



Actualización del tratamiento del asma en niños mayores de 4 años

A. LORA ESPINOSA¹, M. PRAENA CRESPO² Y J. RODRÍGUEZ CASTILLA³

¹ *Pediatra. Centro de Salud Puerta Blanca. Málaga*

² *Pediatra. Centro de Salud La Candelaria. Sevilla*

³ *Farmacéutico. Distrito Sanitario Sierra de Huelva-Andévalo Central*

INTRODUCCIÓN

Se realiza en este documento una revisión bibliográfica exhaustiva y actualizada del tratamiento farmacológico del niño mayor de 4 años con asma.

La definición de asma comprende cuatro aspectos que se expresan de forma heterogénea, con presencia de: síntomas, obstrucción, hiperrespuesta e inflamación de la vía aérea.

La mayoría de los niños con asma está asintomática la mayor parte del tiempo, con episodios ocasionales de intensidad variable de tos, sibilancias y dificultad respiratoria durante las infecciones virales, después del ejercicio o de la exposición a alérgenos y sólo un 5-10% presenta síntomas persistentes.

Se habla de procesos agudos frente a inflamación crónica, cambios estructurales y función pulmonar reducida, exposición al factor desencadenante en combinación con el fenotipo subyacente. El desafío para los pediatras clínicos e investigadores consiste en conocer esos perfiles de forma individual y colectivamente para optimizar el tratamiento.

El objetivo del tratamiento es lograr el control del asma, que incluye dos componentes:

- El nivel de control del asma clínica, que se mide por los síntomas; la necesidad de medicación de rescate; la medida en que el paciente puede llevar a cabo las actividades de la vida diaria, y lograr una calidad de vida óptima.
- El riesgo de posibles eventos adversos, como las exacerbaciones; la disminución acelerada de la función pulmonar, y los efectos secundarios del tratamiento farmacológico.

Existen fármacos muy eficaces para el control de la sintomatología y las exacerbaciones, por lo que se asume que la

morbilidad que acompaña al asma infantil es, la mayor parte de las veces, evitable¹⁻⁷.

Numerosas guías de práctica clínica (GPC) y publicaciones de relevancia internacional insisten en la necesidad de aumentar los conocimientos y habilidades de los profesionales para que el espectro de gravedad, a veces tan variable, que pueda presentar esta patología y la complejidad de su diagnóstico y tratamiento se realice de acuerdo a las mejores evidencias de práctica clínica^{2,3}.

Varias publicaciones¹²⁻¹⁵ constatan una mejoría de la prescripción en los últimos años, pero todavía un elevado número de pacientes con asma no tienen un tratamiento óptimo, consistente con las GPC, porque su puesta en práctica sigue siendo inferior a lo esperado.

Wechsler¹³ señala que el 73% de los pacientes con asma cumple criterios de «no control» debido a factores personales y del profesional responsable de su cuidado, por sobreestimación del control o bajas expectativas sobre el control que puede alcanzar, pobre adherencia a la medicación y pobres habilidades de autocontrol. Este autor recomienda que los médicos deben ser capaces de reconocer el buen control, o la falta del mismo, para que puedan ajustar el plan de manejo. Los pacientes deben ser educados de manera que no acepten un «cierto» nivel de síntomas, el uso del inhalador de acción corta con frecuencia ni la reducción de su actividad como «normal» por ser una persona con asma.

Las estrategias de calidad en el tratamiento del niño con asma más efectivas son las que incluyen el automanejo, pero los autores nos siguen recordando que menos de la mitad de los pacientes disponen de instrucciones por escrito para manejar su tratamiento de mantenimiento y conocer cómo hacer frente a una crisis de asma^{14,16}.

Por todo lo expuesto esperamos que al lector le resulte útil esta publicación.

Existe un creciente y actualizado enfoque hacia la monitorización del control del asma frente a la reevaluación periódica de su gravedad^{13,17}.

Tabla 1
PUNTOS CLAVE

Antes de instaurar el tratamiento:

- Confirmar el diagnóstico. Realizar diagnóstico diferencial
- Conocer aspectos medioambientales y socio-familiares

Instaurar un tratamiento:

- Apropiado a la clasificación de la gravedad inicial
- Seguro
- Efectivo
- Centrado en el paciente
- A tiempo
- Eficiente

Después de instaurado el tratamiento:

- Monitorizar el control periódicamente
- Confirmar la adherencia y revisar las técnicas y habilidades

Para cumplir el objetivo de alcanzar y mantener el control se recomiendan los siguientes pasos (tabla 1):

- Una vez confirmado el diagnóstico de asma, antes de iniciar el tratamiento farmacológico, establecer la clasificación de la gravedad para indicar un tratamiento de inicio acorde a ésta.
- Posteriormente debe monitorizarse la evolución mediante el grado de control.
- Inferir periódicamente la gravedad en base a la medicación necesaria para alcanzar el control.
- El tratamiento debe ser escalonado e individualizado.
- El pediatra debe acordar con el paciente y/o su cuidador el tratamiento y acompañar las indicaciones verbales de un plan por escrito, en el que conste el tratamiento actualizado, los criterios clínicos y objetivos para supervisar la evolución y la modificación de tratamiento que debe hacer si se presenta una reagudización, cuándo solicitar ayuda médica, cuándo volver a revisión para monitorización periódica de las habilidades entrenadas y la adherencia al tratamiento.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Como aún no existe la posibilidad de elegir un tratamiento individual basado en los criterios específicos del paciente (farmacogenética), la elección del tratamiento farmacológico debe hacerse en base a la evidencia clínica disponible¹⁸.

