

# Cuestiones prácticas en el tratamiento del asma en la infancia. Respuestas desde la evidencia científica

A. López Neyra, V. Sanz Santiago, J.R. Villa Asensi  
Sección de Neumología. Hospital Infantil Universitario «Niño Jesús». Madrid

## Resumen

El asma es un conjunto heterogéneo de enfermedades que se manifiestan por episodios recurrentes de sibilancias, tos, sensación de falta de aire y opresión torácica. Las características únicas del asma infantil hacen que su clasificación, diagnóstico y tratamiento difieran sustancialmente del asma del adulto, sobre todo en la edad preescolar. Esto genera dudas y dificultades en el manejo de estos pacientes, que en la mayoría de los casos puede realizarse desde atención primaria sin necesidad de derivar al paciente al especialista. El presente artículo ofrece una revisión actual de la literatura científica, estructurado en preguntas de interés clínico enfocadas al pediatra de atención primaria, que abarcan desde el tratamiento del paciente asmático en función de la edad a aspectos más concretos como el asma de esfuerzo, los sistemas de inhalación o la seguridad de los fármacos empleados.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Asma, asma de esfuerzo, bronquitis, bronquiolitis, glucocorticoides inhalados, antagonistas de los receptores de leucotrienos

## Introducción

El asma es un conjunto heterogéneo de enfermedades con características clínicas similares, pero de etiologías probablemente distintas. Ante la falta de una definición clara, las diferentes guías presentan definiciones descriptivas más o menos similares<sup>1-4</sup>, cuya síntesis sería que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica, asociada a una obstrucción variable del flujo aéreo e hiperreactividad bronquial, que se presenta con episodios recurrentes de sibilancias, tos, sensación de falta de aire y opresión torácica<sup>5</sup>. Su importancia radica, entre otras cosas, en su elevada prevalencia, ya que afecta a casi 1 de cada 10 niños y a 1 de cada 20 adultos. Las características únicas del asma infantil hacen que su clasificación, diagnóstico y tratamiento difieran sustancialmente del asma del adulto, tanto más cuanto menor sea la edad del paciente. Por ello, la respuesta al tratamiento muchas veces no es la esperada y constantemente hay que replantearse el diagnóstico antes de aumentar el escalón terapéutico<sup>1</sup>. Estas diferencias en relación con la edad y la heterogeneidad del asma en la infancia gene-

## Abstract

*Title:* Practical issues in the treatment of childhood asthma. An evidence based approach

Asthma is a heterogeneous group of diseases manifested by recurrent episodes of wheezing, cough, shortness of breath and chest tightness. The unique features of childhood asthma make its classification, diagnosis and treatment differ substantially from adult asthma, particularly in the preschool age. This creates doubts and difficulties in managing these patients, which can be done in most cases in the Primary Care setting, without referral to the specialist. This paper provides a current review of the scientific literature, structured in questions of clinical interest for the Primary Care Pediatrician, ranging from the treatment of asthmatic patients according to age to more concrete aspects such as exercise induced asthma, inhalation devices or safety of the anti-asthmatic drugs.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Asthma, exercise induced asthma, bronchitis, bronchiolitis, inhaled corticosteroids, leukotriene receptor antagonists

ran dudas que pueden dificultar el correcto tratamiento de los pacientes, que en la mayoría de los casos puede realizarse desde el ámbito de atención primaria sin necesidad de derivarlos al especialista. Por este motivo, se ha realizado una revisión de la bibliografía reciente, con especial atención a las guías clínicas, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, con el objetivo de responder a las preguntas más habituales que se plantean en el tratamiento de los niños con asma. Para una revisión más detallada de otros aspectos de la enfermedad se remite al lector a cualquiera de las guías existentes<sup>1-5</sup>.

## ¿Se deben usar los corticoides en la bronquiolitis aguda? ¿Se deben tratar, y con qué medicación, las sibilancias persistentes tras una bronquiolitis aguda?

La bronquiolitis es la infección respiratoria de las vías bajas más común en la infancia, y está provocada por diferentes virus,

Fecha de recepción: 8/07/14. Fecha de aceptación: 29/08/14.

