiento crónico con corticoides inhalados

**Alumno:** Cristina Palazón Carpe

**Tutor:** FRANCISCO JOSE |  
SANCHEZ | FERRER

Firmado digitalmente por  
FRANCISCO JOSE | SANCHEZ | FERRER  
Fecha: 2021.06.09 22:18:39 +02'00'

Curso: 2020-2021

## ÍNDICE

1. RESUMEN / PALABRAS CLAVE.....	3
2. ABSTRACT / KEYWORDS.....	4
3. INTRODUCCIÓN. ....	5
4. HIPÓTESIS.....	16
5. OBJETIVOS.....	16
6. METODOLOGÍA.....	17
6.1. Diseño.....	17
6.2. Población a estudio.....	17
6.3. Muestra.....	17
6.4. Variables a estudio.....	18
6.5. Recogida de variables.....	19
6.6. Análisis de datos.....	19
6.7. Dificultades y limitaciones.....	20
7. PLAN DE TRABAJO.....	21
8. ASPECTOS ÉTICOS.....	22
9. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.....	22
10. PRESUPUESTO.....	23
11. BIBLIOGRAFÍA.....	23
12. ANEXOS.....	27

## 1. Resumen

**Introducción:** el asma es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia. El tratamiento habitual son los corticoides inhalados y se ha postulado en algunos estudios que éstos pueden provocar una alteración del crecimiento.

**Objetivo:** determinar si hay asociación entre los corticoides inhalados ajustados por superficie corporal y la velocidad de crecimiento.

**Material y métodos:** estudio observacional, longitudinal y retrospectivo, incluyendo pacientes que acuden a la consulta de Neumología Pediátrica, de 5 a 14 años, diagnosticados de asma, definido según la Global Initiative for Asthma (GINA), que han recibido tratamiento con corticoides inhalados. Se valorarán las visitas clínicas en la consulta de Neumología separadas entre 5-8 meses, se creará una base de datos anonimizada Excel 2008. Se registrará, entre otros, fecha de nacimiento, sexo, fecha de la visita, peso, talla, medicación. Se realizará el análisis estadístico con el programa SPSS versión 26.0. El estudio ha sido aprobado por el comité de ética de la investigación local.

**Utilidad de los resultados:** contribuirán a esclarecer si se produce una disminución de la velocidad de crecimiento en pacientes que reciben tratamiento crónico con corticoides inhalados. También si hay diferencias con los pacientes que asociaban otros fármacos como broncodilatador de larga duración, montelukast o fármacos biológicos.

**Palabras clave en español:** asma, tratamiento, corticoides inhalados, niño, crecimiento.

## 2. Abstract

**Introduction:** asthma is one of the most prevalent chronic diseases in childhood. The usual treatment is inhaled corticosteroids and it has been postulated in some studies that these can cause an alteration in growth.

**Objective:** to determine if there is an association between inhaled corticosteroids adjusted for body surface area and growth rate.

**Material and methods:** observational, longitudinal and retrospective study, including patients who come to the Pediatric Pulmonology Clinic, aged 5 to 14 years, diagnosed with asthma, defined according to the Global Initiative for Asthma (GINA), who have received treatment with inhaled corticosteroids . The clinical visits in the Pulmonology consultation separated between 5-8 months will be evaluated, among others, the date of birth, sex, date of the visit, weight, height, medication will be recorded. It will be assessed whether there is an association between inhaled corticosteroids adjusted for body surface area and growth rate in 6 months. It will also be assessed if there are differences between patients taking another associated drug such as long-acting bronchodilator, montelukast or biological drugs in their growth rate in 6 months.

**Usefulness of the results:** they will help to clarify whether there is a decrease in growth velocity in patients receiving chronic treatment with inhaled corticosteroids. Also if there are differences with patients who associated other drugs.

**English Keywords:** asthma,treatment, inhaledcorticosteroids, pediatrics, growth.

### 3. Introducción.

El asma es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia, y provoca una merma importante en la calidad de vida de los enfermos y sus familias, y un elevado coste económico para los individuos y para la sociedad<sup>1</sup>.

Según el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) la prevalencia en España es del 10 %; similar a la de la Unión Europea, siendo más prevalente en las zonas costeras y en varones en la franja etaria de 6-7 años<sup>2,3</sup>.

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por una serie de hallazgos clínicos que reflejan la presencia de una obstrucción crónica, difusa y fluctuante o reversible de la vía aérea inferior, generalmente de naturaleza inflamatoria. Se trata, por lo tanto, de un diagnóstico sindrómico que identifica al paciente con ciertas manifestaciones clínicas cuyas causas no están bien definidas<sup>4</sup>.

Diversos factores etiopatogénicos, de carácter genético y ambiental, se han relacionado con el asma y se combinan en cada paciente, provocando inflamación e hiperreactividad bronquial<sup>5</sup>.

Los síntomas del asma pueden ser muy leves o estar ausentes durante los periodos de estabilidad de la enfermedad. La tos es un signo frecuente y precoz, pero inespecífico. Si la obstrucción aumenta, se apreciará taquipnea y aumento del trabajo respiratorio, con alargamiento de la espiración y empleo de músculos accesorios. La respiración se hace ruidosa, siendo las sibilancias el sonido más característico de la enfermedad. Los niños mayores pueden manifestar sensación de disnea, dolor u opresión torácica.