Existen algunas diferencias en las recomendaciones de las guías de práctica clínica en cuanto al número de niveles, umbrales que definen los niveles y su gravedad (tablas 2 y 3).

Como no responden por igual los síntomas, el riesgo de exacerbaciones o la función pulmonar a los distintos fármacos, el pediatra debe ajustar individualmente, conociendo las características de cada paciente, las indicaciones generales que exponemos a continuación.

Paso 1: asma episódica ocasional o asma intermitente

No precisa ningún tratamiento de mantenimiento, sólo se contempla el empleo de los beta-agonistas de acción corta (salbutamol o terbutalina) de forma inhalada según lo demande la sintomatología^{2,3}; no tiene sentido usar estos fármacos de forma pautada salvo en pacientes con dificultades para comprender el uso «a demanda».

Los agonistas beta-2 de acción corta (SABA) se seguirán empleando a demanda en el resto de escalones de gravedad del asma para el control de los síntomas agudos, independientemente de los fármacos que estén pautados como medicación de mantenimiento.

Salbutamol y terbutalina son también los medicamentos de elección para el asma inducida por ejercicio^{2,3}.

Paso 2: introducir tratamiento de mantenimiento: asma episódica frecuente/asma persistente leve

Se debe instaurar un tratamiento de mantenimiento cuando un niño ha tenido exacerbaciones de asma en los 2 años previos, precisa usar beta2-agonistas de acción corta (SABA: salbutamol, terbutalina) 2 o 3 veces o más por semana, está sintomático 2 o 3 veces por semana o más, o se despierta por la noche a causa de los síntomas de asma una vez por semana.

Los corticoides inhalados (CI) son los fármacos antiinflamatorios más eficaces y, por tanto, el tratamiento de elección para el control del asma. Su mayor eficacia se traduce en la mejoría de la función pulmonar, de la sintomatología, de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y de la calidad de vida de los pacientes^{1-11,13,19,20}.

Los CI se deben pautar de inicio a dosis bajas-medias. Prácticamente el 80% del efecto de los CI se consigue a dosis bajas-medias (tabla 4), por lo que a estas dosis responderán la mayor parte de los pacientes. A dosis bajas-medias los CI son bastante seguros y el balance riesgo/beneficio es favorable. Con dosis altas se consigue mejorar algo más la eficacia, pero a cambio se eleva significativamente el riesgo de efectos adversos²¹. En pacientes con asma estable tratados con dosis de CI moderadas-altas se recomienda intentar reducir la dosis del CI hasta la mínima efectiva²².

Los estudios no han demostrado diferencias significativas entre los diferentes corticoides inhalados disponibles.

Corticoides inhalados vs. antileucotrienos

Los antileucotrienos (AL) (en pediatría, el que se emplea es montelukast, ya que zafirlukast y zileuton no tienen aprobada su indicación en monoterapia ni su uso en niños menores de 7 y 12 años, respectivamente; zileuton, además, no ha sido comercializado en España) han demostrado ser más eficaces que

Tabla 2
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA EN NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS, SEGÚN EL NIVEL DE CONTROL Y LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA CONSULTADA

Referencia bibliográfica	PASO 1	PASO 2	PASO 3	PASO 4	PASO 5	PASO 6
Clasificación	Intermitente/episódica ocasional	Persistente leve/episódica frecuente	Persistente moderada		Persistente grave	
Educación-Plan de acción escrito Control medioambiental. Manejo de las comorbilidades						
← Bajar — Valorar el control del asma — Subir →						
Beta2 agonistas de acción corta a demanda						
ICS1 ⁷ 2008	No precisa tratamiento	Corticoides inhalados a dosis baja	Corticoides inhalados a dosis media	Corticoides inhalados a dosis media asociados a LABA	Corticoides inhalados a dosis alta solos o asociados a LABA	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a LABA y a corticoides orales
		Montelukast		Corticoides inhalados a dosis media asociados a Montelukast	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a Montelukast	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a Montelukast y a corticoides orales
Michigan ⁹ 2008	No precisa tratamiento	Corticoides inhalados a dosis baja	Corticoides inhalados a dosis baja asociados a LABA o montelukast	Corticoides inhalados a dosis media asociados a LABA	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a LABA	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a LABA y a corticoides orales
		Montelukast o nedocromil o teofilina	Corticoides inhalados a dosis media	Corticoides inhalados a dosis media asociados a Montelukast o teofilina	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a montelukast o teofilina	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a montelukast o a teofilina y a corticoides orales
SIGN ³ 2009	No precisa tratamiento	Corticoides inhalados a dosis baja	LABA: si la respuesta es insuficiente, aumentar CI; si no hay respuesta con LABA, quitarlos y ensayar CI a dosis media asociados a montelukast o teofilina	Subir la dosis de corticoides inhalados hasta 800 µg/día	Agregar corticoides orales	
		Montelukast si no pueden ser usados los corticoides inhalados				
GINA ² 2008	No precisa tratamiento	Corticoides inhalados a dosis baja	En niños de todas las edades: corticoides inhalados a dosis baja asociados a LABA En adolescentes: corticoides inhalados a dosis media	Corticoides inhalados a dosis media o alta asociados a LABA	Añadir corticoides orales a dosis baja	
		Montelukast	Corticoides inhalados a dosis baja asociados a montelukast o a teofilina	Agregar montelukast y/o teofilina	Tratamiento anti-IgE: omalizumab	