**Correspondencia:** A. López Neyra. Sección de Neumología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.  
Correo electrónico: alopezn@hotmail.com

fundamentalmente el virus respiratorio sincitial. En su patogenia parece estar implicada una inflamación neutrofílica. A pesar de que las diferentes definiciones internacionales de bronquiolitis dificultan la comparación de estudios, parece claro que no hay respuesta al uso de glucocorticoides sistémicos ni inhalados (GCI). Sólo 1 de los 17 ensayos clínicos incluidos en un metaanálisis mostró beneficios de estos fármacos<sup>6</sup>, realizado en niños ventilados mecánicamente en los que se administra dexametasona i.v., 0,15 mg/kg/6 h durante 2 días. En un ensayo clínico posterior, realizado en niños con bronquiolitis aguda en un servicio de urgencias, a los que se administró epinefrina nebulizada y dexametasona por vía oral en dosis altas (1 mg/kg el primer día y 0,6 mg/kg durante 5 días más), se disminuyó la tasa de ingresos y la duración de los síntomas. Dado el pequeño tamaño de la respuesta, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT= 11) y los potenciales efectos secundarios de las dosis tan altas de corticoides sistémicos, actualmente no se puede recomendar esta pauta<sup>7</sup>.

Parece claro que la administración precoz en la fase aguda de la bronquiolitis de corticoides sistémicos o GCI no previene el desarrollo de sibilancias posbronquiolitis. En un metaanálisis que incluía 5 estudios y 374 niños, a pesar de que el agrupamiento de datos fue limitado debido a que se evaluaban distintos aspectos, ninguno de ellos demostró beneficios respecto a la prevención de sibilancias posbronquiolitis, los ingresos o el uso posterior de GCI o broncodilatadores<sup>8</sup>. Como alternativa en la prevención de las sibilancias posbronquiolitis también se ha utilizado montelukast. En un reciente metaanálisis, que incluía 4 ensayos clínicos que evaluaban a un total de 1.430 niños menores de 24 meses con bronquiolitis aguda, en los que montelukast se administraba tras pasar el episodio agudo de bronquiolitis, se concluyó que no se modificaban los episodios de sibilancias recurrentes, el uso de corticoides asociados a ellos ni los días libres de síntomas<sup>9</sup>.

Por tanto, con la evidencia disponible en la actualidad, no se recomienda el uso de corticoides orales, GCI ni montelukast para la prevención de las sibilancias posbronquiolitis aguda.

### ¿Cuál debe ser el tratamiento del lactante o preescolar con sibilancias recurrentes?

Las sibilancias en la edad preescolar son un problema con un importante impacto, tanto por su frecuencia (1 de cada 3 niños presentará al menos un episodio de sibilancias antes de los 3 años) como por sus implicaciones diagnóstico-terapéuticas<sup>10</sup>. Al intentar responder a esta pregunta, la primera dificultad aparece al intentar definir la presencia de sibilancias, ya que parece claro que no todos los niños con sibilancias se comportan igual<sup>11</sup> y, por tanto, no todos responden igual a la medicación controladora de síntomas. Por ello, es controvertido utilizar el término «asma» al hablar de niños lactantes o preescolares con sibilancias, por ser un grupo muy heterogéneo con pronósticos a medio-largo plazo muy distintos. Desafortunadamente, no

existen buenos factores predictivos para determinar qué niños van a tener sibilancias de forma transitoria y cuáles continuarán con asma. Además, los ruidos respiratorios son muy frecuentes en la infancia y, en muchos casos, son los padres quienes refieren los síntomas y es difícil para ellos diferenciar las sibilancias del resto de ruidos respiratorios. Por otra parte, en este grupo de niños muchas veces las sibilancias indican otra enfermedad subyacente, por lo que es muy importante plantearse un diagnóstico diferencial antes de iniciar el tratamiento. En un alto porcentaje de pacientes con sibilancias persistentes que no responden a la medicación habitual se han descrito malformaciones funcionales (traqueomalacia, broncomalacia...) o estructurales de la vía respiratoria (estenosis subglótica, hipoplasia bronquial...)<sup>12</sup>.

Los principales estudios sobre el tratamiento se centran, por un lado, en conocer si los GCI son la mejor opción en los niños preescolares con sibilancias, puesto que éste es el patrón estándar en los niños más mayores, y por otro lado, si un tratamiento precoz de las sibilancias en el lactante modificaría la evolución natural de la enfermedad. En este sentido, los ensayos clínicos más importantes son el estudio PAC<sup>13</sup> (pauta de budesonida intermitente 400 µg/día al tercer día del inicio de un cuadro de sibilancias, mantenida durante 2 semanas) y el estudio PEAK<sup>14</sup> (fluticasona 200 µg/día durante 2 años), que muestran que no existe ningún efecto preventivo en el desarrollo posterior de asma en estos niños.