Distintos tipos (fenotipos y endotipos) de asma están siendo investigados para una mejor personalización del tratamiento.

El diagnóstico inicial en el niño es fundamentalmente clínico y se basa en la presencia de los 3 criterios que se indican en la tabla 1.

**Criterios diagnósticos del asma en pediatría. Debe cumplir los 3 criterios:**

- Síntomas de obstrucción bronquial (aguda y recurrente, o persistente y fluctuante), presenciados por un médico, con las manifestaciones clínicas señaladas en el texto.
- Estos síntomas varían marcadamente, de manera espontánea o con el tratamiento para el asma.
- Los síntomas indicados no pueden ser explicados de manera completa por otras enfermedades que pueden manifestarse de manera similar.

Además, siempre que sea factible, se objetivará la presencia de obstrucción al flujo aéreo de carácter variable

Tabla 1. Criterios diagnósticos del asma en pediatría. Consenso Regap<sup>5</sup>.

El estudio de la función pulmonar juega un papel muy importante para objetivar la obstrucción al flujo aéreo y su carácter variable, especialmente en los casos atípicos o dudosos. Sin embargo, la espirometría debe interpretarse adecuadamente en el contexto de los otros datos del paciente y no permite, por sí sola, confirmar o descartar la presencia de asma<sup>6</sup>.

**Tratamiento de mantenimiento para el control del asma.**

El tratamiento se fundamenta en la colaboración entre el paciente y los profesionales sanitarios, y debe ser individualizado y ajustado de manera continua en función de los factores etiopatogénicos, la gravedad y la respuesta obtenida.

El objetivo del tratamiento consiste en mantener al niño asintomático o con el mínimo número de síntomas y exacerbaciones, que le permita llevar una vida sin limitaciones.

Los glucocorticoides inhalados (GCI) constituyen el tratamiento de elección para el control del asma, por su eficacia y su favorable índice terapéutico.

Además de los GCI, los siguientes fármacos se utilizan también en el tratamiento de mantenimiento del asma:

**Glucocorticoides inhalados (GCI).** Constituyen la primera línea de tratamiento. En los niños mayores de 3 años la eficacia de los GCI diarios está suficientemente contrastada, con mejoría en los parámetros clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, con una mejor calidad de vida, y reducción del riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones<sup>7,8</sup>.

El tratamiento continuo o intermitente con GCI no modifica la historia natural de la enfermedad<sup>9,10</sup>.

Los GCI, a las dosis habituales, son fármacos seguros para el tratamiento del asma en los niños. Es difícil establecer las dosis equivalentes de los GCI más utilizados en la edad pediátrica<sup>11</sup>.

En la tabla 2, de forma orientativa, se muestran las dosis comparables de GCI en la edad pediátrica, teniendo en cuenta que hay que buscar la dosis más baja que mantenga el control del paciente.

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Budesonida	100-200	>200-400	>400
Fluticasona propionato	50-100	>100-250	>250

Tabla 2. Dosis comparables de glucocorticoides inhalados habitualmente utilizados en edad pediátrica (mcg/día).

**Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT).** Montelukast es el único fármaco autorizado. Se precisa más evidencia para determinar si existe un fenotipo respondedor a montelukast<sup>12</sup>. Si no existe control de los síntomas con GCI a dosis bajas resulta más eficaz incrementar la dosis de GCI a dosis medias que asociar montelukast<sup>13</sup>.

**Asociación de agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos de acción larga (LABA) y GCI.** Su utilización está autorizada por encima de los 4 años de edad. La administración de un LABA es segura si se administra con un GCI; nunca debe administrarse en monoterapia<sup>14,15</sup>.

**Tiotropio.** Es un antagonista muscarínico de larga acción. Se puede emplear en los niños a partir de 6 años con asma grave mal controlada con GCI a dosis altas más un LABA. La dosis es de 5 µg una vez al día<sup>16</sup>.

**Teofilinas.** Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia, resultan menos efectivas que los GCI, si bien su función antiinflamatoria permite que puedan utilizarse de forma individualizada en casos de asma grave<sup>17</sup>.

**Anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab).** Ha mostrado eficacia terapéutica (disminución de la dosis de GCI, mejoría de la calidad de vida, reducción de las crisis y las hospitalizaciones) en niños a partir de 6 años con asma alérgica persistente moderada o grave insuficientemente controlada con dosis altas de GCI y LABA<sup>18-20</sup>. Se administra por vía subcutánea cada 2-4 semanas con dosis adecuadas a la IgE total y al peso corporal.

**Anticuerpo monoclonal anti-IL5 (mepolizumab).** Recomendado en niños a partir de 6 años con asma eosinofílica grave, insuficientemente controlada con dosis altas de GCI y LABA<sup>21,22</sup>. En los niños de 6 a 12 años, la dosis recomendada es de 40 mg por vía subcutánea cada 4 semanas y de 100 mg cada 4 semanas en los mayores de 12 años.

**Inmunoterapia (IT).** Cuando se utilizan extractos estandarizados biológicamente y en pacientes sensibilizados adecuadamente seleccionados, este tratamiento ha mostrado un efecto beneficioso reduciendo los síntomas, la medicación de rescate y de mantenimiento y la hiperrespuesta bronquial (tanto específica como inespecífica)<sup>23</sup>. Además, la IT previene el desarrollo de nuevas sensibilizaciones y de asma en niños con rinitis<sup>24,25</sup>.

