

# Implicaciones del estudio GOAL en el asma infantil

J.A. Castro-Rodríguez

Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Facultad de Ciencias Médicas.  
Universidad de Santiago de Chile. Chile.

Si consideramos los datos epidemiológicos actuales nos encontramos con la evidencia de que el uso de fármacos para el tratamiento o prevención del asma debiera iniciarse precozmente en la vida, incluso antes de los 5 años. Los hechos epidemiológicos que sugieren esta evidencia son: primero, que alrededor del 80 % de los sujetos asmáticos comenzaron su enfermedad en los primeros 12 años de vida<sup>1</sup>; segundo, que los estudios de la cohorte de Melbourne<sup>2</sup> demuestran que el asma es una enfermedad que se caracteriza por tener un mantenimiento en los síntomas y en la función pulmonar, es decir, aquel niño con asma grave y un deterioro en su función pulmonar, va a conservar esa misma gravedad y deterioro cuando sea adulto; y tercero, que los estudios de la cohorte de Tucson<sup>3</sup> han demostrado que la gran pérdida de la función pulmonar en los niños asmáticos sucede en los primeros 5 años de vida.

Además de estos datos epidemiológicos, los estudios en niños asmáticos donde se realizaron lavados bronquioalveolares demostraron la presencia de inflamación de la vía aérea en niños de 8 años<sup>4</sup> e, incluso, en lactantes con sibilancias persistentes tan pequeños como de 15 meses de vida<sup>5</sup>. También hay estudios que ponen de manifiesto la existencia de remodelación de la vía aérea en niños asmáticos<sup>6,7</sup> y lo más asombroso es que el grosor de la membrana basal de la vía aérea de los niños asmáticos sin control de su enfermedad no difiere del grosor de la membrana basal de los adultos con asma grave y tampoco está relacionada con la duración de la enfermedad<sup>8</sup>. Por lo tanto, llegamos una vez más a la misma conclusión: que es primordial instaurar tratamiento con fármacos controladores en la infancia de forma precoz.

Los únicos fármacos que han demostrado utilidad frente al remodelado de la vía aérea en seres humanos son los corticoides inhalados como beclometasona<sup>9</sup>, budesonida<sup>10</sup> y fluticasona<sup>11</sup> y los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada como el salmeterol<sup>12</sup>. El corticoide que necesitó menor

dosis y menor tiempo para disminuir el grosor de la membrana basal de la vía aérea de los asmáticos fue la fluticasona<sup>11</sup>. No existe en la literatura médica evidencia de que otros tipos de fármacos, como cromonas, teofilinas o anti-leucotrienos, tengan algún efecto en evitar o en disminuir la remodelación de la vía aérea en seres humanos asmáticos. Este efecto antiinflamatorio y antirremodelación que han demostrado los corticoides inhalados, además de su ya conocida utilidad en proporcionar mejoría de los síntomas y de la función pulmonar en el asma infantil<sup>13</sup>, hacen de los corticoides inhalados el primer fármaco para el control y sugiere que deberían usarse precozmente en los niños asmáticos idealmente antes de los 5 años, ya que si se inician después de esa edad los resultados no serán tan satisfactorios, tal como se demostró en el estudio Childhood Asthma Management Program (CAMP)<sup>14</sup>, donde no hubo mejoría de la función pulmonar muy probablemente por el inicio del tratamiento después de esa edad.

El problema es que, en estos primeros 5 años de vida, coexisten al menos tres fenotipos distintos de niños sibilantes (transitorios, tardíos y persistentes o asmáticos clásicos). Una manera de poder diferenciar qué lactante con cuadros de sibilancias o bronquitis obstructivas recurrentes va a ser un futuro asmático y así poder iniciar precozmente el uso de los corticoides inhalados es el Asthma Predictive Index (API)<sup>15</sup>. Aquellos lactantes con sibilancias recurrentes de la cohorte de Tucson que tuvieron un API positivo tuvieron siete veces más riesgo de ser asmáticos en la edad escolar. Dicho de otra manera, si un lactante con sibilancias recurrentes llega a la consulta y al aplicarle este algoritmo (API) este sale positivo, se puede decir con el 77 % de certeza que ese lactante será un futuro asmático cuando sea escolar y el comienzo del uso de fármacos para el tratamiento será más efectivo. En cambio, si el API es negativo se puede decir con el 70 % de certeza a la madre que el niño va a dejar de tener cuadros de sibilancias cuando alcance la edad escolar.

**Correspondencia:** Dr. J.A. Castro-Rodríguez.  
Avda. San Carlos de Apoquindo, 856. Las Condes. Santiago. Chile.  
Correo electrónico: jacastro17@hotmail.com

Recibido en abril de 2005.

Aceptado para su publicación en abril de 2005.