LABA: broncodilatadores de acción prolongada; CI: corticoides inhalados.

Tabla 2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA EN NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS, SEGÚN EL NIVEL DE CONTROL Y LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA CONSULTADA (Continuación)						
Referencia bibliográfica	PASO 1	PASO 2	PASO 3	PASO 4	PASO 5	PASO 6
Clasificación	Intermitente/episódica ocasional	Persistente leve/episódica frecuente	Persistente moderada		Persistente grave	
	Educación-Plan de acción escrito Control medioambiental. Manejo de las comorbilidades					
	← Bajar — Valorar el control del asma — Subir →					
	Beta2 agonistas de acción corta a demanda					
Expert panel ⁸ 2007	No precisa tratamiento	Corticoides inhalados a dosis baja	Corticoides inhalados a dosis baja asociados a LABA	Corticoides inhalados a dosis media o alta asociados a LABA	Agregar corticoides orales	
		Montelukast	Corticoides inhalados a dosis media			
Consenso ⁵	No precisa tratamiento	Corticoides inhalados a dosis baja	Corticoides inhalados a dosis media	Corticoides inhalados a dosis media + LABA	Corticoides inhalados a dosis alta + LABA	Añadir corticoide oral omalizumab
		Montelukast	Corticoides inhalados a dosis baja + LABA Corticoides inhalados a dosis baja + montelukast	Corticoides inhalados a dosis media + montelukast	Añadir montelukast, metilxantinas	

LABA: broncodilatadores de acción prolongada; CI: corticoides inhalados.

placebo en el tratamiento del asma, pero menos que los corticoides, por lo que todas las GPC coinciden en considerarlos una segunda opción en niños que no pueden tomar un CI.

No se han identificado características basales predictivas de una mejor respuesta al montelukast que a los CI. Los CI a dosis bajas son superiores a los antileucotrienos (AL) en cuanto a mejoría de la función pulmonar, sintomatología, tanto diurna como nocturna, mejoría de la calidad de vida y necesidad de fármacos beta-2 de rescate, y, sobre todo, en cuanto a la reducción de exacerbaciones. Una revisión Cochrane que compara los CI a los AL en adultos y niños pone de manifiesto que en 100 pacientes tratados con AL tendremos 4 exacerbaciones graves extras (con necesidad de corticoides orales), que no tendríamos si se hubieran empleado los CI²³.

El *Pediatric Asthma Controller Trial (PACT)*²⁴ es un estudio randomizado, doble ciego, en niños de 6 a 14 años con asma persistente leve-moderado que puso de manifiesto que la fluticasona en monoterapia fue superior a montelukast en porcentaje de días con asma controlada (días sin rescate con salbutamol, sin corticoides orales, sin síntomas, sin despertares nocturnos, hospitalizaciones, visitas a urgencias o ausencias a clase a causa del asma): 64,2% vs. 52,5%; $p=0,004$; una media de 42 días menos con síntomas de asma al año. Fluticasona también fue superior a montelukast en el tiempo transcurri-

do hasta la primera exacerbación ($p=0,002$) y en el porcentaje de pacientes a los que falla el tratamiento ($p=0,0015$).

Szefer²⁵ en niños de 2 a 8 años demuestra que el tratamiento de mantenimiento con budesonida produce menor número de exacerbaciones y menor frecuencia de uso de medicación de rescate que montelukast.

El estudio MOSAIC²⁶, un estudio de no inferioridad, compara la eficacia de montelukast frente a fluticasona en niños asmáticos de 6-14 años. En él, montelukast no fue inferior a fluticasona en la necesidad de medicación de rescate, pero el porcentaje de pacientes con una crisis asmática fue mayor (32,2% en el grupo de montelukast vs. 25,6% en el grupo de fluticasona; OR = 1,38 [1,04-1,38]). La necesidad de tener que usar corticoides sistémicos también fue mayor con montelukast que con fluticasona.

La ficha técnica de montelukast²⁷ tiene aprobada la indicación de monoterapia para este fármaco a dosis de 5 mg/día en niños de 6-14 años bajo dos condiciones: no existencia reciente de crisis asmática que haya precisado de corticoides orales y que el niño o la familia no muestren capacidad para usar inhaladores.

Las GPC recomiendan la administración de montelukast en monoterapia en el paso 2 de tratamiento como alternativa a los CI.