### **Tratamiento escalonado y control del asma.**

Las guías recomiendan el tratamiento según un modelo escalonado (tabla 3), en el que los fármacos empleados y las dosis de los GCI se aumentan o disminuyen en función de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento, comprobando en todo momento el correcto cumplimiento.



		Tratamiento de mantenimiento		MEDICACIÓN DE RESCATE	
		> 3-4 años	< 3-4 años		
Evaluación de la adhesión y de la técnica inhalatoria	Tratamiento escalonado			M E D I C A C I Ó N  D E  R E S C A T E	
	1	Sin medicación de control			
Control ambiental	Considerar inmunoterapia	2	GCI dosis bajas o ARLT		GCI dosis bajas o ARLT
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT		GCI dosis medias o GCI dosis bajas + ARLT
		4	GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT		GCI dosis medias + ARLT
Evaluar comorbilidades	Enviar al especialista				
	5	GCI dosis altas + LABA Si no control añadir: ARLT, tiotropio, teofilina	GCI a dosis altas + ARLT Si no control considerar añadir: LABA**, macrólidos, tiotropio**, GC oral	Broncodilatador de acción corta a demanda	
6	GCI dosis altas + LABA + omalizumab*, mepolizumab*, alternativa: GC oral				

Tabla 3. Tabla de GEMA 5.0<sup>2</sup>. Tratamiento escalonado del asma en la edad pediátrica en función del nivel de control.

GCI: glucocorticoides inhalados. ARLT: antileucotrienos. LABA: agonista B2 adrenérgico de larga duración. GC: glucocorticoide. \*: a partir de 6 años. \*\*Fuera de indicación.

El asma se clasifica en función del grado de afectación del paciente y de la intensidad del tratamiento necesario para conseguir el control (tabla 4). Cuando los síntomas del asma estén controlados durante al menos 2-3 meses, se puede bajar de escalón terapéutico con el objetivo de encontrar el tratamiento mínimo efectivo. Si no se consigue una respuesta adecuada o se pierde el control previo, se debe evaluar al paciente antes de subir de escalón.

		Gravedad y grado de control del asma		
		Episódica (leve)	Persistente (moderada)	Difícil control (grave)
Características clínicas	Crisis	Infrecuentes y leves	Frecuentes o no leves	Frecuentes y graves
	Síntomas entre crisis	Ausentes	Ocasionales	Frecuentes
	Tolerancia al ejercicio	Buena	Regular	Mala
	Calidad de vida (por el asma)	Buena	Regular	Mala
	Uso de broncodilatadores	Ocasional	Frecuente	Muy frecuente
	Función pulmonar	Normal	Poco alterada	Muy alterada
Tratamiento y seguimiento	Tratamiento de mantenimiento de elección (mínimo)	No precisa	GCI a dosis bajas o montelukast	GCI a dosis medias con LABA o terapia SMART
	Tratamientos alternativos (adicionales)	GCI a dosis bajas o montelukast en periodos de peor control	<ul style="list-style-type: none"> <li>GCI a dosis bajas con LABA</li> <li>GCI a dosis medias</li> <li>GCI con montelukast</li> </ul> Terapia SMART en adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asociar varios fármacos, incluyendo tiotropio</li> <li>Dosis altas de GCI</li> <li>Fármacos biológicos</li> <li>Otros fármacos o medidas de uso inhabitual o eficacia menos establecida</li> </ul>
	Tratamiento de alivio	SABA a demanda con método adecuado a la edad. Considerar formoterol+budesonida en adolescentes		
	Aspectos comunes (intensificar conforme aumenta la gravedad)	EDUCACIÓN SANITARIA. Evitación de agentes nocivos. Detección de diagnósticos alternativos, factores de riesgo y comorbilidades. Comprobar el cumplimiento y la técnica de administración. Plan de acción para el asma, preferentemente escrito.		
	Evaluación alergológica	Si presenta patrón sugestivo de alergia o asocia rinitis alérgica	Generalmente recomendado	Evaluación alergológica y neumológica especializada

GCI: glucocorticoides inhalados.SABA: agonistas B2 adrenérgicos de acción corta.LABA: agonistas B2 adrenérgicos de acción prolongada.SMART: tratamiento de mantenimiento y alivio con formoterol+budesonida en un mismo dispositivo de inhalación.

Tabla 4. Tabla del Consenso Regap<sup>5</sup>. Clasificación esquemática de la gravedad del asma y de las medidas precisas para su tratamiento.

## Asma grave en la infancia y la adolescencia

Asma mal controlada y asma grave<sup>27-31</sup>

La mayoría de los pacientes se controlan adecuadamente con los tratamientos habituales. La principal causa del mal control del asma es el incumplimiento terapéutico, ya sea por una mala adhesión al tratamiento o por el uso incorrecto de los fármacos inhalados. En otros casos, el asma resulta difícil de controlar a pesar de un correcto cumplimiento y hablamos entonces de asma grave, que puede afectar hasta un 5-10% de los niños asmáticos<sup>5</sup>.

