

Tratamiento corticoide inhalado más seguro para el asma

Cuando los síntomas del asma infantil son persistentes e intensos, ningún tratamiento restaura el control de manera más fiable que la inhalación de corticoides eficaces por vía tópica. Al cabo de unos días, los síntomas nocturnos de tos y sibilancias disminuyen de frecuencia o desaparecen. Si se mide, la función pulmonar mejora y disminuyen las fluctuaciones diurnas del calibre de la vía respiratoria. En las siguientes semanas, los episodios diurnos de asma serán menos frecuentes y mejorarán las determinaciones de laboratorio de la hiperreactividad bronquial inespecífica. A estos cambios subyace la restauración de una histología normal de las vías respiratorias. Las biopsias bronquiales en el paciente asmático no controlado muestran la infiltración de la mucosa por eosinófilos, la degradación del epitelio de las vías respiratorias y la elaboración de moco tenaz. Esta vía respiratoria inflamada y edematosas adopta un aspecto más normal a las pocas semanas de tratamiento con corticoides inhalados, de forma que las biopsias bronquiales del paciente tratado con corticoides parecen normales o casi normales¹. Comprensiblemente, las pautas nacionales e internacionales para el tratamiento del asma pediátrica y adulta indican que los corticoides inhalados constituyen la base más fiable de la farmacoterapia en la enfermedad persistente².

Lamentablemente, los padres de los niños con asma y muchos clínicos que tratan a niños con asma suelen ser reacios a considerar el empleo de los corticoides inhalados³. Muchas de las preocupaciones de los padres son fruto de una mala información y pueden solucionarse mediante la educación. Por ejemplo, los padres pueden confundir los corticoides antiinflamatorios para los cuidados del asma con los esteroides masculinizantes de los que a menudo abusan los atletas profesionales.

les, o expresarán el temor de que su hijo se haga “dependiente” de un inhalador. Otras preocupaciones se disipan más fácilmente. Los padres suelen preguntar por la posibilidad de un impacto sistémico al inhalar un corticoide. Aunque el riesgo parece mínimo con los corticoides inhalados a dosis bajas, hay numerosas pruebas de que los corticoides ejercen efectos sistémicos mensurables en algunas condiciones. En los adultos, la inhalación de los corticoides disponibles se asocia con una disminución de la densidad ósea, fractura de cadera y formación de cataratas⁴⁻⁷. Entre los padres de los niños con asma, la preocupación expresada más habitualmente es que el empleo habitual de corticoides inhalados frenará el crecimiento, fenómeno que ha sido notificado por varios investigadores al estudiar los agentes disponibles⁸. Nos ha tranquilizado el que este freno del crecimiento parece ser transitorio y que es probable alcanzar la talla adulta normal^{9,10}. No obstante, muchos padres no encuentran convincentes estos razonamientos.

Los químicos farmacéuticos han intentado solucionar estas preocupaciones desarrollando corticoides inhalatorios más seguros. Uno de estos agentes es la ciclesonida, el corticoide inhalado más reciente^{11,12} (ahora disponible en muchos países bajo la marca Alvesco®). La ciclesonida se describe como un “profármaco”, lo que significa que no es activa farmacológicamente hasta que se metaboliza en el lugar de acción deseado¹³. La ciclesonida ejerce poco efecto hasta que se escinde por las esterasas pulmonares, y se convierte en el compuesto antiinflamatorio activo, desciclesonida. La intensa fijación proteica de ciclesonida en el suero disminuye aún más la probabilidad de un impacto sistemático de cualquier cantidad de traza de ciclesonida que hubiera podido alcanzar la circulación sistémica¹⁴.

En este número de *Pediatrics*, Skoner et al¹⁵ ofrecen otras pruebas tranquilizadoras acerca de la seguridad de ciclesonida en el tratamiento del asma infantil. Estos investigadores estudiaron a 661 niños con asma leve y los asignaron de forma aleatoria, de doble ocultación, al tratamiento durante un año con ciclesonida 160 µg diarios, ciclesonida 40 µg diarios o a placebo idéntico. Durante este período de tratamiento, siguieron el crecimiento lineal mediante cuatro mediciones en un tallímetro sin encontrar un impacto mensurable de ciclesonida sobre el crecimiento lineal de estos niños en comparación con placebo. Por el contrario, se ha publicado que tanto beclometasona como budesonida frenan el crecimiento lineal en estudios previos con tecnología similar en poblaciones similares. En este ensayo, la ausencia de un efecto mensurable sobre las concentraciones urinarias

Conflictos de interés: El autor ha indicado que ha colaborado como asesor en Altana, Astra Zeneca, Bioavail, Boehringer-Ingelheim, Genpharm, GlaxoSmithKline, Hoffman LaRoche, Merck Frosst, Novartis, Pfizer, Roche, Schering Plough, y Telacris; también ha participado en formación médica continuada para 3M, Altana, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck Frosst, Novartis, Pfizer, y Telacris, y además, ha recibido becas o contratos de investigación de 3M, Altana, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Hoffman LaRoche, Merck Frosst, Novartis, Roche, Telacris, y Theratechnologies.