Tabla 3
NIVEL DE CONTROL DE ASMA SEGÚN REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS GINA, SIGN Y WECHSLER

	Características	Controlado	Parcialmente controlado (si cualquiera de las características está presente en 1 semana)	No controlado
Weschler. Control clínico del asma	SÍNTOMAS DIARIOS	Ninguno (<2/semana)	GINA: >2/semana SIGN: >3/semana	Tres o más características de asma parcialmente controlado presentes en una semana
	LIMITACIÓN DE ACTIVIDADES	Ninguna	GINA: Alguna	
	SÍNTOMAS NOCTURNOS/DESPERTARES	Ninguno	GINA: Alguno SIGN: 1 noche/semana	
	MEDICACIÓN DE RESCATE	Ninguno (<2/semana)	GINA: >2/semana SIGN: >3/semana	
	FUNCIÓN PULMONAR	Normal	<80% del valor personal	
Weschler. Control del riesgo	FUNCIÓN PULMONAR*	FEV ₁ : >80% FEV ₁ /FVC: >80%	FEV ₁ : 60-80% FEV ₁ /FVC: 75-80%	FEV ₁ : <60% FEV ₁ /FVC: <75%
	CRISIS Exacerbaciones que requieren tratamiento con corticoides sistémicos	Ninguna	GINA: Una o más/año. Ante una crisis debe revisarse inmediatamente el tratamiento de mantenimiento para asegurar que es el adecuado SIGN: Crisis de asma en los 2 últimos años	Una en alguna semana. Por definición, una crisis indica que el asma no está controlado
	Efectos adversos relacionados con el tratamiento	Los efectos adversos pueden variar en intensidad, el nivel de intensidad no se correlaciona con el nivel de control, pero debe ser considerada en la evaluación general del riesgo		

* Weschler¹³ junto a otros autores introduce el concepto del control del riesgo y en cuanto a la función pulmonar que el cociente FEV₁/FVC puede ser más sensible que el FEV₁. FEV₁: volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada; FVC: capacidad vital forzada.

Paso 3: Asociación de un segundo fármaco de mantenimiento o aumento de dosis de corticoides inhalados: asma persistente moderada

Cuando el asma se clasifica como persistente moderada o no se controla con CI a dosis bajas, existen discrepancias en los estudios sobre si la opción de tratamiento preferente es añadir un broncodilatador de acción prolongada (LABA): salmeterol o formoterol) al CI o administrar el CI a dosis medias (tabla 2).

Existen pocos estudios sobre tratamiento con LABA en niños menores de 4 años^{28,29}, por ello no tienen aprobada su indicación en ficha técnica, en este caso la opción sería añadir montelukast al CI.

Los CI se deben pautar, de entrada, siempre en monoterapia. No tiene sentido comenzar un tratamiento con una asociación de CI/LABA.

El Expert Panel 3³ modifica sus recomendaciones previas en el sentido de dar igual importancia a la opción de subir la

dosis de CI frente a la de asociar LABA, en base a que éstos administrados diariamente, aunque de forma infrecuente, pueden aumentar el riesgo de exacerbaciones.

El estudio ÓPTIMA³⁰, que incluye a adultos y niños, concluye que, en pacientes no tratados previamente con CI, comenzar directamente con la asociación CI/LABA reduce la frecuencia de exacerbaciones por paciente en la misma medida que la budesonida en monoterapia. El estudio PACT²⁴, que incluye a niños de 6-14 años con asma persistente leve o moderada, demuestra que, de inicio, fluticasona en monoterapia es comparable a la combinación fluticasona/salmeterol en cuanto al porcentaje de días con asma controlada (días sin rescate con salbutamol, sin corticoides orales, sin síntomas, sin despertares nocturnos, hospitalizaciones, visitas a urgencias o ausencias de clase por causa del asma). Se vuelve a poner de manifiesto que comenzar con una combinación no aporta ningún beneficio adicional. En el estudio PACT, fluticasona se mostró incluso superior a la combinación fluticasona/salmeterol en variables como FEV₁/CVF (p = 0,015).

Tabla 4
ESTIMACIÓN DE DOSIS EQUIPOTENTES
DE GLUCOCORTICOIDES INHALADOS
EN NIÑOS DE 5 A 12 AÑOS (GINA, SIGN)

Droga	Dosis baja (µg)	Dosis media (µg)	Dosis alta (µg)
Beclometasona	100-200	>200-400	>400
Budesonida	100-200	>200-400	>400
Budesonida-NEB	250-500	>500-1000	>1000
Fluticasona	100-200	>200-500	>500
	50-100*	>100-250*	>250*

* Valores SIGN.

