



Artículo Valorado Críticamente

En pacientes con fibrosis quística los corticoides inhalados a altas dosis apenas mejoran la función pulmonar y pueden comprometer el ritmo de crecimiento

José Antonio Castro Rodríguez. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile (Chile). Correo electrónico: jacastro17@hotmail.com

Carlos Ochoa Sangrador. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Términos clave en inglés: cystic fibrosis; fluticasone; administration, inhalation; child; respiratory function tests; growth

Términos clave en español: fibrosis quística; fluticasona; administración inhalada; niño; pruebas de función respiratoria; crecimiento

Fecha de recepción: 29 de abril de 2007

Fecha de aceptación: 12 de mayo de 2007

Fecha de publicación: 1 de junio de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 44 doi: vol3/2007_numero_2/2007_vol3_numero2.15.htm

Cómo citar este artículo

Castro Rodríguez JA, Ochoa Sangrador C. En pacientes con fibrosis quística los corticoides inhalados a altas dosis apenas mejoran la función pulmonar y pueden comprometer el ritmo de crecimiento. Evid Pediatr 2007; 3: 44.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007_numero_2/2007_vol3_numero2.15.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

En pacientes con fibrosis quística los corticoides inhalados a altas dosis apenas mejoran la función pulmonar y pueden comprometer el ritmo de crecimiento

José Antonio Castro Rodríguez. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile (Chile).

Correo electrónico: jacastro17@hotmail.com

Carlos Ochoa Sangrador. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España). Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Referencia bibliográfica: De Boeck K, De Baets F, Malfroot A, Desager K, Mouchet F, Proesmans M. Do inhaled corticosteroids impair long-term growth in prepubertal cystic fibrosis patients? *Eur J Pediatr.* 2007; 166: 23-8

Resumen estructurado:

Objetivo: medir los efectos de altas dosis de corticoides inhalados (fluticasona) sobre la función respiratoria en un grupo de pacientes con fibrosis quística y la evaluación de sus efectos secundarios.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble enmascarado.

Emplazamiento: cuatro centros universitarios de fibrosis quística en Bélgica.

Población de estudio: pacientes de 6 a 12 años de edad (prepuberales) con diagnóstico de fibrosis quística (según consenso) que fueran capaces de realizar espirometrías y usar correctamente inhaladores de polvo seco. Los criterios de inclusión fueron: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) $\geq 60\%$ del predicho, estables clínicamente (sin ingresos ni exacerbaciones respiratorias). Se excluyeron los casos con: uso de corticoides orales o inhalados durante más de 2 semanas en los últimos 6 meses, ó su uso en las últimas 4 semanas, diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica y/o participación en otro ensayo clínico.

Intervención: los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir fluticasona 500 mcg/dosis (dos veces al día) o placebo.

Medición del resultado: la medida principal de eficacia fue cambios del VEF1 expresado en porcentaje del predicho a los 12 meses de tratamiento. Las medidas secundarias fueron cambios en VEF1 post broncodilatador, cambios en la talla, IgG, radiografía de tórax, número de exacerbaciones respiratorias y porcentaje de pacientes con cultivos positivos a *P. aeruginosa*. Los pacientes fueron seguidos cada 3 meses durante un año, con mediciones antropométricas y pruebas de función pulmonar. Se practicó espirometría basal y post broncodilatador (400 mcg de salbutamol inhalado con cámara espaciadora) y los valores predichos se calcularon usando la escala de Zapletal. También se les tomó muestras de esputo o cultivo faríngeos y radiografía de tórax cada 6 meses. Se registraron los antibióticos que recibieran (prescritos por un médico especialista). La talla fue medida por estadiómetro (se calculó su desviación estándar según valores de Tanner).

Resultados principales: de 38 pacientes candidatos en un sólo centro, 20 fueron aleatorizados. Otros 9 pacientes provenientes de los otros centros fueron

incluidos. De los 29 pacientes aleatorizados 27 terminaron el estudio (12 grupo tratamiento y 15 del placebo). Las características demográficas y clínicas de ambos grupos no mostraron diferencias significativas. Los cambios del VEF1 del predicho no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los cambios del VEF1 post broncodilatador (medida de labilidad bronquial) fueron semejantes entre los grupos, con la excepción de la medición de los 6 meses donde el grupo de fluticasona tuvo una significativa menor labilidad. La capacidad vital forzada (CVF) mostró una disminución leve pero significativa en ambos grupos. El incremento de talla al final del estudio fue significativamente menor en el grupo de fluticasona que en el control ($3,96 \pm 0,29$ cm. frente a $5,49 \pm 0,38$ cm., respectivamente). En una submuestra de 15 pacientes (8 con placebo y 7 con fluticasona) se evaluó la talla hasta dos años después del estudio y el grupo con fluticasona mostró un menor crecimiento. El grupo que recibió fluticasona no mostró aumento de colonización por *P. aeruginosa*. No hubo diferencias en el número de exacerbaciones pulmonares entre los grupos.

