

¿Hasta cuándo mantener los corticoides inhalados?

J. Pérez-Frías, E. Pérez-Ruiz, A. Cordón Martínez y C. Vida Fernández

Neumología Infantil. Hospital Materno-Infantil. Málaga.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 2]: 4-7)

INTRODUCCIÓN

Quizá la pregunta debería ser: ¿hay que administrarlos?; pero vamos a considerar la respuesta a esta pregunta como afirmativa para iniciar la discusión del tema sin perdernos en otras disquisiciones y establecer como punto de partida que el paciente del que vamos a hablar es un niño con un diagnóstico cierto de asma y al cual, según protocolos consensuados, se está aplicando tratamiento regular con esteroides inhalados en dosis adecuadas. Admito que lo anterior puede ser la clave de la respuesta pero hay que tomarlo como inicio obligado para continuar la discusión.

A la luz de los conocimientos actuales, se acepta que el origen de los problemas en el asma es un determinado tipo de inflamación, donde los mastocitos y los eosinófilos tienen un papel preponderante. También se acepta que el tratamiento *princeps* para neutralizar este tipo de inflamación y el que ofrece un mayor índice terapéutico, son los corticoides administrados en inhalación. Hasta el momento, la prudencia más elemental permite afirmar que estos productos deben ser administrados a la menor dosis, capaz de controlar el trastorno asmático. Pero, ¿qué quiere decir controlar el asma? Las mismas recomendaciones centran la cuestión en resolver los síntomas, evitar las exacerbaciones y en disponer de la mejor función pulmonar posible. Pero, ¿es suficiente con alcanzar estos puntos?, ¿está correctamente controlado el proceso inflamatorio? ¿Es posible que muchos de estos pacientes estén subdosificados en su tratamiento y mantengan un cierto grado de inflamación subyacente?

Por otra parte, las dosis elevadas de corticoides no están exentas de riesgos y abundan las publicaciones que nos alertan sobre la relación riesgo/beneficio de estos fármacos. También, fruto de la investigación, se presentan nuevos corticoides más potentes, más duraderos, más eficaces, administrados con nuevos artilugios que pretenden hacer llegar al pulmón más partículas de fármaco capaces de actuar. Al mismo tiempo, la terapia en inhalación

requiere de unos conocimientos y de una capacidad de colaboración por parte del paciente, que deben ser siempre tenidos en cuenta.

Las conclusiones en este apartado se fundamentan sólidamente en la práctica clínica, a la vez que en algunas publicaciones correctamente estructuradas, que avalan el uso de estos fármacos en el tratamiento del asma. Así lo afirman todas las recomendaciones mencionadas. Sin embargo, hace falta un gran esfuerzo de estudio y de interpretación de los datos para alcanzar un beneficio óptimo con los corticoides inhalados. La práctica de grandes ensayos clínicos controlados, con entrada de un gran número de pacientes y realizados en colaboración entre varios países del mundo (nivel 1 de evidencia) permitirán, en los próximos años, dar una respuesta adecuada a un buen número de incógnitas aún no resueltas.

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA. NIVELES DE EVIDENCIA

Dado que se trata de reflejar los niveles de evidencia de un armamentario terapéutico concreto (esteroides inhalados) en una enfermedad determinada (asma), creo conveniente aclarar algunos puntos.

¿Qué es la medicina basada en la evidencia? La medicina basada en pruebas, que no en la evidencia (en español la palabra evidencia no tiene el significado de prueba o indicio que tiene la *evidence* inglesa), es la manera de abordar los problemas clínicos, utilizando para solucionar éstos los resultados originados en la investigación científica¹. En palabras de sus precursores "es la utilización concienzuda, juiciosa y explícita de las mejores pruebas disponibles, en la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes"².

¿Cuáles son los niveles de evidencia? El escalonamiento de las evidencias científicas (niveles de evidencia) se ha ido afinando cada vez más. La que se utiliza habitualmente es la del Canadian Asthma Consensus Group³ que se muestra en la tabla 1.

¿CUÁLES SON LAS EVIDENCIAS SOBRE ESTEROIDES INHALADOS?

Posición en la escala terapéutica y nivel de evidencia encontrado

1. Los corticoides inhalados son la mejor opción en el tratamiento antiinflamatorio inicial del asma según revisiones sistemáticas desde el año 1997⁴ y actuales⁵ (nivel 1) y también para el GINA⁶ y otras publicaciones⁷ que recogen éstas (nivel 4).