Se han publicado varias revisiones Cochrane en los últimos años en relación a los broncodilatadores de acción prolongada³¹⁻³⁷; ni Chroinin et al.³¹ concluyen que la adición de LABA a los CI vs. CI solos a la misma dosis no reduce la tasa de exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos, pero fue superior en mejorar la función pulmonar. Si se compara con aumentar la dosis de CI, no se aprecian diferencias significativas en la clínica, pero la asociación mejoró la medida del pico-flujo (PEF) y el crecimiento. Cates y Lasserson³⁵ revisan el uso de la combinación formoterol/budesonida para mantenimiento y rescate de síntomas (terapia SMART). La combinación puede reducir el riesgo de exacerbaciones que necesiten corticoides orales, pero en Reino Unido, al igual que en España, la terapia combinada de formoterol y budesonida no está aceptada en ficha técnica como mantenimiento y rescate de síntomas en menores de 18 años³⁴.

Parece, pues, justificado, tanto por motivos de eficacia como por motivos de seguridad, que en muchas situaciones no debería emplearse una combinación de CI/LABA, ni comenzar directamente con dicha asociación.

En cuanto a la eficacia comparativa de las combinaciones disponibles, los pocos estudios que comparan formoterol/budesonida con salmeterol/fluticasona no encontraron diferencias significativas^{37,38}.

En base a estos datos, la tendencia actual de las guías de práctica clínica es preferir la opción de subir la dosis de corticoides inhalados frente a asociar LABA, ya que esta asociación no ha demostrado consistentemente reducir la frecuencia de exacerbaciones en estas edades.

Nunca deben usarse LABA en monoterapia.

Asociación de antileucotrienos vs. broncodilatadores de acción prolongada para disminuir las dosis de corticoides inhalados

En 2007, Ducharme et al. realizan para la *Cochrane Library* una revisión para comparar la eficacia y seguridad de añadir un LABA o un antileucotrieno al tratamiento de los

pacientes con asma que no obtienen el control con CI en pacientes de 6 a 79 años. La revisión concluye que añadir un LABA al CI produce mejores resultados en síntomas, uso de fármacos de rescate, reagudizaciones, función pulmonar, menor tasa de abandonos y mejor calidad de vida que añadir un antileucotrieno³⁹.

Los AL no han demostrado utilidad en ayudar a disminuir las dosis de CI. Un ensayo clínico hecho específicamente en niños que compara dar 400 µg de budesonida frente a dar sólo 200 µg de budesonida más montelukast tuvo como resultado que aparecía una mayor frecuencia de exacerbaciones (33,3% vs. 9,1%; $p < 0,01$) en el grupo que tomaba 200 µg de budesonida más montelukast⁴⁰.

Paso cuarto: asma persistente grave

Corticoides inhalados a dosis media asociados a LABA como primera opción o a montelukast o teofilina como opciones alternativas.

Pasos 5 y 6

Cuando el control no se alcance con las medidas adoptadas en el paso 4, la primera opción es aumentar la dosis del CI a 800 µg de beclometasona o equivalente, administrándolo solo o acompañado de LABA y, posteriormente, si sigue sin haber un buen control, añadir un tercer fármaco de mantenimiento. El siguiente paso es agregar corticoides orales si aún no se consigue el control deseado.

La actualización de la GPC BTS-SIGN 2008 publicada en 2009 especifica en este sentido la importancia de mantener dosis altas de corticoide inhalado, ya que es la única forma de evitar la necesidad de múltiples ciclos de corticoides orales³.

Los pacientes con asma persistente con sensibilización demostrada mediante *prick* o RAST pueden beneficiarse de inmunoterapia, omalizumab o ambas opciones.

OTROS ASPECTOS A CONSIDERAR

Aunque no hay datos científicos, muchos pediatras y padres suscriben el tratamiento «de temporada» en función de la presencia de síntomas en dicho período de tiempo. El *Expert Panel Report 3*⁸ recomienda considerar el tratamiento durante los períodos en los que previamente se ha documentado el riesgo en la temporada anterior. Este enfoque de *temporada* es un área para la investigación futura que puede proporcionar una reducción en el uso de medicamentos innecesarios y en los efectos secundarios de los mismos.

Dispositivos de inhalación

En general, se recomienda el uso de pMDI (*press-and-breathe pressurized metered-dose inhaler*) con su espaciador apropiado, pero si este sistema no es aceptado por el niño, deben valorarse otras opciones como el polvo seco,

comprobando periódicamente que la técnica de inhalación del dispositivo prescrito es la adecuada. Se recomienda mantener el mismo dispositivo y técnica de inhalación para los diferentes fármacos en uso.

Siguiendo el protocolo de Montreal, se deben usar los productos pMDI cuyo propelente sea un hidrofluoroalcano (HFA).

SEGURIDAD

Seguridad de los antileucotrienos

Bisgaard⁴¹ publicó una revisión de estudios realizados desde 1995 a 2004 que valoran 2.751 niños de 6 meses a 14 años tratados con montelukast por asma o rinitis, encontrando que el fármaco fue bien tolerado. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha emitido una nota comunicando la aparición de eventos neuropsiquiátricos en pacientes en tratamiento con montelukast, zafirlukast o zileuton.