Todos los que de alguna manera tratamos pacientes asmáticos buscamos como fin ulterior lograr que con nuestro tratamiento el niño asmático deje de tener exacerbaciones, consultas a urgencia, síntomas con el ejercicio, mejore su función pulmonar y su calidad de vida, en otras palabras, que deje de sentirse asmático o lleve una vida totalmente normal. Sin embargo, a juzgar por la realidad de encuestas epidemiológicas realizadas en diversas partes del mundo<sup>16-18</sup>, cerca del 95% de los asmáticos no logra alcanzar el control de su enfermedad según las guías de tratamiento<sup>19,20</sup>.

Un aspecto importante que se debe señalar es que la gran mayoría de estudios clínicos realizados para investigar la eficacia de los tratamientos en asma usan como criterio de éxito un único parámetro (ya sea clínico, de laboratorio o de función pulmonar) con lo cual, además de sobrestimar el nivel alcanzado del control del asma<sup>21</sup>, se aleja del concepto de que el asmático funciona como cualquier otro paciente crónico en el sentido de que para controlar su enfermedad el sujeto debe cumplir no sólo una condición, sino un conjunto de condiciones clínicas ideales.

Hace algunos meses, Bateman et al<sup>22</sup> publicaron los resultados del estudio GOAL (The Gaining Optimal Asthma Control Study). El estudio GOAL, de diseño multicéntrico, multinacional, doble ciego, aleatorizado y paralelo, de un año de duración, comparó dos esquemas terapéuticos (salmeterol/fluticasona frente a fluticasona) en pacientes con asma no controlada. El objetivo principal del estudio fue averiguar qué porcentaje de pacientes alcanzaba el "control total" y el "buen control". Estos objetivos son novedosos, ya que se involucran varios criterios clínicos y funcionales tomados en conjunto.

En el estudio GOAL<sup>22</sup> se definió que un paciente alcanzaba el "control total" del asma si cumplía en 7 de 8 semanas seguidas la totalidad de los criterios siguientes: sin síntomas diurnos, sin uso de salbutamol de rescate, función pulmonar normal (flujo espiratorio máximo [FEM] matutino > 80%), sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones, sin visitas a urgencias y sin efectos adversos del fármaco. Se puede decir que el "control total" es equivalente a hablar de remisión clínica del asma y es un objetivo más estricto que lo que proponen las guías de Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>19</sup>. El "buen control" fue definido como el hecho de que en 7 de 8 semanas seguidas se cumplieran todos los criterios siguientes: sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones, sin visitas a urgencia y sin efectos adversos del fármaco mas al menos dos de los siguientes criterios: menor o igual a 2 días con síntomas leves, empleo de salbutamol de rescate en 2 días o menos y en 4 ocasiones o menos a la semana, y función pulmonar normal (FEM matutino > 80%).

De un total de 5.068 pacientes (12-80 años) seleccionados en 44 países, 3.421 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; es interesante señalar que el 10% eran adolescentes (12-17 años). Al ingresar en el estudio se

dividieron en tres estratos, según los antecedentes de uso de corticoides inhalados previos, y fueron aleatorizados a recibir salmeterol-fluticasona o fluticasona. En cada uno de los tres estratos, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el "buen control" y el "control total" fue estadísticamente mayor en el grupo que recibió salmeterol-fluticasona frente a los que recibieron fluticasona. El 41% de los pacientes (promedio de todos los estratos) con tratamiento de salmeterol-fluticasona alcanzaron el "control total" de su asma al finalizar el año de tratamiento y además lo alcanzaron con un 60% menos de dosis del corticoide inhalado y en menor tiempo que los que recibieron fluticasona. Por otra parte, los pacientes del grupo salmeterol-fluticasona tuvieron mejor calidad de vida, según el Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) que los que recibieron fluticasona y sin mayores diferencias en cuanto a reacciones adversas. Este estudio demostró, por primera vez, que el "control total" del asma o remisión clínica se puede alcanzar y que es un reto que los médicos y pacientes debemos perseguir.

Por lo mencionado al principio de esta editorial, la pregunta clave en pediatría sería si los resultados del estudio GOAL pueden ser extrapolables a la población infantil asmática menor de 12 años. Lamentablemente, si bien no hay un estudio clínico con el mismo diseño en ese grupo de edad, entidades como el Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma (NAEPP) en Estados Unidos y en el Reino Unido<sup>23</sup> consignan en sus guías de tratamiento de niños menores de 5 años la combinación de un corticoide inhalado más un agonista  $\beta_2$  de larga acción para los asmáticos persistente moderados y graves.