La siguiente opción de tratamiento estaría indicada para mejorar los síntomas y el número y la gravedad de las exacerbaciones. Una revisión Cochrane se ha centrado en la eficacia de los GCI en niños con sibilancias inducidas por infecciones virales, pero entre sus principales inconvenientes cabe señalar que la última revisión es del año 2000 e incluye todos los grupos de edad (niños de 0-17 años) y episodios virales leves. En ella se llega a la conclusión de que el tratamiento de mantenimiento con GCI en dosis bajas, en general, no reduce el número ni la gravedad de los episodios. No existen diferencias entre los niños atópicos y los no atópicos. En cuanto al uso de GCI en dosis altas (1.600-3.200 µg/día de budesonida o beclometasona) de forma intermitente tras el inicio de los síntomas de una infección respiratoria de las vías bajas, parece que disminuyen un 33% el uso de corticoides orales de rescate, pero no el número de visitas a urgencias ni los ingresos hospitalarios<sup>15</sup>. Otra revisión sistemática posterior concluye que sólo existe un estudio de alta calidad sobre el empleo regular de GCI en niños preescolares con sibilancias episódicas virales. En dicho estudio no se encuentra ningún efecto tras el uso de 400 µg/día de budesonida durante 4 meses, ni en los días libres de síntomas, ni en el uso de corticoides orales de rescate ni en la tasa de hospitalización<sup>16</sup>. Más recientemente, en un ensayo clínico, controlado, aleatorizado y doble ciego, en el que se comparó fluticasona 750 µg frente a placebo 2 veces al día en 129 niños de 1-6 años de edad, iniciado el primer día de catarro y mantenido durante 10 días, se constató una reducción en el uso de corticoides orales de rescate, pero asociada a importantes efectos secundarios (disminución del peso y la talla)<sup>17</sup>. Las res-

visiones y los metaanálisis<sup>18,19</sup> no se centran sólo en las sibilancias virales, sino en las sibilancias en los niños preescolares en general, y muestran una disminución de los días con síntomas en el tratamiento continuo con GCI, sin beneficios en cuanto al número de exacerbaciones y de hospitalizaciones, aunque uno de los estudios/trabajos pone de manifiesto que la reducción de síntomas, aunque significativa, es poco relevante clínicamente (disminución de un 5% respecto a placebo)<sup>18</sup>.

Puesto que los estudios especulan con un predominio de la inflamación neutrofílica en este grupo de edad, que explicaría en parte la escasa respuesta a los GCI, una posible alternativa a esta pauta sería el empleo de montelukast. El estudio PREVIA (PREvention of Viral Induced Asthma) describe una disminución de las exacerbaciones (32%) y del uso de medicación de rescate en los niños con sibilancias recurrentes tras 1 año de tratamiento con montelukast frente a placebo, pero no existen diferencias en los días libres de síntomas (el 76% con montelukast frente al 73% con placebo) ni tampoco en el uso de corticoides sistémicos de rescate<sup>20</sup>. En un estudio más reciente, realizado en 113 niños de 6-24 meses de edad con al menos 1 episodio de sibilancias diagnosticado por un médico y tras un resultado positivo en la prueba de metacolina, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los días libres de síntomas, los parámetros de función pulmonar o la fracción exhalada de óxido nítrico entre el grupo de niños tratado con montelukast y el tratado con placebo durante 8 semanas, aunque éste era un grupo muy heterogéneo<sup>21</sup>.

Para disponer de un enfoque práctico, un grupo de trabajo de la European Respiratory Society (ERS) elaboró en 2008 un consenso con la limitada evidencia disponible en este grupo de edad, distinguiendo dos fenotipos entre estos pacientes: a) los sibilantes episódicos virales, que presentan crisis exclusivamente en el contexto de infecciones respiratorias y están asintomáticos entre los episodios, y b) los sibilantes por múltiples desencadenantes, que, además de las crisis por virus, presentan síntomas debidos a la risa, el llanto, la agitación física, etc. Dicha clasificación también permite un abordaje terapéutico distinto: en los sibilantes episódicos virales se propone montelukast como tratamiento inicial, y en los sibilantes por múltiples desencadenantes los GCI<sup>22</sup>. Esta clasificación ha sido muy utilizada, pero también criticada desde su publicación, ya que no tiene en cuenta la gravedad y la frecuencia de los episodios; además, a pesar de intentar ser práctica, al final esta distinción parece más un marcador de gravedad que una verdadera clasificación de fenotipos. Recientemente, en 2013 se reunió un nuevo comité de expertos para revalorar dicha clasificación con la nueva evidencia disponible. Se llegó al acuerdo de que el patrón temporal que distingue entre episódico viral y múltiples desencadenantes no es tan claro, porque existe una superposición entre los dos grupos y muchos niños cambian de grupo con el tiempo. Se puede prever mejor la evolución a largo plazo si se tienen en cuenta la frecuencia y la gravedad de los episodios. En cuanto a la indicación y la elección del tratamiento controlador de los síntomas, el grupo de expertos de la ERS está de acuerdo en que éste sólo debe iniciarse en

niños con sibilancias y síntomas frecuentes (más de 1 día a la semana y con respuesta positiva a beta-2-agonistas de acción corta [SABA]) o en niños con episodios frecuentes y graves. En cuanto al tratamiento de primera línea, se recomiendan claramente los GCI, excepto en los sibilantes exclusivamente por virus, en quienes se mantiene el montelukast como alternativa al mismo nivel<sup>10</sup>.