Consideramos asma grave cuando se produce una considerable afectación de la calidad de vida pese a seguir adecuadamente el tratamiento, o cuando para conseguir el control se precisa un tratamiento que puede tener efectos adversos<sup>5</sup>, ya que presentan persistencia de síntomas o de exacerbaciones.

La “Global strategy for Asthma management and prevention” (GINA) y la “American Thoracic Society/European Respiratory Society” (ATS/ERS) indican que debemos tener en cuenta el escalón terapéutico y el tiempo necesario para intentar alcanzar el control para definir el asma como grave.

Hoy en día se sigue tomando la definición consensuada por ATS/ERS en 2014 para niños mayores de 6 años, aquellos en los que se requiere un escalón de tratamiento 4-5 de GINA o 5-6 de la guía española para el manejo del asma (GEMA) para intentar alcanzar y mantener el control durante al menos 6 meses.

Se debe confirmar el diagnóstico de asma o valorar diagnósticos alternativos, revisar la adhesión al tratamiento, revisar la técnica de administración de fármacos por vía inhalada, comprobar las medidas de evitación de agentes nocivos (alérgenos, tabaco u otros contaminantes), vigilar la existencia o aparición de factores de riesgo y comorbilidades y entregar o revisar el plan de acción por escrito<sup>5</sup>.

Los GCI más utilizados en nuestra práctica clínica habitual en pediatría son la budesonida y el propionato de fluticasona. Según GINA/GEMA consideraríamos dosis altas de budesonida, en niños 6-11 años, a partir de 400 mg/día y de propionato de fluticasona a partir de 200-250 mcg/día. A partir de 12 años serían >800 mg/día y >500 mcg/día respectivamente.

En cuanto al asma mal controlado, en la valoración del control del asma, en las guías clínicas actuales se tienen en cuenta los síntomas actuales y los riesgos futuros (exacerbaciones, riesgo de obstrucción fija de la vía aéreas y afectación sobre el crecimiento pulmonar, y los efectos adversos relacionados con la medicación). Se recomienda utilizar cuestionarios validados de síntomas (c-ACT y CAN en el niño).

## Efectos de los corticoides sobre el crecimiento, ¿qué evidencias hay?

Las guías de tratamiento para el asma recomiendan los corticosteroides inhalados como tratamiento de primera línea para los niños con asma persistente. Aunque en general el tratamiento con corticosteroides inhalados se considera seguro en los niños, los padres y los médicos siempre están preocupados por el efecto negativo potencial de los corticosteroides inhalados sobre el crecimiento<sup>32</sup>.

Uno de los efectos secundarios que se ha descrito con los GCI, es una disminución de la velocidad de crecimiento al principio del tratamiento (1-3 años), aunque este efecto es transitorio y no influye en el crecimiento definitivo ni en la talla final. Sin embargo, en el caso de los niños que reciben GCI durante un periodo prolongado, la talla final puede ser menor, siendo este efecto dosis-dependiente<sup>32,33</sup>.

Actualmente, hay estudios que han demostrado una alteración de la talla final en pacientes asmáticos que han recibido tratamiento prolongado con GCI, refiriendo diferencias en la alteración de la talla en función del tipo de corticoide y de la dosis recibida, no obstante, son necesarios más estudios<sup>32,34</sup>.

A continuación se recoge un resumen de los principales estudios sobre los efectos de los GCI en el crecimiento de los niños asmáticos (tabla 5).

Estudio	Criterios de inclusión	Número de estudios	Conclusiones
Allen 1994 <sup>35</sup>	Estudios que informaron del número de pacientes con asma recibiendo tratamiento con GCI u orales que se encontraban en su línea de crecimiento o por debajo de la esperada para su edad.	21 (11 con beclometasona inhalada, 10 con corticosteroides orales, 1 con ambos tratamientos)	La beclometasona (k = 12) se asoció significativamente con la estatura normal (Z = 7,40, p <0,0001, media r = +0,43). Ni las dosis, ni la duración del tratamiento, ni la gravedad del asma se asociaron significativamente con el deterioro del crecimiento.
Sharek 2000 <sup>36</sup>	Ensayos aleatorizados que compararon el uso de GCI con el uso de un fármaco inhalado no esteroideo durante al menos	5	En comparación con un fármaco control inhalado no esteroideo, la beclometasona y la fluticasona administradas en dosis moderadas provocan una disminución en

	tres meses en niños de hasta 18 años con asma; cuyo resultado es convertible a velocidad de crecimiento lineal.		la velocidad de crecimiento lineal, con una diferencia media de -1,51cm/año (cuatro ensayos, 450 pacientes, IC del 95%: -1,15 a -1,87) y -0,43 cm/año (un ensayo, 183 pacientes, IC del 95%: -0,01 a -0,85), respectivamente.
<b>Zhang 2014<sup>32</sup></b>	Ensayos controlados aleatorios de grupos paralelos que comparan el uso diario de GCI versus placebo o fármacos no esteroideos durante al menos 3 meses en niños de hasta 18 años con asma persistente; resultados: velocidad de crecimiento lineal, cambio desde el inicio en la altura (cm) a lo largo del tiempo	25	En comparación con placebo o fármacos no esteroideos, los GCI produjeron una reducción estadísticamente significativa en la velocidad de crecimiento lineal (14 ensayos, 5717 participantes, diferencia media de -0,48 cm / año, IC del 95%: -0,65 a -0,30, evidencia de calidad moderada) y en el cambio desde el inicio en la altura (15 ensayos, 3275 participantes; diferencia media -0,61 cm / año, IC del 95%: -0,83 a -0,38, evidencia de calidad moderada) durante un período de tratamiento de un año. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la velocidad de crecimiento lineal entre los GCI y los controles durante el segundo año de tratamiento (cinco ensayos, 3174 participantes; diferencia media -0,19 cm / año, IC del 95%: -0,48 a 0,11). De dos ensayos que informaron la velocidad de crecimiento lineal en el tercer año de tratamiento, un ensayo que incluyó a 667 participantes mostró una velocidad de crecimiento similar entre los grupos de budesonida y placebo (5,34 cm / año frente a 5,34 cm / año), y otro ensayo que

