

¿Son eficaces los glucocorticoides inhalados en el asma del niño preescolar?

E. González Pérez-Yarza, A. Iturrioz Mata y J. Mintegui Aranburu

Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 2]: 8-11)

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de asma en niños capaces de realizar una espirometría reproducible, es superponible al diagnóstico de asma en el adulto. Cuando la espirometría no es reproducible, fenómeno que sucede en la mayoría de los niños menores de 5 años, el diagnóstico se basa en los datos que aportan la historia clínica y la exploración física.

Los factores con mayor consistencia para diagnosticar asma en este grupo de edad, menores de 5 años, son los episodios recurrentes de sibilancias, las sibilancias en mayores de 12 meses de edad, más de 3 episodios de sibilancias en un período de 1 año, los antecedentes familiares de asma o atopia, los antecedentes personales de asma o atopia, el tabaquismo materno, la respuesta clínica favorable tras la administración de fármacos broncodilatadores, la mejoría clínica evidente con la administración de fármacos antiinflamatorios, la tos crónica (de predominio nocturno o asociada al ejercicio físico) y las sibilancias en ausencia de infección viral. La seguridad en el diagnóstico de asma aumenta según aumentan los factores implicados (evidencia, nivel V)¹.

En este grupo de niños preescolares, menores de 5 años, está por establecer la validación de algunos marcadores no invasivos (óxido nítrico espirado, esputo inducido) y de otras pruebas de función pulmonar distintas de la espirometría forzada.

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas caracterizada por un patrón celular específico donde predominan los eosinófilos y los linfocitos T activados. El tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI) mejora la clínica, la función pulmonar, la calidad de vida; disminuyen las reagudizaciones, la necesidad de fármacos broncodilatadores y el consumo de recursos sanitarios. Los GCI son eficaces en el asma moderada y grave, como se observa en el resultado del análisis de 24 ensayos clínicos controlados (ECC) a doble ciego, controlados con placebo (n = 1.087) en niños entre 0-18 años².

Sin embargo, la eficacia del tratamiento del asma con GCI en niños menores de 5 años, requiere estudiar los da-

tos disponibles hasta la actualidad, motivo de la presente comunicación.

MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica a tres niveles: metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados, tanto independientes como financiados por la industria farmacéutica. Se han identificado los estudios por Medline, CINAHL, HealthSTAR, EMBASE, Cochrane Library, NICE, Trip Database, archivos personales y listas de referencia. Para la búsqueda se ha empleado *asthma and infant or young children or child or children and inhaled corticosteroids or corticosteroids*.

RESULTADOS

Los resultados se recogen en las tablas 1 y 2, para los metaanálisis y revisiones sistemáticas, y 3 y 4 para los ensayos clínicos controlados, a doble ciego controlados con placebo.

En relación a metaanálisis (tabla 1), no está publicado ninguno en niños entre 0-5 años de edad. Los datos de Allen et al³ y de Sharek et al⁴ recogen niños preescolares de modo aislado, motivo por el que no pueden adscribirse a ningún nivel de evidencia.

Las 3 revisiones sistemáticas que se recogen en la tabla 2 tampoco pueden analizarse por niveles de evidencia, ya que los rangos de edad limitan el análisis al respecto.

En relación a los ensayos clínicos controlados (tablas 3 y 4), únicamente 6 ECC se ajustan al objetivo del presente trabajo en relación a la muestra de edad objeto de esta revisión. De éstos, 4 tienen un nivel de evidencia II (Bisgaard et al¹¹, Roorda et al¹², Bisgaard H et al¹⁸ y Wennergren et al²⁴) y los dos restantes nivel III (Nielsen y Bisgaard¹³, Volovitz et al²²). El detalle de los mismos se expone a continuación:

1. Bisgaard et al¹¹ realizan un análisis retrospectivo de coste-eficacia, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, grupos paralelos, placebo control, durante 12 semanas en

TABLA 1. Metaanálisis

Autor	Revista	Año	End-point	ECC	Número	Edad
Brocklebank et al ³	BMJ	2001	E	84	1.290	Niños-adultos
Sahrek y Bergman ⁴	Pediatrics	2000	S	5	633	0-18
Allen et al ⁵	JACI	1994	S	21	810	Niños
Barnes et al ⁶	Respir Med	1998	E-S	14	3.564	Niños-adultos

End-point: objetivo; ECC: ensayos clínicos controlados; E: eficacia; E-S: eficacia y seguridad.