Por tanto, con la evidencia disponible en la actualidad, se recomienda una utilización restrictiva de la medicación controladora de síntomas en los niños lactantes y preescolares con sibilancias recurrentes, siempre valorando previamente otros diagnósticos (sobre todo traqueomalacias y/o broncomalacias). En caso de episodios de sibilancias muy frecuentes y/o graves, se deben utilizar GCI en dosis medias o bajas, y valorar su retirada a los 2 meses, tanto si no hay respuesta como si la respuesta es positiva, ya que la mejoría puede deberse a la medicación o a la propia evolución favorable de las sibilancias en este grupo de edad.

### **¿Cuál debe ser el tratamiento inicial del niño escolar o adolescente con asma?**

Al intentar responder a esta pregunta, la primera dificultad aparece al constatar la escasez de estudios realizados en este grupo específico de edad, ya que la mayoría de los ensayos pediátricos incluyen niños de hasta 12 años de edad, y los adolescentes (>12 años) se incluyen en los estudios de adultos. Todas las guías clínicas coinciden en que los GCI son el tratamiento inicial de elección cuando está indicado<sup>1-4</sup>, y los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) se consideran una alternativa cuando el uso de medicación inhalada es complicado o produce efectos secundarios.

Dado que la efectividad de los GCI frente a placebo está fuera de toda duda, estos fármacos se consideran el grupo terapéutico estándar frente al cual el resto de tratamientos tienen que demostrar su utilidad<sup>23</sup>. Cuando se evalúa la efectividad de los GCI y de los ARLT en el asma, es necesario tener en cuenta que el objetivo del tratamiento es tanto el control actual de la enfermedad como la reducción del riesgo futuro<sup>24</sup>. Respecto al primer aspecto, los GCI ofrecen mejores resultados que los ARLT en el control de los síntomas y en la reducción de la necesidad de medicación de rescate en niños de 5-18 años de edad con asma leve o moderada<sup>25</sup>. Respecto al riesgo futuro, los GCI disminuyen en mayor medida que los ARLT la tasa de exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos, mejoran más la función pulmonar, tanto en valores absolutos como relativos, y presentan un perfil de efectos secundarios similar en el mismo rango de edad<sup>25</sup>. Los estudios realizados en adultos, que incluyen niños desde los 12 años de edad, y las revisiones sistemáticas obtienen resultados similares a los referidos<sup>26,27</sup>. A pesar de la evidencia que ofrecen los metaanálisis, hay que tener en cuenta que, debido a la heterogeneidad de presentación del asma en la infancia, la respuesta a los trata-

mientos no es homogénea. Aunque la respuesta a los GCI es mayoritaria, un 5% de los pacientes de 6-17 años de edad respondería sólo al tratamiento con ARLT, y un 17% respondería indistintamente a uno u otro tratamiento<sup>28</sup>.

Por tanto, en los niños escolares y adolescentes con asma que precisen tratamiento de mantenimiento, los GCI deberían ser la primera opción terapéutica. Los ARLT podrían ser una alternativa si no hay respuesta inicial a los GCI o si los pacientes presentan dificultades para su administración.

### **¿Cuál debe ser el tratamiento del niño escolar o adolescente con asma que no se controla con dosis bajas de glucocorticoides inhalados?**

A pesar de que la mayoría de los pacientes con asma alcanzan un adecuado grado de control con dosis bajas o medias de GCI, en algunos casos hay que valorar añadir un segundo fármaco para controlar adecuadamente la enfermedad. Las opciones disponibles son aumentar la dosis de GCI, añadir un ARLT o añadir un agonista beta de acción prolongada (LABA). No hay consenso en las guías clínicas respecto a cuál es la mejor opción, aunque todas están de acuerdo en que antes de aumentar el tratamiento hay que tener en cuenta otros factores, fundamentalmente la adherencia al tratamiento, y valorar si el diagnóstico es correcto y si no existen otras comorbilidades que se pudieran tratar<sup>1-4</sup>. La evidencia a favor de una u otra opción de tratamiento en niños es escasa<sup>29</sup>.

Cuando se evalúa añadir un ARLT al tratamiento con GCI, los estudios realizados en adultos (que incluyen niños mayores de 12 años) encuentran que la combinación GCI + ARLT es superior a los GCI respecto a la mejoría de la función pulmonar y el control de los síntomas, aunque no en el uso de broncodilatadores de rescate, con un perfil similar de efectos secundarios<sup>30</sup>. Sin embargo, no se encuentran diferencias evidentes entre la combinación GCI + ARLT y doblar la dosis de GCI<sup>30</sup>. En los estudios realizados en niños, aunque la cantidad es limitada, no se encuentran diferencias entre la combinación GCI + ARLT y GCI en relación con el número de exacerbaciones, la función pulmonar, el control de los síntomas o el uso de medicación de rescate<sup>25</sup>.