Estudios de post-marketing de estos fármacos han puesto de manifiesto su asociación a casos de agitación, agresividad, ansiedad, temblor, insomnio y otros problemas del sueño, alucinaciones, depresión, irritabilidad, ideas y comportamiento suicida. En la citada nota, la FDA insta a los laboratorios fabricantes a incluir estas advertencias en la información que ofrecen sobre sus productos y, por otro lado, informa a los profesionales sanitarios que tengan en cuenta la posible aparición de estos eventos⁴². En Canadá, tras la publicación de la nota de la FDA, se han comunicado 42 casos, 26 de los cuales eran menores de 18 años⁴³.

Seguridad de los broncodilatadores de acción prolongada

En enero de 2008, la FDA solicita mayor información sobre la seguridad de los LABA después de conocer un metaanálisis realizado con estudios en 33.826 pacientes con asma que demuestra el riesgo de exacerbaciones que requieren hospitalización (OR 2,6 [95% CI: 1,6-4,3]) y el riesgo global de exacerbaciones (OR 1,8 [CI: 1,1-2,9]) de LABA frente a placebo. Las hospitalizaciones se incrementaron de forma estadísticamente significativa con salmeterol (1,7 [CI: 1,1-2,7]) y formoterol (3,2 [CI: 1,7-6,0]), tanto en niños (3,9 [CI: 1,7-8,8]) como en adultos (2,0 [CI: 1,1-3,9])⁴⁴. Jaeschke et al. realizan en 2008⁴⁵ otro metaanálisis con estudios de 29.000 pacientes con asma mayores de 12 años, aclarando que, aunque no excluyen la posibilidad de un aumento de hospitalizaciones por el uso de LABA asociado a CI, éste no alcanza significación si el paciente tomaba corticoide inhalado cuando se le pautó el LABA (OR: 0,74 [0,53-1,01]).

Cates³² refiere que los efectos adversos del uso de salmeterol en niños es incierto, dado el pequeño número de niños estudiado. En 2009, el mismo autor³³ realiza una revisión de estudios para comparar la seguridad de salmeterol asociado a CI frente a CI en monoterapia, no encontrando diferencias

significativas. Además estudia la seguridad de la asociación formoterol y corticoide inhalado frente a corticoide inhalado en monoterapia, concluyendo que, aunque los datos no son estadísticamente significativos, existen mayor número de eventos adversos con la combinación de formoterol y CI; por tanto, recomienda que la decisión de su uso se realice teniendo en cuenta el balance entre sus efectos beneficiosos y el grado de incertidumbre y preocupación asociados a sus posibles efectos nocivos^{36,46}.

Los LABA nunca deben usarse en monoterapia y sólo deben indicarse en niños mayores de 4 a 6 años cuyos síntomas no se controlen con CI^{47,48}.

La FDA⁴² recomienda que los LABA sólo sean usados como tratamiento adicional en pacientes que no han respondido a dosis medias de corticoides inhalados y ha insertado en estos productos la información sobre el riesgo de su administración.

A pesar de todo lo expuesto, en los últimos años la prescripción de asociaciones de CI/LABA ha sufrido un marcado incremento de uso, básicamente porque se están empleando en situaciones donde lo indicado es un CI en monoterapia.

Efectos secundarios

Para un completo conocimiento de las características de los productos (indicaciones, efectos secundarios, seguridad, etc.) recomendamos la lectura de sus fichas técnicas, disponible en la página web agemed.es²⁷.

- **Crecimiento.** Los CI pueden influir en la disminución del crecimiento de forma temporal, dosisdependiente y con mayor susceptibilidad en niños de 4 a 10 años.
- **Densidad mineral ósea.** En estudios de 2 a 5 años de duración no se ha encontrado una relación significativa entre el empleo de CI y menor densidad mineral ósea². Los corticoides sistémicos incrementan el riesgo de fracturas; el uso de CI reduce la necesidad de tratamientos sistémicos.
- **Candidiasis, disfonía, erosión dental** (asociada a la reducción del pH oral producida por los beta2 agonistas). Estos efectos secundarios son menores y se reducen con el uso de una cámara de inhalación, del cepillado dental y el enjuague oral tras su administración.

La guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), para disminuir los efectos secundarios, recomienda que las prescripciones no deben contradecir las recomendaciones autorizadas de comercialización de cada producto.

COSTE-EFECTIVIDAD

No existen en España estudios exhaustivos de coste-efectividad de las diferentes opciones terapéuticas; puede encontrarse una valoración de este aspecto en la guía NICE. Se recomienda que ante opciones terapéuticas de similar eficacia se opte por la más económica.

REVISIONES PERIÓDICAS

Se acepta que, en función del nivel de control de cada paciente, se establezcan revisiones periódicas. Cada paciente dispondrá de un plan de acción por escrito que le recordará los síntomas que debe evaluar en domicilio para saber cuándo está perdiendo el nivel de control acorde al tratamiento farmacológico que recibe y, por tanto, debe modificar éste o acudir a consulta.

Tras al menos 2-3 meses de buen control puede intentarse bajar al nivel inferior de tratamiento.

¿CUÁNDO DERIVAR A ATENCIÓN ESPECIALIZADA?

La derivación a atención especializada depende de la formación del pediatra de atención primaria, de los recursos disponibles para el manejo de sus pacientes con asma y de la evolución del paciente.