			incluyó a 1974 participantes mostró menor velocidad de crecimiento en el grupo de budesonida en comparación con el grupo de placebo (diferencia media $-0,33$ cm / año, IC del 95%: $-0,52$ a $-0,14$ ).
<b>Pruteanu 2014<sup>34</sup></b>	Ensayos aleatorios de grupos paralelos que comparan diferentes dosis del mismo GCI administrado por el mismo dispositivo en ambos grupos durante al menos 3 meses en niños de hasta 17 años de edad con asma persistente. Resultados: velocidad de crecimiento lineal, cambio desde el inicio en la altura (cm) a lo largo del tiempo	10	Se observó una diferencia de grupo estadísticamente significativa en el crecimiento lineal (cm / año) durante 12 meses entre una dosis más baja de GCI y una dosis más alta de GCI (cuatro comparaciones, 728 niños; diferencia media de $0,20$ cm / año, IC del 95%: $0,02$ a $0,39$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el cambio de estatura de cero a 12 meses (cuatro comparaciones, 548 niños; diferencia media de $0,25$ cm, IC del 95%: $-0,04$ a $0,54$ ).
<b>Loke 2015<sup>37</sup></b>	Ensayos aleatorios de grupos paralelos que comparan GCI versus un tratamiento de control en niños con asma de cualquier gravedad; resultados: velocidad de crecimiento y / o altura adulta final; estudios observacionales Odds Ratio (casos y controles, cohorte prospectiva o cohorte retrospectiva) que informan sobre la velocidad de crecimiento y / o la altura con cualquier exposición a GCI en	23 (20 ensayos aleatorizados, 3 estudios observacionales)	El metaanálisis de 16 ensayos aleatorizados mostró que el uso de GCI redujo significativamente la velocidad de crecimiento al año de seguimiento (diferencia media de $-0,48$ cm / año (IC del 95%: $-0,66$ a $-0,29$ )). Efecto dosis-respuesta en tres ensayos. La altura final del adulto mostró una reducción de $-1,2$ cm (95% IC: $-1,90$ cm a $-0,50$ cm) con budesonida en ensayos de alta calidad. El metaanálisis de dos estudios observacionales de menor calidad reveló incertidumbre en la asociación entre el uso de GCI y la altura final del adulto,

comparación con aquellos sin exposición a GCI.		diferencia media de -0,85 cm (IC del 95%: -3,35 a 1,65).
--	--	--

Tabla 5. Principales estudios sobre los efectos de los GCI en el crecimiento de los niños asmáticos.

### **¿Puede aportarnos algo el z-score para medir el efecto sobre el crecimiento?**

La medida de la velocidad de crecimiento (VC) puede realizarse en términos absolutos como cm / año y en puntuaciones de desviación estándar o Z-score, que indican, para una medida determinada, la distancia con el valor medio. Es decir, el z-score es el número de desviaciones estándar que un dato se separa de la mediana de referencia. Se calcula como la diferencia entre la VC observada menos la VC normal media para esa población, dividida por la VC de la población normal para el mismo sexo y edad<sup>38</sup>.

### **Justificación:**

Hasta la fecha, los estudios que han investigado el impacto de los GCI en el crecimiento de los niños con asma han encontrado pequeñas reducciones de talla o VC transitorias, sobre todo al inicio del tratamiento y en pacientes prepuberales, con recuperación posterior.

La mayoría de autores refieren que son necesarios estudios más precisos y recomiendan agregar puntuaciones z-score para su estudio, evitando usar mediciones absolutas aisladas.

El objetivo de este estudio es determinar si hay asociación entre los corticoides inhalados ajustados por superficie corporal y la velocidad de crecimiento.

#### **4. Hipótesis del estudio:**

La velocidad de crecimiento es menor en aquellos niños asmáticos que toman mayores dosis de corticoides ajustados por superficie corporal.

#### **5. Objetivos:**

##### **- General:**

- Determinar si hay asociación entre los corticoides inhalados ajustados por superficie corporal y la velocidad de crecimiento.

##### **- Secundarios**

- Determinar si la dosis se asocia a z-score de talla.
- Determinar si la asociación con otros fármacos (LABA, montelukast, tiotropio, biológicos) se asocian a cambios en la velocidad de crecimiento.
- Determinar si la gravedad del asma se asocia a z-score de talla.



## **6. Metodología:**

### **6.1. Diseño del estudio:**

Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo realizado en la consulta de Neumología Pediátrica del Área VIII del Servicio Murciano de Salud (Hospital Los Arcos del Mar Menor).