TABLA 2. Revisiones sistemáticas

Autor	Revista	Año	End-point	ECC	Número	Edad
Adams et al ⁷	Cochrane	2001	E	11	1.614	> 2 años
Adams et al ⁸	Cochrane	2000	E	52	3.459	Niños-adultos
Sharek y Bergman ⁹	Cochrane	2000	S	3	402	6-16 años

End-point: objetivo. ECC: ensayos clínicos controlados; E: eficacia; E-S: eficacia y seguridad.

TABLA 3. Ensayos clínicos controlados*

Autor	Revista	Año	End-point	Número	Edad	Medida	Resultado
Scott et al ¹⁰	AAAI	2001	E	?	6 meses-8 años	S-MR	+
Bisgaard et al ¹¹	Chest	2001	C-E	237	12-47 meses	S-MR	+
Roorda et al ¹²	JACI	2001	E	169	12-47 meses	S-MR	+
Nielsen y Bisgaard ¹³	AJRCCM	2000	E	38	2-5 años	S-MR-FP	+
Mellon et al ¹⁴	AJRCCM	2000	E-S	481	6 meses-8 años	S	+
Mellon ¹⁵	JACI	1999	E	1.018	6 meses-8 años	S	+
Kemp et al ¹⁶	AAAI	1999	E	359	6 meses-8 años	S-MR-FP	+
Devidaya et al ¹⁷	Acta Paediatr	1999	E	80	2-12 años	S	+

*Reagudizaciones.

E: eficacia; C-E: coste-eficacia; S-MR: escala clínica y medicación de rescate.

TABLA 4. Ensayos clínicos controlados²

Autor	Revista	Año	End-point	Número	Edad	Medida	Resultado
Bisgaard et al ¹⁸	AJRCCM	1999	E	237	12-47 meses	S-MR	+
White et al ¹⁹	Fam Med	1999	E-S	481	6 mese-8 años	S-MR-FP	+
Ferguson et al ²⁰	J Pediatr	1999	E-S	333	4-12 años	S-MR-FP	+
Baker et al ²¹	Pediatrics	1999	E	480	6 meses-8 años	S-MR-FP	+
Volovitz et al ²²	JACI	1998	E	42	6 meses-3 años	S	+
De Blic et al ²³	JACI	1996	E	40	6-30 meses	S	+
Wennergren et al ²⁴	Acta Paediatr	1996	E	102	5-47 meses	S	+

E: eficacia; C-E: coste-eficacia; S-MR: escala clínica y medicación de rescate.

237 niños de 12-47 meses de edad. La intervención se realizó con fluticasona con dosis de 100 µg/día (n = 80) y 200 µg/día (n = 76) frente a placebo (n = 82), divididas en dos dosis bajo aerosol dosificador presurizado (MDI) y cámara espaciadora Babyhaler®. La eficacia de la intervención terapéutica se midió en términos de reagudizaciones, control de los síntomas de tos y sibilancias, días libres de síntomas y costes económicos.

La fluticasona en dosis de 200 µg/día fue más efectiva que placebo en términos de pacientes sin reagudizaciones

(73,7 frente a 59,8 %; p = 0,025) y en mejora de la tos (57,9 frente a 39,0 %; p = 0,018). En conclusión, la *ratio* coste/eficacia con fluticasona a 200 µg/día en relación a reagudizaciones y síntomas es mejor que placebo, con muy poco coste añadido. Por el contrario, el beneficio de fluticasona 100 µg/día de términos de coste/eficacia es similar a la terapia estándar con broncodilatadores.

2. Roorda et al¹² presentan los resultados en niños de 12-47 meses de 2 estudios multicéntricos (a doble ciego, aleatorizados, placebo control y grupos paralelos) de igual

diseño pero utilizando rangos distintos de fluticasona (100, 200 o 500 µg/día, durante 12 semanas) de edad. El fármaco se administró bajo MDI con cámara Babyhaler®. Los autores analizan la dosis de 200 µg/día (n = 153) frente a placebo (n = 152).