2. En asma leve, los corticoides inhalados a dosis bajas son más efectivos que placebo o que agonistas β_2 . Los corticoides inhalados son efectivos en la mejora clínica y del *peak flow* en niños con asma. Esta eficacia ha sido demostrada en niños con asma moderada y grave y en todos los rangos de edad y tras una media de duración de la terapia de 8 semanas⁸ (nivel 1).

3. La dosis inicial diaria en niños es de 200-1.000 μg de dipropionato de beclometasona o equivalente. Dosis superiores son raramente necesarias (nivel 3-Can).

4. Los corticoides inhalados son efectivos en el asma crónica, tanto en niños⁹ como en adultos¹⁰ (nivel 1).

5. En adultos, el uso de budesonida a dosis baja (100 $\mu\text{g}/\text{día}$) con incremento de dosis (200 μg cada 6 h) en caso de exacerbación, es tan eficaz como el uso continuado de budesonida a 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ ¹¹ (nivel 1).

6. El incremento en el uso de corticoides inhalados se asocia al descenso en la mortalidad en el asma¹² (nivel 1).

Inicio precoz

1. El inicio precoz del tratamiento con corticoides inhalados en la historia natural de la enfermedad está asociado a unos mejores resultados funcionales (nivel 3-Can) y su escasa utilización en niños pequeños puede estar relacionada con un incremento de los reingresos¹³.

2. Se ha iniciado un estudio aleatorizado a largo plazo que podrá aclarar algunas cuestiones sobre la prevención de formas graves de asma con la introducción precoz de esteroides inhalados en bajas dosis (200 μg de budesonida/día) durante tiempo prolongado (estudio START)¹⁴.

3. La utilización de esteroides inhalados para el control de base del asma reduce el riesgo de ingreso en unidades de cuidados intensivos¹⁵ (nivel 1).

Modificación de dosis

1. Una vez alcanzados los mejores resultados posibles la dosis debería reducirse para determinar el mínimo requerido para mantener el control, especialmente en niños (nivel 3-Can).

2. Es más efectivo el descenso partiendo desde dosis elevadas (*step down*) que la opción de incremento paulatino de dosis hasta llegar a un buen control (*step up*)¹⁶ (nivel 3).

3. Las bajas dosis (100 a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$) de budesonida en una sola administración diaria son tan efectivas como do-

TABLA 1. Niveles de evidencia científica

Nivel	Explicación
Nivel 1.	A Evidencia basada en ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCT) o metaanálisis de éstos, de un tamaño de muestra adecuado como para asegurar un bajo riesgo de incorporar resultados falso-positivo o falso-negativo
Nivel 2.	B Evidencia basada en RCT con muestras más pequeñas lo que no permite incluirlo en el nivel 1. Muestran tendencias positivas que son o no estadísticamente significativas y tienen mayor riesgo de resultados falso-negativo
Nivel 3.	C Evidencia basada en estudios controlados no aleatorizados, o estudios de cohortes, series de casos, estudios caso control o estudios de prevalencia
Nivel 4.	D Evidencia basada en la opinión de autoridades o comités de expertos y recogidos en guías y consensos (cuando éstos no se basan en metodología MBE)
Nivel 5.	E Evidencia basada en la opinión de expertos

Tomada de Canadian Asthma Consensus Group³.

sis equivalentes o mayores, administradas 2 veces al día, para el control de niños con asma¹⁷ (nivel 2).

4. Si bien el tratamiento con altas dosis de budesonida en niños ha mostrado ser una alternativa eficaz al uso de corticoides orales en la crisis de asma moderada¹⁸ (nivel 2); los metaanálisis no son concluyentes en este punto y no encuentran evidencia que los proponga como alternativa en la crisis a los esteroides sistémicos¹⁹ (nivel 1).

Seguridad

1. Los corticoides inhalados a dosis bajas y moderadas infrecuentemente presentan efectos secundarios y presentan el mejor perfil riesgo-beneficio (nivel 1-Can).

2. Debe insistirse en que tras la toma del medicamento se enjuague la boca y expectore con el fin de disminuir la absorción sistémica vía orofaríngea (nivel 1-Can).

3. En adultos que requieren dosis superiores a 1.000 μg debe recomendarse la realización de densitometría ósea (nivel 3-Can). No se ve afectada la mineralización ósea con dosis menores de 400 μg de budesonida²⁰.