Los LABA pueden utilizarse en niños a partir de los 4 años. La eficacia de los LABA en la población adulta está contrastada, y su adición a dosis bajas de GCI es algo más efectiva que aumentar la dosis de GCI respecto al número de exacerbaciones, la función pulmonar, el control de los síntomas y el uso de medicación de rescate<sup>31</sup>. En niños menores de 12 años, el tratamiento combinado no mostró este beneficio y se observó una tendencia a aumentar el número de exacerbaciones que requerían corticoides sistémicos y el de hospitalizaciones<sup>31</sup>. En una revisión sistemática más reciente de los estudios realizados exclusivamente en niños (4-18 años), no se encontraron diferencias entre añadir un LABA o doblar la dosis de GCI<sup>32</sup>. En

adultos y niños mayores de 12 años no existen diferencias significativas entre las dos combinaciones de GCI + LABA disponibles actualmente para el tratamiento del asma (budesonida/formoterol y fluticasona/salmeterol)<sup>33</sup>. No existen datos en niños menores de 12 años.

Un estudio realizado en niños (6-17 años), diseñado específicamente para valorar cuál es el mejor tratamiento cuando no se alcanza el control con dosis bajas de GCI, concluyó que la opción con más probabilidades de tener éxito es la combinación GCI + LABA, aunque algunos pacientes respondían mejor a alguna de las otras dos opciones (GCI + ARLT o doblar la dosis de GCI)<sup>34</sup>. Una revisión sistemática concluía que la opción GCI + LABA era algo superior a la combinación GCI + ARLT en adultos, pero no pudieron obtenerse conclusiones en niños, dada la escasez de estudios en este grupo de edad<sup>35</sup>.

Por tanto, en niños es recomendable valorar añadir un nuevo tratamiento si no se alcanza un adecuado control de la enfermedad con dosis medias de GCI. La opción preferida sería una combinación GCI + LABA en un único dispositivo. Si la respuesta no fuese adecuada, sería preferible probar una combinación GCI + ARLT o aumentar la dosis de GCI antes de valorar otras opciones terapéuticas. Cuando se consigue el control de la enfermedad, se debe disminuir la dosis de GCI, ya que esta opción no se ha relacionado con un aumento del número de exacerbaciones<sup>36</sup>, y la suspensión de los GCI sí puede elevar el riesgo de presentar una exacerbación<sup>37</sup>.

### **¿Cuál es el mejor tratamiento de un niño con asma de esfuerzo?**

El asma de esfuerzo, o el broncoespasmo inducido por el esfuerzo (BIE), suele ser un signo de mal control del asma, aunque en ocasiones es el único síntoma referido por los pacientes. Para su diagnóstico es fundamental realizar una prueba de esfuerzo, ya que los síntomas pueden deberse a otras patologías respiratorias y cardíacas, o simplemente a una falta de entrenamiento<sup>38,39</sup>.

Tras un BIE, existe un periodo de unas 2-4 horas en el que la respuesta bronquial al ejercicio está atenuada (periodo refractario). Aunque no ocurre en todos los pacientes, un calentamiento de intensidad variable o de intervalos de alta intensidad ha demostrado disminuir el BIE<sup>40</sup>, y por tanto se recomienda en todos estos pacientes antes de realizar un esfuerzo<sup>38</sup>.

El tratamiento farmacológico recomendado para el BIE en los pacientes que realizan ejercicio reglado es la administración de un SABA 15 minutos antes de iniciar la práctica deportiva<sup>41</sup>. Aunque el uso de LABA también es efectivo, debido a la posibilidad de desarrollar tolerancia y a la preocupación sobre su seguridad en monoterapia en el asma no se recomienda su uso<sup>38</sup>. El efecto del calentamiento previo al ejercicio y del SABA es aditivo<sup>42</sup>, por lo que estas estrategias no son excluyentes. En niños pequeños, dado que los esfuerzos físicos se relacionan fundamentalmente con el juego y no suelen tener un horario determinado, esta es-

TABLA 1

**Dosis equipotentes de glucocorticoides inhalados (en µg/día)**

	Niños de hasta 12 años de edad			Niños mayores de 12 años y adultos		
	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Beclometasona dipropionato	100-200	201-500	>500	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Budesonida	100-200	201-400	>400	200-400	401-800	801-1.600
Fluticasona	≤100	101-250	>250	100-250	251-500	501-1.000
Ciclesonida	*	*	*	80-160	161-320	321-1.280
Mometasona furoato	*	*	*	200-400	401-800	801-1.200

Adaptada de GEMA<sup>1</sup>. \*Sin indicación actual en menores de 12 años.