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes desde enero de 2016 a febrero de 2021.

### **6.2. Población a estudio:**

Pacientes asmáticos de 5 a 14 años valorados en la consulta de Neumología Pediátrica del Hospital Los Arcos del Mar Menor entre enero de 2016 y febrero 2021.

### **6.3. Muestra:**

Muestreo a conveniencia de los siguientes grupos de pacientes:

- Grupo de pacientes: pacientes asmáticos, considerados como tal en base a las directrices establecidas por la Global Initiative for Asthma (GINA), que acudan a Consultas Externas de Neumología del Hospital de los Arcos del Mar Menor para control de su enfermedad.

#### Criterios de inclusión:

1. Edad entre 5 y 14 años en el momento de la atención en la consulta.
2. Haber tenido dos revisiones con un período de separación entre ellas de 5-8 meses.

3. Haber recibido tratamiento con corticoides inhalados durante todo o parte de este período.

Criterios de exclusión:

1. Padecer otra enfermedad que pueda alterar el crecimiento.
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento con GH.
3. Pacientes con patologías que originen cuadro malabsortivo, enfermedad renal crónica, pubertad precoz.

**6.4. Variables a estudio:**

En todos los pacientes se recogerá:

-Número anonimizado de identificación del paciente, sexo, fecha de nacimiento, fecha de la primera y segunda visita.

- Tiempo en días transcurrido entre las dos visitas.

-Edad. Se calculará la edad en años con dos decimales mediante la fórmula  $\frac{\text{fecha1} - \text{fecha2}}{365.25}$  (fecha de nacimiento)-fecha2 (fecha de la visita)/365.25.

- Grado de control del asma según GEMA/GINA.

-Dosis de GCI, budesonida o fluticasona, medida en mcg y ajuste de la equivalencia según el corticoide. Si ha recibido dosis diferentes de corticoides durante el período también se calcula la dosis media diaria por superficie corporal.

- Otros tratamientos asociados: LABA, montelukast y omalizumab.

-Talla. Peso. IMC (peso en kg/talla en m<sup>2</sup>)

- Superficie corporal, se calculará en función de la fórmula de Mosteller (raíz cuadrada de peso por talla/60).

-Z-score de talla e IMC. Calculado utilizando las tablas de la OMS de 2007, en función del sexo y edad del paciente. Se calculará la variación del z-score de IMC durante cada periodo de estudio.

-Velocidad de crecimiento absoluta en cm.

- Z-score de VC. Se calculará el z-score de talla en la primera y en la segunda visita, y se aplicará la fórmula  $z\text{-score}_2 - z\text{-score}_1 / \text{días transcurridos entre las dos visitas} \times 180$ , para obtener el incremento o decremento de z-score estandarizado en 6 meses.

### **6.5. Recogida de variables:**

Para el registro de la talla y del peso se utilizará un estadiómetro de precisión de pared y una báscula de peso. El estadiómetro de Harpenden es un instrumento de registro de contador de alta precisión, con un movimiento de contrabalanceo sin esfuerzo. Da una lectura precisa y directa de la altura de un sujeto, al milímetro más cercano en un rango de 600 mm a 2100 mm. El registro de contador de Holtain produce rápidamente mediciones extremadamente precisas, que no se realizan con los instrumentos antropométricos convencionales.

La báscula marca SECA modelo 799 con capacidad de pesada hasta 200 kg y con una precisión de  $\pm 100$  gramos por debajo de 150 kg y de  $\pm 200$  gramos a partir de 150 kg.

En la primera visita se anotarán los siguientes datos disponibles de los registros de los pacientes: la fecha de nacimiento, la fecha inicial, sexo, peso, talla, grado de control del asma, dosis de GCI inhalado, otros tratamientos asociados del asma. En la segunda visita se anotará la fecha final del período, peso, talla, grado de control del asma, dosis de GCI inhalado y otros tratamientos asociados del asma.

### **6.6. Análisis de datos:**

Se realizará una base de datos anónima en el programa Microsoft Office Excel 2008. Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS de IBM en su versión 26.0 para Windows.

Se comprobará la normalidad de los grupos con un tamaño superior a 20 mediante la prueba de Shapiro-Wilk y el examen visual de los valores representados en un histograma.

En el análisis descriptivo en grupos  $>20$  con distribución normal se calcula la media y DS. En los que no siguen una distribución normal se calcula la mediana y rango intercuartílico.

Para el análisis de variables cuantitativas se utilizará la prueba de la Chi-cuadrado. Cuando los valores sean inferiores a 5, se utilizará la prueba exacta de Fisher.

Para análisis variables cuantitativas entre grupos se utilizará la prueba T de Student si los datos siguen una distribución normal. Se verificará la homogeneidad de varianzas entre ambos grupos mediante la prueba de Levene. En el caso de que algún grupo tenga un tamaño inferior a 20 o no siga una distribución normal se utilizará la prueba U de Mann-Whitney.

Para el análisis de correlación entre variables cuantitativas se utilizará la prueba p de Pearson si ambos grupos presentan una distribución normal, y la prueba Rho de Spearman cuando alguno de los dos grupos no muestre una distribución normal o su tamaño sea inferior a 20.