4. En niños con asma leve-moderada 200 μg de beclometasona 2 veces al día causaron un descenso del crecimiento lineal de -1,54 cm/año. Ningún estudio se prolongó más de 54 semanas, por lo que no se puede definir si este descenso se mantiene o revierte con *catch up* al cesar el tratamiento²¹ (nivel 1). Un metaanálisis sobre crecimiento aparecido en la revista *Pediatrics*²² concluye que tanto la beclometasona como la fluticasona producen una disminución significativa de la velocidad de crecimiento lineal (VCL) en niños que reciben este tratamiento durante más de 3 meses (nivel 1).

5. Se ha podido verificar el efecto sobre el crecimiento de otros corticoides inhalados y que tienen potencialmen-

te menos efectos sistémicos concluyendo que, si bien existe una disminución de la velocidad de crecimiento durante el primer año de uso de budesonida, no influye sobre la talla final. Los pacientes fueron seguidos durante 13 años con dosis media de 412 µg/día²³ (nivel 1). Tampoco el uso de fluticasona afectó la talla adulta final²⁴ (nivel 1).

6. En niños que requieran corticoides inhalados para el asma se recomienda el uso de la dosis mínima efectiva y un seguimiento estricto del crecimiento²⁵ (nivel 1).

7. Los corticoides inhalados podrían estar asociados con riesgo de cataratas²⁶ (nivel 3), especialmente en individuos mayores de 40 años²⁷ (nivel 2), si bien esto no se ha comprobado en revisiones bibliográficas sistemáticas²⁸.

CONCLUSIÓN

A pesar de más de 25 años de experiencia clínica con esteroides inhalados todavía no tenemos una respuesta científicamente probada sobre cuánto, cuándo y por cuánto tiempo debemos utilizarlos²⁹.

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

1. Bravo R, Campos C. Medicina basada en pruebas (Evidence based-medicine). Jano (EMC) 1977; 53: 71-72.

Excelente artículo de divulgación sobre MBE. Propietario de una de las mejores páginas en Internet sobre el tema.

2. Sackett DL, Rosenberg W, Muir JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. Br Med J 1996; 312: 71-72.

El artículo básico sobre MEB. Sackett es considerado el promotor de la medicina basada en la evidencia.

3. Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Canadian asthma consensus report, 1999. CMAJ 1999; 161 (11 Suppl): S1.

Equivalente al GINA aunque de ámbito más restringido. Ha proporcionado varias de las citas de referencia de este artículo (nivel-Can).

4. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: A systematic review of the literature. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 452-457.

Revisión sistemática sobre el uso de esteroides inhalados hasta el año 1977.

5. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults (Cochrane Review), Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001; 4.

Referencia de internet (<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WVB-44MSK90-3CG/1/2876fbfb0b3df8c961bce86c24c8c612>)

Objetivo: Comparación de budesonida con placebo en el tratamiento del asma crónica.

Tipo de estudio: Metaanálisis sobre ECR en niños y adultos comparando budesonida con placebo en asma crónica.

Resultados: 43 estudios entre 1997-1999 con un total de 2.801 pacientes afectados de asma no tratada con esteroides orales de base. La budesonida llevo a mejoría significativa de los parámetros funcionales de la vía aérea, incluyendo FEV₁ y PEF.

Conclusión: Se recomienda el uso de budesonida en asma crónica.

6. Bethesda (MD). Global Initiative for Asthma, National Heart, Lung, and Blood Institute; 1995 (revised 1998).

El GINA.

7. Laurie S, Khan D. Inhaled corticosteroids as first-line therapy for asthma. Why they work and what the guidelines and evidence suggest. Postgraduate Medicine 2001; 109: 44-56.

8. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systematic review of the literature. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 452-457.

9. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. New Engl J Med 2000; 343: 1054-1063.

10. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults (Cochrane Review). The Cochrane Library. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002; 1.

11. Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. Chest 2000; 117: 440-446.

12. Kumana CR, Kou M, Lauder IJ, Ip MS, Lam WK. Increasing use of inhaled steroids associated with declining asthma mortality. Journal of Asthma 2001; 38: 161-167.

Su conclusión revela que el descenso en la mortalidad de los casos de asma desde 1992 hasta la publicación del artículo guarda relación directa con el incremento del uso de esteroides inhalados.