TABLA 2

**Vías de administración de la medicación inhalada en niños<sup>52</sup>**

Edad (años)	Elección	Alternativa
<4	IP + cámara espaciadora con mascarilla facial	Nebulizador con mascarilla facial
4-6	IP + cámara espaciadora con boquilla	IP + cámara espaciadora con mascarilla facial Nebulizador con mascarilla facial
>6	Inhalador de polvo seco IP + cámara espaciadora con boquilla	Nebulizador con boquilla IP activado por la respiración

IP: inhalador presurizado.

trategia puede no ser adecuada. El uso de cromonas o anticolinérgicos de acción corta también tiene cierta acción protectora, aunque su efectividad es menor que la de los SABA<sup>43</sup>.

Se recomienda iniciar una medicación de control cuando la utilización de un SABA a demanda no es suficiente o se requiere un uso muy frecuente<sup>38</sup>, y cuando existe un asma mal controlada de fondo<sup>44</sup>. Los GCI han demostrado atenuar la respuesta bronquial al ejercicio<sup>45</sup>, por lo que se consideran la primera línea de tratamiento<sup>38</sup>, teniendo en cuenta que su efecto protector puede tardar hasta 4 semanas en establecerse. Los ARLT también han demostrado atenuar la respuesta bronquial al ejercicio de manera significativa<sup>38</sup> y, a diferencia de los LABA, sin inducir tolerancia ni perder efectividad con el tratamiento mantenido<sup>46</sup>. Los estudios que comparan estas opciones son escasos, aunque en niños (6-18 años) el tratamiento durante 4 semanas con montelukast o la combinación budesonida + montelukast son algo más efectivos que el tratamiento con budesonida o la combinación budesonida + formoterol<sup>47</sup>.

Por tanto, en niños con BIE el tratamiento inicial debe ser el calentamiento y la administración de un SABA antes del ejercicio. En niños con asma mal controlada de base, o en los que esta estrategia no fuese suficiente, se recomienda iniciar un tratamiento de mantenimiento con GCI o ARLT.

### ¿Existen diferencias de efectividad entre los distintos glucocorticoides inhalados o sistemas de inhalación?

En España existen diferentes corticoides inhalados disponibles para el tratamiento del asma. Los más utilizados en pediatría

son la budesonida y la fluticasona. Aunque tienen diferente afinidad por el receptor de glucocorticoides, su potencia biológica es difícilmente medible *in vivo*, por lo que su potencia relativa deriva de los ensayos clínicos que comparan directamente la efectividad clínica de cada uno de ellos<sup>48</sup>. Si se revisa la efectividad de los diferentes GCI, no hay diferencias clínicas ni de efectos secundarios entre ellos cuando se comparan dosis equipotentes<sup>49,50</sup>, por lo que la decisión de emplear uno u otro dependerá de la experiencia personal, la disponibilidad y el coste. Las diferentes guías ofrecen tablas sobre las dosis equivalentes de cada uno de ellos, así como la consideración de dosis bajas, medias y altas, tanto en niños como en adultos (tabla 1). A excepción de los nebulizadores, que requieren dosis más altas para alcanzar la misma efectividad, los diferentes sistemas de inhalación (inhaladores presurizados con y sin cámara espaciadora e inhaladores de polvo seco) se consideran equivalentes<sup>51</sup>, por lo que se debe utilizar el sistema que mejor se adapte a las necesidades del paciente (tabla 2).

Por tanto, para el tratamiento de mantenimiento del asma se puede emplear cualquiera de los GCI autorizados, teniendo en cuenta las equivalencias de potencia entre ellos. El sistema de inhalación se elegirá en función de las características del paciente.

### ¿Son realmente seguras las medicaciones utilizadas en el asma en la infancia?

Respecto a los GCI, hay que tener en cuenta los efectos locales y los efectos sistémicos. Los efectos secundarios locales más

frecuentes son la ronquera y la candidiasis oral. Son menos habituales en niños que en adultos y pueden minimizarse utilizando una cámara espaciadora.

Los efectos secundarios sistémicos pueden afectar a distintos sistemas. En los niños, las manifestaciones de supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal son muy poco frecuentes. Las pocas descritas se han observado con dosis muy altas de GCI (500-1.500 µg de fluticasona) y periodos prolongados de tratamiento (>6 meses)<sup>53</sup>.