Para el análisis de variables cuantitativas aparejadas (comparación de velocidad de crecimiento antes y después) se utilizará la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Se verificará que la distribución de las diferencias es simétrica mediante la inspección de su histograma.

#### **6.7.Dificultades y limitaciones:**

**Dificultades:** la principal dificultad del estudio probablemente sea la recogida de los datos, ya que al tratarse de un estudio retrospectivo, es posible que, en ocasiones no estén registrados la talla y el peso de la visita. Por ejemplo, durante la pandemia SARS-CoV-2 muchas de las visitas se realizaron por teléfono y ese día no se registró peso y talla.

**Limitaciones:**

Las limitaciones pueden ser el tamaño muestral que se consiga y el período de estudio, ya que los períodos de estudio de los diferentes estudios son diferentes.

Otra limitación que podríamos destacar es que no se recoge la talla final de los pacientes, ya que algunos estudios encontraron alteración transitoria en la velocidad de crecimiento sin alteración de talla final.

## **7. Plan de trabajo:**

Se realizará una revisión retrospectiva de historias clínicas, se valorarán las visitas clínicas en la consulta de Neumología separadas entre 5-8 meses. Se va a valorar si hay correlación entre el tipo de corticoide y la dosis ajustada según superficie corporal y la velocidad de crecimiento en 6 meses. También se va a valorar si hay diferencias entre los pacientes que tomaban otro fármaco asociado como LABA, montelukast, tiotropio o fármacos biológicos en su velocidad de crecimiento en 6 meses. Se calculará el z-score para la talla.

-Enero 2021 a mayo de 2021: diseño y planificación del estudio.

-Junio 2021 a Julio 2021: presentación al comité de ética del hospital CEIC.

-Julio 2021 a diciembre 2021: fase de reclutamiento.

-Enero 2022 a enero a marzo de 2022: fase de recolección de datos.

-Marzo 2022 a junio 2022: fase de análisis e interpretación de los datos.

-Septiembre 2022: fecha estimada de envío para publicación.

- Fase de reclutamiento:

Cuando los pacientes acudan a la consulta de Neumología Pediátrica se revisará el historial de los mismos para comprobar si son adecuados para ser incluidos en el estudio.

- Fase de recolección de datos:

Los resultados serán introducidos por el investigador principal en una tabla de Excel. Los datos a introducir serán: código de paciente anonimizado, sexo, fecha de

nacimiento, fecha de la primera y segunda visita, tiempo transcurrido, edad, grado de control del asma, dosis de GCI, otros tratamientos asociados, talla y peso en cada una de las visitas, IMC, superficie corporal, Z-score de talla e IMC, velocidad de crecimiento absoluta en cm, Z-score de VC.

## **8. Aspectos éticos:**

El estudio ha sido aprobado por el comité de ética de la investigación local. Este estudio se realizará en un hospital español de acuerdo con la legislación española vigente que regula la realización de estudios clínicos, para lo que se establece este protocolo como documento de referencia para la revisión por parte de los Comités Éticos pertinentes.

La realización de este estudio respetará en todo momento las normas de Buenas Prácticas Clínicas y la normativa y recomendaciones que figuran en la Declaración de Helsinki y que están recogidas en la legislación vigente sobre la práctica de estudios clínicos (ANEXO)

## **9. Aplicabilidad y utilidad de los resultados:**

El principal resultado del estudio será establecer si existe afectación de la velocidad de crecimiento de los pacientes asmáticos que toman de manera crónica corticoides inhalados.

Esta probable asociación suele preocupar mucho a las familias, así que, cuando nos planteen esta cuestión en la consulta, podríamos responder a sus inquietudes con mayor evidencia y con datos propios de la población a la que pertenecen.

En caso de encontrar que sí que existe una afectación de la velocidad de crecimiento sería interesante continuar el estudio prospectivo a largo plazo para comprobar si finalmente hay una afectación de la talla final, ya que, hay estudios que demostraron una alteración de la velocidad de crecimiento transitoria sin alteración de la talla final. Hay otros que indican que en el caso de los niños que reciben GCI durante un periodo prolongado, la talla final puede ser menor, siendo este efecto dosis-dependiente<sup>32,33</sup>.

En cualquier caso, este trabajo se considera el punto de partida para una línea de investigación futura en la que de manera prospectiva se revisará el crecimiento de los pacientes asmáticos en tratamiento crónico con corticoides inhalados en la consulta de Neumología Pediátrica. Además, se va a comenzar a registrar desde la primera visita, en la que conocemos al paciente por primera vez, la talla de los padres para poder hacer comparaciones con la talla diana del paciente.

También se intentará esclarecer si existe relación con los diferentes fármacos asociados habitualmente para el tratamiento del asma.