Además, existen algunos estudios clínicos en niños asmáticos menores de 12 años donde se ha comprobado la eficacia de la asociación salmeterol-fluticasona. Por ejemplo, Van den Berg et al<sup>24</sup> en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y paralelo comparó la eficacia clínica de salmeterol (50  $\mu$ g una inhalación dos veces al día [b.i.d.]) más fluticasona (100  $\mu$ g, una inhalación, b.i.d.) cuando se administraron en un solo dispositivo (terapia combinada con Accuhaler<sup>®</sup>) frente a dos dispositivos Accuhaler<sup>®</sup> por separado. En este estudio un total de 257 niños (4-11 años) con asma no controlada con dosis moderadas de corticoides inhalados (200-500  $\mu$ g de beclometasona o budesonida) fueron distribuidos aleatoriamente a uno de los dos grupos y tras las 12 semanas del estudio ambos tratamientos (terapia combinada y por separado) consiguieron una mejora del FEM, puntuación clínica y menor uso de medicación de rescate; además, ambos tratamientos fueron bien tolerados y con pocos efectos adversos. Recientemente Bracamonte et al<sup>25</sup>, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, en 428 niños (4-11 años) con asma no controlada ( $\leq$  500  $\mu$ g de beclometasona o budesonida), compara dos esquemas terapéuticos, un grupo recibe salmeterol-fluticasona en inhalador presurizado libre de clorofluorocarbono (25/50  $\mu$ g,

dos inhalaciones, b.i.d.) y el otro salmeterol-fluticasona en Accuhaler® (50/100 µg, una inhalación, 2 b.i.d.) durante 12 semanas. El resultado fue que ambos grupos alcanzaron una mejoría clínica en el 90 % y el 86 %, respectivamente. Por último, Sekhsaria et al<sup>26</sup>, en un estudio retrospectivo con 50 niños (5 a 60 meses) con historia de sibilancias recurrentes, demostró también mejoría clínica (reducción de las consultas de urgencia, hospitalizaciones y sibilancias) cuando iniciaron el tratamiento con salmeterol-fluticasona.

Si bien los estudios clínicos con salmeterol-fluticasona en niños menores de 12 años de edad no son muy grandes en cuanto al número de sujetos incluidos y tienen un diseño diferente al estudio GOAL, sus resultados son prometedores.

### Conflicto de interés

JACR: en los últimos 5 años ha recibido apoyo financiero para viajes de congresos de Laboratorios Grünenthal, Merck, GlaxoSmithKline y Andromaco; actualmente es asesor médico de GSK-Chile. Lo expresado en esta editorial es una opinión personal y no expresa la opinión de ninguna compañía farmacéutica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates 1964:1983. *Am Rev Resp Dis.* 1992;146:888-94.
2. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-99. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:189-94.
3. Taussing LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:661-75.
4. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:1027-35.
5. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1338-43.
6. Pohunek P, Roche WR, Turzikova J, Kudrmann J, Warner JO. Eosinophilic inflammation in the bronchial mucosa of children with bronchial asthma. *Eur Resp J.* 1997;10 Suppl 25:160.
7. Cokugras H, Akcakaya N, Seckin C, Camcioglu Y, Sarimurat N, Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax.* 2001;56:25-9.
8. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:78-82.
9. Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, Jae-Joon S. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:356-63.
10. Laitinen A, Altraja A, Kampe M, Linden M, Virtanen I, Laitinen L. Tenascin is increased in airway basement membrane of asthmatics and decreased by an inhaled steroid. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:951-8.
11. Olivieri D, Chetta A, Del Donno M, Bertorelli G, Casalini A, Pesci A, et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: A placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1864-71.
12. Orsida BE, Ward C, Li X, Bish R, Wilson JW, Thien F, et al. Effect of a long-acting  $\beta_2$  agonist over three months on airway wall vascular remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:117-21.
13. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Resp Med.* 1994;88:373-81.
14. CAMP Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343:1054-63.
15. Castro-Rodríguez JA, Wright AL, Taussing LM, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000;162:1403-6.
16. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: Results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:58-64.
17. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: The Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16:802-7.
18. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB, et al. Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Steering Committee. Asthma control in the Asia-Pacific region: The Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:263-8.
19. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NIH; 2002. Publication No. 02-3659.
20. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003;58 Suppl I:1-94.
21. Bateman ED, Bousquet J, Braunstein GL. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur Respir J.* 2001;17:589-95.
22. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:836-44. Epub 2004 Jul 15.
23. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update on Selected Topics 2002, (Publication 02-5075). National Institutes of Health: Bethesda; 2002.
24. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 µg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:97-105.
25. Bracamonte T, Schauer U, Emeryk A, Godwood A, Balsara S. Efficacy and Safety of Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Delivered by the Diskus or Pressurised Metered-Dose Inhaler in Children with Asthma. *Clin Drug Invest.* 2005;25:1-11.
26. Sekhsaria S, Alam M, Sait T, Starr B, Parekh M. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in combination with a long-acting  $\beta_2$ -agonist in asthmatic children under age 5. *J Asthma.* 2004;41:575-82.