Desde 1998, en que la Food and Drug Administration (FDA) alertó de un posible efecto sobre el crecimiento derivado del uso de GCI y glucocorticoides tópicos nasales, ha aumentado la necesidad de realizar estudios para comprobar su seguridad en este campo. Dos ensayos clínicos distintos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, encontraron que la administración de 200 µg de beclometasona 2 veces al día se asociaba a una disminución media del crecimiento de 1 cm, en niños de 6-16 años<sup>54</sup> y 7-9 años<sup>55</sup>, respectivamente. En el estudio CAMP, en el que se compararon en 1.041 niños de 5-12 años de edad con asma leve-moderada las pautas de tratamiento con 200 µg de budesonida, 8 mg de nedocromil o placebo 2 veces al día, se obtuvo en el grupo de budesonida inhalada una disminución de la talla de 1,1 cm durante el primer año, que no era progresiva, por lo que se concluyó que es un fármaco seguro<sup>56</sup>. En un estudio reciente, en el que se evaluó a 943 pacientes de los 1.041 que participaron inicialmente en el estudio CAMP, se comprobó una disminución de la talla adulta de 1,2 cm de media en el grupo de budesonida, comparado con el grupo placebo. Esta disminución en la velocidad de crecimiento se producía sobre todo en niñas prepuberales y en los 2 primeros años de tratamiento, estabilizándose posteriormente<sup>57</sup>.

En adultos se ha descrito un aumento de la incidencia de osteoporosis e incluso de fracturas por el uso de GCI. En la población infantil este hecho no está bien documentado, y tampoco se sabe si el efecto es acumulativo a lo largo de la vida, lo cual tendría importantes implicaciones, sobre todo para las mujeres a partir de la menopausia. Varios estudios han intentado documentar este hecho, sin encontrar alteraciones en el metabolismo óseo por el uso de GCI en niños en las dosis recomendadas<sup>58,59</sup>.

En general, los ARLT son fármacos bien tolerados. La mayoría de efectos adversos descritos son leves (cefalea, molestias gastrointestinales, faringitis, aumento leve de las transaminasas). En cuanto a los posibles efectos neuropsiquiátricos, se han descrito episodios psiquiátricos poscomercialización (trastornos de conducta, ideación suicida y problemas para conciliar el sueño)<sup>60</sup>, sin que hasta el momento se hayan podido relacionar claramente con la medicación<sup>61</sup>.

Existe una preocupación sobre la seguridad del uso de LABA en el asma, ya que se ha relacionado con un incremento de la mortalidad y del número de exacerbaciones graves<sup>62</sup>. Las revisiones sistemáticas, aunque no pueden descartar la existencia de este problema debido a su baja incidencia, no indican un aumen-

to de los efectos secundarios graves debido al uso de LABA en niños<sup>63</sup> o adultos<sup>64</sup>. Actualmente se están llevando a cabo 3 ensayos clínicos para aclarar específicamente esta cuestión.

Por tanto, con la evidencia disponible en la actualidad, se puede decir que los GCI en las dosis recomendadas en niños muestran un buen perfil de seguridad. En niños prepuberales es recomendable realizar un control del crecimiento, sobre todo al inicio del tratamiento. En cuanto al montelukast, es un fármaco bien tolerado, aunque es aconsejable vigilar la posible aparición de alteraciones del sueño durante el tratamiento. Los LABA no deben usarse en monoterapia para el tratamiento del asma, por lo que siempre se prescribirán junto con un GCI en un mismo dispositivo. ■

## Bibliografía

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009 [consultado en marzo de 2014]. Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
2. British Guideline on the Management of Asthma. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); British Thoracic Society, 2012 [consultado en marzo de 2014]. Disponible en: [www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/asthma-guideline](http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/asthma-guideline)
3. National Asthma Education Prevention Program (NAEPP). Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), 2007 [consultado en marzo de 2014]. Disponible en: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma)
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012 [consultado en marzo de 2014]. Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
5. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67(8): 976-997.
6. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD004878.
7. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009; 360(20): 2.079-2.089.
8. Blom DJ, Ermers M, Bont L, Van Woensel JB, Van Aalderen WM. Withdrawn: inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 1: CD004881.
9. Peng WS, Chen X, Yang XY, Liu EM. Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25(2): 143-150.
10. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, García-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014; 43(4): 1.172-1.177.
11. De Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(1): 12-23.
12. Aslan AT, Kiper N, Dogru D, Karagoz AH, Ozcelik U, Yalcin E. Diagnostic value of flexible bronchoscopy in children with persistent and recurrent wheezing. *Allergy Asthma Proc*. 2005; 26(6): 483-486.
13. Bisgaard H, Hermansen MN, Lohland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006; 354(19): 1.998-2.005.