Las opiniones expresadas en estos comentarios son las del autor y no necesariamente las de la American Academy of Pediatrics o sus comités.

de cortisol libre nos dotó de nuevos elementos de tranquilidad.

El estudio no carece de limitaciones. Los hallazgos sólo son tranquilizadores si se cree que la mayoría de los niños inhaló la mayor parte de las dosis del fármaco de estudio que se les administró y que su técnica de inhalación fue lo bastante buena para depositar la medicación en las vías respiratorias bajas. Sin embargo, los niños descritos por Skoner et al tenían una enfermedad muy leve y podríamos preguntarnos incluso si todos los niños tenían realmente asma. Se permitió el tratamiento coetáneo y casi la mitad de los niños utilizaba otro tratamiento con capacidad de controlar la enfermedad en forma del agente antileucotrieno oral montelukast. Es concebible (si no probable) que muchos niños inhalasen la medicación de estudio sólo de forma intermitente, y quizás no lo hicieran. Los investigadores confiaron en los registros diarios de consumo de medicación y en el peso de los envases, aunque, finalmente, estos datos de cumplimiento no son convincentes. Para causar más preocupación, no podemos estar seguros del éxito en la inhalación de ciclesonida de los inhaladores en aerosol "aprieta e inspira" utilizados sin aparatos espaciadores. El manejo de estos aparatos por el paciente es ostensiblemente malo y se podría decir que parte de la medicación de estudio que los pacientes trataron de inhalar nunca alcanzó las vías respiratorias bajas, y mucho menos la circulación sistémica¹⁵. En apoyo de esta suposición, el estudio no pudo demostrar un beneficio de la función pulmonar o del control del asma por la ciclesonida. Finalmente, el estudio de Skoner et al hubiera sido más convincente si la falta de impacto de ciclesonida sobre el crecimiento lineal se hubiese comparado con los efectos mensurables de retraso del crecimiento de un agente de comparación, como la budesonida o la beclometasona. De momento, Skoner et al nos han dotado de los mejores "datos reales" para confirmarnos que el empleo de corticoides inhalados "más seguros" es realmente más seguro.

Los defensores del empleo de corticoides inhalados en el asma pediátrico indicarían que no es necesario conseguir más datos tranquilizadores acerca de la seguridad de un corticoide inhalado en concreto. La mayoría de los niños y adultos con asma pueden controlarse con dosis relativamente escasas de corticoides inhalados, administrados de forma aislada o combinados con agentes ayudantes de forma que el riesgo de impacto sistémico sea escaso. Nos recordarían que el lento crecimiento lineal de los niños no parece hacer disminuir la talla adulta¹⁶. También nos podrían recordar las estrategias no farmacológicas ahorradoras de corticoides, como la eliminación de los alérgenos agresores y la menor exposición al humo de tabaco ambiental¹⁷. Aunque los defensores del empleo de corticoides inhalados no necesitan convencerse, muchos padres de niños con asma sí que lo precisan. Ahora tenemos otros argumentos para los padres atemorizados reacios a considerar el empleo de un

corticoide inhalado para alcanzar un óptimo control del asma.

KENNETH R. CHAPMAN, MD, MSC, FRCPC, FACP, FCCP
Asthma and Airway Centre, University Health Network,
Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canadá.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90:32-42.
2. Becker A, Lemie`re C, Be'rube' D, et al. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus guidelines. 2003. *CMAJ*. 2005;173(6 suppl):S3-11.
3. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest*. 1998; 113:587-92.
4. Hanania NA, Chapman KR, Sturridge WC, Szalai JP, Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:571-9.
5. Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest*. 2006;130:1082-8.
6. Hubbard RB, Smith CJP, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a populationbased case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1563-6.
7. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med*. 1997; 337:8-14.
8. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2000;106(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/1/e8
9. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf*. 2006;29:599-612.
10. Pedersen S. Long-term outcomes in paediatric asthma. *Allergy*. 2002;57(suppl 74):58-74.
11. Chapman KR, Patel P, D'Urzo AD, et al. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy*. 2005;60:330-7.
12. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, et al. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19:404-2.
13. Belvisi MG, Hele DJ. Soft steroids: a new approach to the treatment of inflammatory airways diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16:321-5.
14. Reynolds NA, Scott LJ. Ciclesonide. *Drugs*. 2004;64:511-9.
15. Skoner DP, Maspero J, Banerji D; Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics*. 2008;121(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/1/e1
16. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines – American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005; 127:335-71.
17. 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.