Los pacientes con asma de difícil control, a pesar de haber sido diagnosticados y tratados correctamente, una vez valoradas las posibles comorbilidades que puedan estar implicadas en un mal control, aquellos que requieren corticoides orales con frecuencia, han requerido hospitalización y los pacientes susceptibles de beneficiarse de tratamiento con omalizumab, deben ser derivados a la consulta de neumología.

CONCLUSIONES

- El tratamiento de elección se basará, al inicio, en la gravedad del asma y posteriormente en el nivel del grado de control.
- La supervisión continua del control de los síntomas es un componente clave en el manejo del asma, ayuda a asegurar que se cumplan los objetivos del tratamiento y a realizar los ajustes necesarios. Sin embargo, una de las dificultades es que tanto los pacientes como los médicos tienden a subestimar la gravedad de los síntomas o a sobreestimar el nivel de control de la enfermedad de los pacientes.
- La aplicación práctica de las recomendaciones expuestas por los pediatras de atención primaria es crucial para reducir al mínimo la incidencia de asma no controlado, ya que nuestro conocimiento de la enfermedad y la disponibilidad de medicamentos eficaces lo hacen posible.
- Resaltamos la importancia de facilitar al niño con asma y a su familia un plan de acción por escrito.
- En la mayor parte de los niños con asma el tratamiento de elección es un CI a dosis bajas-medias en monoterapia.
- Los CI a dosis bajas-medias son más eficaces que los AL.
- El empleo de un LABA asociado al CI debe restringirse a los escalones de mayor gravedad del asma en los ni-

CUADERNO DEL PEDIATRA

- ✓ El tratamiento farmacológico de inicio debe hacerse en función de la clasificación de la gravedad y posteriormente en función del control de los síntomas y del riesgo, siendo la evaluación periódica de éstos un componente clave en el manejo del asma.
- ✓ La educación para el automanejo facilitando al niño con asma y a su familia un plan de acción por escrito individualizado es imprescindible para el buen control del asma.
- ✓ El tratamiento de mantenimiento de elección en la mayor parte de los niños con asma es un corticoide inhalado (CI) a dosis bajas-medias en monoterapia.
- ✓ Los CI a dosis bajas-medias son más eficaces que montelukast.
- ✓ No debe usarse un LABA (formoterol, salmeterol) en monoterapia.
- ✓ Asociar LABA al CI es más eficaz que asociar montelukast.
- ✓ El empleo de un LABA (formoterol, salmeterol) asociado al CI debe restringirse a los escalones de mayor gravedad del asma en los niños mayores de 4 años si no existiera buen control con el CI en monoterapia.
- ✓ En la actualidad no puede recomendarse el uso de la asociación formoterol/budesonida como tratamiento de mantenimiento y rescate (SMART) en menores de 18 años.
- ✓ Salbutamol y terbutalina son los medicamentos de elección para el asma inducida por ejercicio.
- ✓ Bajar la medicación tras alcanzar un buen control del asma no tiene unas pautas bien definidas; se recomienda disminuir la dosis paulatinamente tras un buen control mantenido al menos de 2 a 3 meses, intentando llegar a la mínima medicación que garantice el control óptimo del paciente. Evaluar individualmente tratamientos de temporada de riesgo.

ños mayores de 4 años si no existiera buen control con el CI en monoterapia.