14. 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): 1.985-1.997.
15. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD001107.
16. Panickar JR, Grigg J. Controversies in the management of preschool viral wheeze. *Paediatr Respir Rev.* 2006; 7(4): 293-298.
17. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med.* 2009; 360(4): 339-353.
18. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42(5): 407-420.
19. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics.* 2009; 123(3): e519-e525.
20. Bisgaard H, Zielen S, García-García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(4): 315-322.
21. Pelkonen AS, Malmstrom K, Sarna S, Kajosaari M, Klemola T, Malmberg LP, et al. The effect of montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants. *Eur Respir J.* 2013; 41(3): 664-670.
22. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008; 32(4): 1.096-1.110.
23. Brand PL. Inhaled corticosteroids should be the first line of treatment for children with asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12(4): 245-249.
24. Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics.* 2009;123(1): 353-366.
25. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2010; 95(5): 365-370.
26. Yang D, Luo H, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Comparison of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists in adolescents and adults with mild to moderate asthma: a meta-analysis. *Clin Respir J.* 2013; 7(1): 74-90.
27. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 5: CD002314.
28. Szeffler SJ, Phillips BR, Martínez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(2): 233-242.
29. Boluyt N, Rottier BL, De Jongste JC, Riemsma R, Vrijlandt EJ, Brand PL. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. *Pediatrics.* 2012; 130(3): e658-e668.
30. Cao Y, Wang J, Bunjhoo H, Xie M, Xu Y, Fang H. Comparison of leukotriene receptor antagonists in addition to inhaled corticosteroid and inhaled corticosteroid alone in the treatment of adolescents and adults with bronchial asthma: a meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012; 30(2): 130-138.
31. Ducharme FM, Ni CM, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 4: CD005533.
32. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting beta2-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics.* 2012; 130(3): e650-e657.
33. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 12: CD004106.
34. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martínez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med.* 2010; 362(11): 975-985.
35. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta-2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1: CD003137.
36. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, Li JT, Hagan CR, Erwin PJ, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy.* 2014; 69(4): 510-516.
37. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(3): 724-729.
38. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(9): 1.016-1.027.
39. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capao-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(6): 1.349-1.358.
40. Stickland MK, Rowe BH, Spooner CH, Vandermeer B, Dryden DM. Effect of warm-up exercise on exercise-induced bronchoconstriction. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44(3): 383-391.
41. Bonini M, Di MC, Calderon MA, Compalati E, Schunemann H, Durham S, et al. Beta(2)-agonists for exercise-induced asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 10: CD003564.
42. Mickleborough TD, Lindley MR, Turner LA. Comparative effects of a high-intensity interval warm-up and salbutamol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes. *Int J Sports Med.* 2007; 28(6): 456-462.
43. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 4: CD002307.
44. Grzelewski T, Stelmach I. Exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: a comparative systematic review of the available treatment options. *Drugs.* 2009; 69(12): 1.533-1.553.
45. Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3: CD002739.
46. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghanam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. *Exercise Study Group. Ann Intern Med.* 2000; 132(2): 97-104.
47. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced

- bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(2): 383-389.
48. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(3): 519-527.
  49. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2: CD010352.
  50. Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 4: CD002310.
  51. Brocklebank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ*. 2001; 323(7.318): 896-900.
  52. Castillo Laita JA, De Benito FJ, Escribano MA, Fernández BM, García IR, Garde GJ, et al. Consenso sobre el tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(3): 253-273.
  53. Drake AJ, Howells RJ, Shield JP, Prendiville A, Ward PS, Crowne EC. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ*. 2002; 324(7.345): 1.081-1.082.
  54. Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(6): 1.715-1.719.
  55. Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, Van der Laag H, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch Paediatric Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156(3 Pt 1): 688-695.
  56. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med*. 2000; 343(15): 1.054-1.063.
  57. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012; 367(10): 904-912.
  58. Griffiths AL, Sim D, Strauss B, Rodda C, Armstrong D, Freezer N. Effect of high-dose fluticasone propionate on bone density and metabolism in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 37(2): 116-121.
  59. Visser MJ, Van der Veer E, Postma DS, Arends LR, De Vries TW, Brand PL, et al. Side-effects of fluticasone in asthmatic children: no effects after dose reduction. *Eur Respir J*. 2004; 24(3): 420-425.
  60. Bygdell M, Brunlof G, Wallerstedt SM, Kindblom JM. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21(1): 79-86.
  61. Montella S, Maglione M, De SS, Manna A, Di GA, Santamaria F. Update on leukotriene receptor antagonists in preschool children wheezing disorders. *Ital J Pediatr*. 2012; 38: 29.
  62. Martínez FD. Safety of long-acting beta-agonists: an urgent need to clear the air. *N Engl J Med*. 2005; 353(25): 2.637-2.639.
  63. Cates CJ, Oleszczuk M, Stovold E, Wieland LS. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD010005.
  64. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2: CD010314.