### **10. Presupuesto.**

No se generarán costes. Todo el trabajo lo realizará el Investigador Principal.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. J. Blasco Bravo, E.G. Pérez-Yarza, P. Lázaro y de Mercado, A. Bonillo Perales, C.A. Díaz Vázquez, A. Moreno Galdó. Coste del asma en pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. *AnPediatr (Barc)*, 74 (2011), pp. 145-153.
2. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA5.0). Madrid: Luzán 5; 2020.
3. I. Carvajal-Urueña, L. García-Marcos, R. Busquets-Monge, M. Morales Suárez-Varela, N. García de Andoin, J. Batlles-Garrido, *et al.* Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase iii España. Arch Bronconeumol*, 41 (2005), pp. 659-666
4. I.D. Pavord, R. Beasley, A. Agusti, G.P. Anderson, E. Bel, G. Brusselle, *et al.* After asthma: Redefining airways diseases. *Lancet*, 391 (2018), pp. 350-400  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30879-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30879-6) | [Medline](#)
5. Moral Gil L, Asensi Monzó M, Juliá Benito JC, Ortega Casanueva C, Paniagua Calzón NM, Pérez García MI, Rodríguez Fernández-Oliva CR, Sanz Ortega J, Valdesoiro Navarrete L, Valverde Molina J. Asma en pediatría. Consenso regAp [Internet]. Alicante (España): Luis Moral; 2021. [revisión; consultado]. Disponible en: (URL)

6. A. Bercedo Sanz, I. Úbeda Sansano, J.C. Juliá Benito, M. Praena Crespo, Grupo de Vías Respiratorias. Guía rápida. Espirometría forzada. El pediatra de Atención Primaria y la espirometría forzada. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-2)., (2020),)
7. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003135.
8. Kaiser S, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC, et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2016; 137(6): e20154496
9. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354(19): 1985-97.
10. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermitent inhaled corticosteroids in infants with perinatal wheezing. *N Engl J Med.* 2006; 354(19): 1998-2005.
11. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80 (3): 372-80.
12. Hussein HR, Gupta A, Broughton S, Ruiz G, Brathwaite N, Bossley CJ. A meta-analysis of montelukast for recurrent wheeze in preschool children. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(7): 963-9.
13. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;(10):CD009585.
14. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, et al. Long-acting beta-2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD005535.
15. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodríguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22(1): 9-19.
16. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28(6): 573-8.



17. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lassersson TJ. Oral xanthines as maintenancetreatmentforasthma in children. *Cochrane DatabaseSyst Rev.* 2006;(1):CD002885.
18. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumabforasthma in adults and children. *Cochrane DatabaseSyst Rev.* 2014;(1):CD003559.
19. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review onthe use ofomalizumabforthetreatmentofasthmaticchildren and adolescents. *PediatrAllergyImmunol.* 2015; 26(6): 551-6.
20. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety ofomalizumab in children and adolescentswithmoderate-to-severeashtma: A systematicliterature review. *AllergyAsthmaProc.* 2017; 38(4): 250-63.
21. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumabforsevere eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9842): 651-59.
22. Ahmed H, Turner S. SevereAsthma in children-a review ofdefinitions, epidemiology and treatmentoptions in 2019. *PediatrPulmonol.* 2019; 54(6): 778-87.
23. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injectionallergenimmunotherapyforasthma. *Cochrane DatabaseSyst Rev.* 2010;(8):CD001186.
24. Fiocchi A, Fox AT. Preventingprogressionofallergicrhinitis: the role ofspecificimmunotherapy. *ArchDis Child EducPract Ed.* 2011; 96(3): 91-100.
25. Kristiansen M, Dhama S, Netuveli G. Allergenimmunotherapyforthe preventionofallergy: A systematic review and meta-analysis. *PediatrAllergyImmunol.* 2017; 28(1): 18-29.
27. Global InitiativeforAsthma: Global StrategyforAsthma Management and Prevention, 2020. Disponible en: [ginasthma.org](http://ginasthma.org)
28. Korta Murua J, Valverde Molina J. Asma Grave Eosinofílica En Niños. Papel De Mepolizumab. 1ª edición. Barcelona: Medical media; 2020.
29. Valverde-Molina J. Identifyingsevereasthma in pediatrics: theglasshalf full orhalfempty. *AllergoImmunopathol (Madr).* 2014;42(6):507-9.
30. Ramratnam SK, Bacharier LB, Guilbert TW. SevereAsthma in Children. *J Allergy Clin ImmunolPract.* 2017 Jul 1;5(4):889–98.
31. Plaza-Martín AM, Vennera MC, Galera J, Herráez L. Prevalence and clinicalprofileofdifficult-to-control severeasthma in children:

- Results from pneumology and allergy hospital units in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42:510–7.
32. Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD009471. DOI: 10.1002/14651858.CD009471.pub2
  33. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticosteroids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012; 367(10): 904-12.
  34. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD009878. DOI: 10.1002/14651858.CD009878.pub2
  35. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Jun;93(6):967-76. doi: 10.1016/s0091-6749(94)70043-5. PMID: 8006318.
  36. 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.
  37. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 20;10(7):e0133428. doi: 10.1371/journal.pone.0133428. PMID: 26191797; PMCID: PMC4507851.
  38. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:521-35.

## ANEXO

### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D<sup>a</sup> Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M<sup>a</sup> del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

#### CERTIFICA QUE,

1º El CEI este CEI ha revisado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio:

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
No consta	No procede
<b>Variación de la velocidad de crecimiento en niños asmáticos en tratamientos con corticoides inhalados.</b>	
Versión Protocolo	<b>Vs1. 28 Abril 2021</b>
Promotor:	No consta

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II/VIII de salud es pertinente.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

#### INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:  
D<sup>a</sup> Cristina Palazón Carpe.

Lo que firmo en Cartagena, 25 de mayo de 2021.

Fdo.: D<sup>a</sup> Laly Gómez Sannicolás