- En la actualidad no puede recomendarse el uso de la asociación formoterol/budesonida como tratamiento de mantenimiento y rescate (SMART) en menores de 18 años.
- Salbutamol y terbutalina son los medicamentos de elección para el asma inducida por ejercicio.
- Bajar la medicación tras alcanzar un buen control del asma sigue sin tener unas pautas bien definidas; se recomienda disminuir la dosis paulatinamente tras un buen control mantenido al menos de 2 a 3 meses, intentando llegar a la mínima medicación que garantice el control óptimo del paciente.
- Uno de los criterios de calidad de la prescripción es que ésta no contradiga lo indicado en las fichas técnicas autorizadas de los productos comercializados.
- Otros aspectos, como la educación para el autocontrol del asma, son imprescindibles e inseparables del tratamiento adecuado del niño con asma, pero exceden el objetivo de esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Equipo de Elaboración del PAI Asma-Andalucía. Proceso Asistencial Integrado Asma en la Edad Pediátrica. Plan de Calidad de la Consejería. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Disponible en: www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/default.asp.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Guide for global strategy for asthma management and prevention, 2008 (update) [consultado el 12-10-2009]. Disponible en: www.ginasthma.org.
3. The British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma, May 2008. Revised edition June 2009 Guideline No. 101, ISBN 978190581285 [consultado el 10-10-2009]. Disponible en: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html.
4. Helen K, Reddel D, Robin Taylor E, Bateman D, Boulet L, Homer A, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99. DOI: 10.1164/rccm.200801-060ST. Disponible en: www.atsjournals.org.
5. Asociación Española de Pediatría. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:253-73.
6. Grupo de Trabajo de Vías Respiratorias. Documentos y Normas técnicas del Grupo de Vías Respiratorias [consultado el 17-10-2009]. Disponible en: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years, 2007. NICE technology appraisal guidance 131. Disponible en: www.nice.org.uk/TA131 [consultado el 12-10-2009].
8. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung and Blood Institute, 2007; pp. 213-76.
9. Michigan Quality Improvement Consortium. Management of asthma in children 5 to 11 years. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium, 2008.
10. Guía de práctica clínica sobre el asma. Osakidetza: Servicio vasco de salud, 2005.
11. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.A. de Ediciones.
12. Cohen S, Taitz J, Jaffé A. Paediatric prescribing of asthma drugs in the UK: are we sticking to the guideline? *Arch Dis Child* 2007;92:847.
13. Wechsler ME. Managing asthma in primary care: putting new guideline recommendations into context. *Mayo Clinic Proc* 2009;84:707-17.
14. Diette GB, Skinner EA, Nguyen TT, Markson L, Clark BD, Wu AW. Comparison of quality of care by specialist and generalist physicians as usual source of asthma care for children. *Pediatrics* 2001;108:432-7.
15. The State of Health Care Quality: Industry Trends and Analysis. Washington, DC: National Committee for Quality Assurance, 2004.
16. Bravata D, Gienger A, Holty JE, Sundaram V, Khazeni N, Wise P, et al. Quality Improvement Strategies for Children With Asthma. A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:572-81.
17. Cope SF, Ungar WJ, Glazier RH. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:265-78.
18. Horner C, Bacharier L. Diagnosis and management of asthma in preschool and school-age children: focus on the 2007 NAEPP Guidelines. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009;15:52-56.
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:e519-25.
20. Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics* 2009;123:353-66.
21. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Me J Aust* 2003;178:223-5.
22. Hawkins G. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:1115.
23. Ng D, Di Salvo F, Hicks G. Agentes antileucotrienos comparados con corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma recurrente y/o crónica en adultos y niños (revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007, n.º 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com/Clib_plus/ClibPlus.asp (traducida de The Cochrane Library, 2007, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
24. Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martínez FD, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:64-72.
25. Szefer SJ, Baker JW, Uryniak T, et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1043-50.
26. García ML, Wahn U, Guilles L, Swern A, Tos, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14 year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005;116:60-9.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AMPS. Fichas técnicas de los fármacos en el sitio web de la AEMPS. Ministerio de Sanidad y Consumo [consultado el 23-03-2008]. Disponible en: www.agemed.es.
28. Sekhsaria S, Alam M, Sait T, Starr B, Parekh M. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in combination with a long-acting beta2agonist in asthmatic children under age 5. *J Asthma* 2004;41:575-82.
29. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen LH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006; 130:1733-43.
30. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomised trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
31. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3):CD007949.
32. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD006363.
33. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3):CD006922.
34. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD007085.
35. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15;(2):CD007313.

36. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15;(2):CD006924.
37. Lasserson TJ, Cates CJ, 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* 2008 Jul 16;(3):CD004106.
38. Busse WW, Shah SR, Somerville L, Parasuraman B, Martin P, Goldman M. Comparison of adjustable- and fixed-dose budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler and fixed-dose fluticasone propionate/salmeterol dry powder inhaler in asthma patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1407-14, 1414.e1-6.
39. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Agonistas beta2 de acción prolongada versus antileucotrienos como tratamiento adicional a los corticosteroides inhalados para el asma crónica (revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007, n.º 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de *The Cochrane Library*, 2007, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
40. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 mcg of inhaled budesonide vs. 200 mcg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomised controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:397-401.
41. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:568-79.
42. Food and Drugs Administration. Alert for Healthcare Professionals en el sitio web de la FDA (Food and Drug Administration). U.S. Department of Health & Human Services. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166246.htm>.
43. Montelukast (Singulair): suicidality and other psychiatric adverse reactions. *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 2009;19. Disponible en: www.healthcanada.gc.ca/carn.
44. Food and Drugs Administration. Alert for Healthcare Professionals en el sitio web de la FDA (Food and Drug Administration). U.S. Department of Health & Human Services [consultado el 10-10-2009]. Disponible en: www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/salmeterolHCP.htm.
45. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Parameswaran N, Lesniak W, Brozek J, et al. The safety of long-acting beta agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1009-16.
46. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct 8;(4):CD006923.
47. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodríguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:9-19.
48. Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Weatherall M, Beasley R. The risk of asthma mortality with inhaled long acting beta-agonists. *Postgrad Med J* 2008;84:467-72.

LECTURAS RECOMENDADAS

- The British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma, May 2008. Revised edition June 2009, Guideline No. 101, ISBN 978190581285. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html>.
Es la guía de práctica clínica sobre asma con mejor valoración mediante el instrumento AGREE. Actualizada en junio 2009.
- Wechsler ME. Managing asthma in primary care: putting new guideline recommendations into context. *Mayo clinic Pro* 2009;84:707-17. Artículo actualizado sobre el manejo del asma en atención primaria.
- Cope SF, Ungar WJ, Glazier RH. International differences in asthma guidelines for children. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148:265-78.
Interesante estudio comparativo de las guías de práctica clínica internacionales.