Los resultados obtenidos muestran que los niños que tenía síntomas frecuentes (igual o más de 3 días por semana e igual o más del 75% de los durante el *run-in* de 4 semanas), mejoraron de forma importante los días sin síntomas (0-45%) frente a placebo (0-25%, p = 0,005). Los niños con síntomas de asma en la familia (n = 213) mejoraron también los días libres de síntomas (11-54%) frente a placebo (7-35%, p = 0,002). En los casos con pocos síntomas de asma, sin historia familiar de asma, o ambos, el efecto del tratamiento no fue significativo.

3. Bisgaard et al¹⁸ analizan la respuesta del asma moderada a la fluticasona inhalada MDI con cámara Babyhaler®, en 237 niños (edad media 28 meses; límites, 12-47 meses). El diseño del estudio fue multicéntrico, aleatorizado a doble ciego, placebo control, grupos paralelos, durante 12 semanas. Compararon fluticasona 100 y 200 µg/día, en 2 dosis al día, frente a placebo. La media primaria de la eficacia del tratamiento fueron los días libres de tos y de sibilancias. Las medidas secundarias fueron el porcentaje de noches sin tos o sin sibilancias, el porcentaje de días y noches sin mediación de rescate, el porcentaje total de días y noches libres de síntomas, entre otras variables estudiadas.

Los resultados del estudio muestran que ambas dosis de fluticasona (100 y 200 µg/día) son eficaces para el control de los síntomas de asma en niños entre 1-3 años de edad, y que existe una respuesta dosis dependiente que debe ser evaluada individualmente en cada caso.

4. Wennergren et al²⁴ estudian la eficacia del tratamiento del asma no controlada sin glucocorticoides con budesonida nebulizada. El diseño del estudio fue multicéntrico, aleatorizado a ciego, grupos paralelos durante 18 semanas, en 102 niños (edad media, 22 meses; límites, 5-47 meses), tratados con 0,25 mg o 1 mg de budesonida cada 12 h. La medida de la eficacia fue por síntomas de asma y consumo de recursos sanitarios. Como conclusión, los autores comunican que ambas dosis fueron eficaces para controlar los síntomas de asma y la mitad de los casos lograron el control del asma con dosis de 0,25 mg/día.

5. Nielsen et al¹³ estudian 38 niños (edad media, 53 meses; límites, 35-71 meses) con asma moderada-grave, en un estudio unicéntrico, aleatorizado a doble ciego, grupos paralelos y placebo control. Realizan tratamiento durante 8 semanas con dipropionato de beclometasona MDI con nebulizador (400 µg/12 h). Como medida del efecto utilizan una escala de síntomas, el consumo de agonistas β₂ de rescate, función pulmonar mediante pletismografía (sRaw), resistencias por interrupción (Rint) y oscilometría de impulsos (R y X a 5 Hz) y la medida de la hiperrespuesta bronquial (HRB) medida mediante aire frío y metacolina.

Los resultados señalan que mejora la escala de síntomas diurnos (p < 0,05) y nocturnos (p < 0,05) y los días libres de síntomas (p < 0,05), no así las noches libres de síntomas (p = 0,07). Mejora la medicación de rescate diurna (p < 0,05), no la nocturna (p = 0,09). Mejoran las reagudizaciones (3,7 frente a 9,3/año en placebo; p = 0,006). La función pulmonar mejora para Rint, R y X a 5 Hz y la HRB medida por aire frío. No hay cambios en la sRAW ni en la respuesta bronquial a la metacolina.

6. Volovitz et al²² estudian 42 niños entre 6 meses y 3 años, diagnosticados de episodios recurrentes de sibilancias. Comparan la eficacia y seguridad de un esquema de tratamiento con budesonida nebulizada (1 mg/12 h) en pauta descendente, frente a budesonida nebulizada en dosis bajas (0,25 mg/12 h). El diseño de estudio fue aleatorizado a doble ciego, grupos paralelos, durante 10 semanas. Se midió la eficacia mediante escala de síntomas.