13. Wever-Hess J, Hermans J, Kouwenberg JM, Duiverman EJ, Wever AM. Hospital admissions and readmissions for asthma in the age group 0-4 years. Pediatric Pulmonol 2001; 31: 30-36.

En el grupo de edad de 0-1 años se observó que en aquellos reingresados la prescripción de esteroides inhalada tras el primer ingreso fue baja (20% versus 44% en los que no requirieron reingresos).

14. Pauwels RA, Busse WW, O'Byrne PM, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ et al. The inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in early asthma (START) study: Rationale and design. Controlled Clinical Trials 2001; 22: 405-419.

Estudio START. Referencia de internet: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WVB-441R22V-4CX/1/9ae8c11cd64691fe1a7d753b3128ac46>)

Estudio -no concluido- a largo plazo de efectividad en condiciones reales de uso de esteroides inhalados en población de 6 a 60 años afecta de asma leve persistente, aleatorizado, internacional y multicéntrico en que se propone tratamiento diario en una sola toma de 200 µg de budesonida o placebo como tratamiento de base durante 3 años.

15. Eisner MD, Lieu TA, Chi F, Capra AM, Mendoza GR, Selby JV et al. Beta agonists, inhaled steroids, and the risk of intensive care unit admission for asthma. Europ Respiratory J 2001; 17: 233-240.

Estudio de cohortes sobre 2.344 adultos hospitalizados por asma. El uso de esteroides inhalados fue asociado con un riesgo reducido de ingresos en UCI.

16. Adachi M, Kohno Y, Minoguchi K. Step-down and step-up therapy in moderate persistent asthma. International Archives of Allergy and Immunology 2001; 124: 414-416.

El descenso paulatino de dosis elevadas de esteroides inhalados (step down) es más efectivo para alcanzar un buen control del paciente asmático que la aproximación desde dosis bajas de esteroides hasta alcanzar la adecuada.

17. Jónasson G, Carlsen KH, Jonasson C, Mowinckel P. Low-dose inhaled budesonide once or twice daily for 27 months in children with mild asthma. Allergy 2000; 55: 740-748.

La administración de 100 o 200 µg en una sola dosis diaria de BUID durante 27 meses es segura y efectiva para controlar el asma inducida por ejercicio y normalizar la función pulmonar.

18. Nuhoglu Y, Bahçeciler NN, Barlan IB, Müjdat B. The effectiveness of high-dose inhaled budesonide therapy in the treatment of acute asthma exacerbations in children. *Ann Allergy Asthma & Immunology* 2001; 86: 318-322.

En niños, 1.600 µg de budesonida añadidos a la terapia con β₂ pueden ser tan efectivos como la adición de esteroides orales al tratamiento de la crisis no lo suficientemente severa como para requerir hospitalización.

19. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001; 1.

Conclusiones de los revisores: Los esteroides inhalados reducen la tasa de admisión de pacientes con asma aguda, pero no está claro si este beneficio se debe a ellos cuando se usan concomitantemente con esteroides sistémicos. Existe insuficiente evidencia para afirmar que administrados aisladamente sean tan efectivos como los esteroides sistémicos.

20. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Braillon P et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001; 56: 272-278.

Conclusión: En sujetos adultos con asma leve la administración de corticoides inhalados de forma continuada (budesonida o beclometasona a dosis medias de 499 y 389 µg día, respectivamente) proporciona mejor control que otros tratamientos sin apreciar cambios en la mineralización ósea durante 2 años de seguimiento.

21. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme F. Beclomethasone for asthma in children: Effects on linear growth (Cochrane Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002; 1.

22. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106: 8.

Estudio de metaanálisis (1980-1998) sobre pacientes de 0-18 años con asma bajo tratamiento con esteroides inhalados. El crecimiento lineal se ve afectado por beclometasona y fluticasona. No hay datos sobre la talla final.

23. 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: 1064-1069.

24. Mohr B. No long-effects on growth in asthmatic children using fluovent (CAT). University of Michigan Pediatric EBM Web Site, 1999.

25. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme F. Beclomethasone for asthma in children: Effects on linear growth (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002: 1.

26. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8-14.

27. Jick SS, Vasilakis-Scaramozza C, Maier WC. The risk of cataract among users of inhaled steroids. *Epidemiology* 2001; 12: 229-234.

28. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: A systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 452-457.

29. Becker A. Inhaled corticosteroids: Too little, too much, just right? *Fifth International Congress of Pediatric Pulmonology*. EDK. París, 2002; 52.