Conclusión: el uso de alta dosis de corticoides inhalados en pacientes con fibrosis quística con enfermedad pulmonar leve apenas mejora la función pulmonar y además podría conducir a un persistente retraso del crecimiento.

Conflicto de intereses: no consta.

Fuente de financiación: los tratamientos fueron suministrados por GSK.

Comentario crítico:

Justificación: el uso de los corticoides inhalados en el manejo de los pacientes con fibrosis quística es una conducta muy difundida en los centros especializados alrededor del mundo (26% en USA, 17 - 41% en Europa), pero sin una clara evidencia científica¹. Parece por tanto necesario estudiar su eficacia y seguridad. Aun cuando el asma es una patología muy diferente, estudios a largo plazo señalaron que el retraso temporal en el crecimiento (ó su desaceleración) que sufren algunos niños asmáticos que usan por muchos años y en forma regular los corticoides inhalados se compensa al final cuando el paciente alcanza la edad adulta².

Validez o rigor científico: se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, con algunas deficiencias metodológicas

que comprometen la validez interna y externa. El tamaño muestral no está claramente justificado, de hecho no se indica el descenso del VEF1 esperado al cabo de un año en el que se basaría el cálculo de la muestra. El reducido tamaño muestral compromete la potencia del estudio, por lo que algunas diferencias basales pueden ser clínicamente relevantes aunque no sean estadísticamente significativas (las diferencias de edad y VEF1 superan su desviación típica a favor del grupo placebo). No se consideraron otros parámetros clínicos de mejoría pulmonar entre los grupos. La dosis del fluticasona (1,000 mcg/día) es una dosis fuera del rango terapéutico que los fabricantes señalan y por lo tanto es lógico que comiencen a aparecer efectos secundarios indeseables. La aseveración que hacen los autores que aún a los dos años de finalizado el estudio, la talla no logra recuperarse en los pacientes que recibieron fluticasona se basó en un análisis de un subgrupo reducido de pacientes (n=7). Los autores señalan que todos eran pacientes prepúberes, pero no indican en qué escala de Tanner al comenzar y finalizar el estudio, ni tampoco el ritmo de crecimiento previo; esto último es relevante cuando se quiere analizar la curva de crecimiento, ya que ésta varía marcadamente según el estadio de Tanner y el género.

Interés o pertinencia clínica: dosis altas de corticoides inhalados no impiden que exista un deterioro de la función pulmonar, aunque este descenso es menor en el grupo tratado (-5,6% vs -9,1%), diferencia que no es significativa, pero que puede tener relevancia clínica. El mayor descenso del ritmo de crecimiento en los tratados (3,96 cm/año frente a 5,49 cm/año) debe ser interpretado con precaución, porque no sabemos su repercusión sobre la talla final, ni disponemos de datos de crecimiento y de desarrollo puberal previos. Por otra parte el resultado primario funcional (mejoría del VEF1) no es lo único importante a controlar en los pacientes con fibrosis quística y el efecto secundario sobre la talla tiene que analizarse a más largo plazo que un año (lo que importante es la talla final cuando se alcance la edad adulta).

Aplicabilidad en la práctica clínica: por todo lo expuesto, no se pueden sacar conclusiones definitivas con un trabajo que estudia a un grupo pequeño de pacientes con fibrosis quística, con enfermedad pulmonar leve, en quienes la indicación de usar corticoides inhalados no es generalizada, y que reciben dosis altas de fluticasona (fuera del rango terapéutico aprobado). Por otra parte, los problemas de reclutamiento de pacientes pueden interferir en la validez externa del estudio. Se necesitan más estudios en un grupo grande de pacientes, con daño pulmonar moderado a grave, para averiguar si el uso de corticoides inhalados (a dosis moderadas) es beneficioso (midiendo varios parámetros clínicos y de función pulmonar) o perjudicial (midiendo efectos secundarios relevantes).

Bibliografía:

- 1.- Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I Corticosteroides inhalados para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 2.- Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000; 343:1064-9.