Los autores concluyen que se alcanza un mejor control de los síntomas cuando se emplea la pauta de dosis altas en régimen descendente frente a dosis bajas mantenidas.

DISCUSIÓN

El tratamiento con GCI en el asma en niños menores de 5 años está universalizado. Sin embargo, existen pocos trabajos que hayan estudiado la eficacia de los GCI en este grupo de edad frente a placebo y muy pocos también que hayan estudiado la eficacia de los GCI con aerosoles dosificadores presurizados. Faltan estudios que comparen la eficacia de los GCI en el asma leve frente a agonistas β₂ a demanda. No hay estudios controlados durante un tiempo superior a 18 semanas. La medida de la función pulmonar, como valor objetivo y medida principal de la eficacia de la intervención farmacológica, es anecdótica. Pero sobre todo, hay que destacar que no hay estudios independientes de la industria farmacéutica en este sector de la investigación del asma en el niño.

En este sentido, Jadad et al²⁵ han comparado las revisiones sistemáticas y los metaanálisis sobre el tratamiento del asma publicados por la Cochrane Collaboration (n = 38) y los publicados en revistas médicas con revisiones por pares (n = 22). Concluyen que la mayoría de las revisiones publicadas en revistas y la mayoría de los patrocinados por la industria, tiene serios problemas metodológicos, frente a las revisiones Cochrane que son mucho más rigurosas que las anteriores.

A la espera, por tanto, de revisores y revisiones independientes, para aceptar que hay evidencia suficiente sobre la eficacia de los GCI en el tratamiento del asma en niños menores de 5 años de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Canadian Asthma Consensus Group. Asthma guidelines. CMAJ 1999; 161 (11 Suppl): 1-64.
2. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma.

- ma: a systematic review of the literatura. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 452-457.
3. 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: 896-900.
 4. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106: E8.
 5. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 967-976.
 6. Barnes NC, Hallett C, Harris TA. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: A meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less. *Respir Med* 1998; 92: 95-104.
 7. Adams NP, Bestall J, Jones P. Inhaled beclomethasone at different doses for long-term asthma. (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* 1. Oxford, 2001.
 8. Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 4. Oxford, 2000.
 9. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: Effects on linear growth. (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 2. Oxford, 2000.
 10. Scott MB, Ellis MH, Cruz-Rivera M, Fitzpatrick S, Smith JA. Once-daily budesonide inhalation suspension in infants and children < 4 and > or = 4 years of age with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 488-495.
 11. Bisgaard H, Price MJ, Maden C, Olsen NA. Cost-effectiveness of fluticasone propionate administered via metered-dose inhaler plus babyhaler spacer in the treatment of asthma in preschool-aged children. *Chest* 2001; 120: 1835-1842.
 12. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 540-546.
 13. Nielsen KJ, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1500-1506.
 14. Mellon M, Leflein J, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Fitzpatrick S, Smith JA. Comparable efficacy of administration with face mask or mouthpiece of nebulized budesonide inhalation suspension for infants and young children with persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 593-598.
 15. Mellon M. Efficacy of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. Budesonide inhalation suspension study group. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (Suppl 4): 191-199.
 16. Kemp JP, Skoner DP, Szeffler SJ, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 231-239.
 17. Devidaya I, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88: 835-840.
 18. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: A dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 126-131.
 19. White MV, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. The efficacy and safety of budesonide inhalation suspension: A nebulizable corticosteroid for persistent asthma and young children. *Fam Med* 1999; 31: 337-345.
 20. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: A comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999; 134: 422-427.
 21. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once a day or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics* 1999; 103: 414-421.
 22. Volovitz B, Soferman R, Balu H, Nussinovitch M, Varsano I. Rapid induction of clinical response with a short-term high-dose starting schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 464-469.
 23. De Blic, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, Scheinmann P. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 14-20.
 24. Wennergren G, Nordvall SL, Hedlin G, Moller C, Wille S, Asbrink Nilsson E. Nebulized budesonide for the treatment of moderate to severe asthma in infants and toddlers. *Acta Paediatr* 1996; 85: 183-189.
 25. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouin Ch, Fuentes M et al. Systematic reviews and meta-analysis on treatment of asthma: critical evaluation. *Br Med J* 2000; 320: 537-540.