

# Corticosteroides inhalados y control del asma en niños: evaluación del deterioro y el riesgo

Gary Rachelefsky, MD, FAAP

**OBJETIVO:** Revisar la utilización de corticosteroides inhalados para el control del asma en niños empleando el nuevo paradigma terapéutico descrito en el *Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma* (Informe n.º 3 del panel de expertos: directrices para el diagnóstico y tratamiento del asma).

**MÉTODOS:** Se efectuó una revisión sistemática de los estudios publicados mediante una búsqueda en las bases de datos Medline y Embase (desde enero de 1996 a octubre de 2007).

**RESULTADOS:** Un total de 18 ensayos clínicos controlados con placebo, efectuados en > 8.000 niños (0-17 años de edad) con asma, cumplieron los criterios para evaluar la monoterapia con corticosteroides inhalados: 13 estudios doble ciego sobre corticosteroides inhalados comparado con placebo y cinco estudios controlados que comparaban los corticosteroides inhalados con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. Los hallazgos pueden resumirse como se describe más adelante. (1) Comparado con placebo, el tratamiento con corticosteroides inhalados se asoció con reducciones en las esferas tanto del deterioro como del riesgo. (2) En general, las mejoras del deterioro y el riesgo observadas con los corticosteroides inhalados fueron mayores que las observadas con el fármaco de comparación, un antiinflamatorio no esteroideo. (3) Los corticosteroides inhalados fueron bien tolerados. (4) En los estudios a largo plazo (> un año) fueron evidentes ligeras reducciones del ritmo de crecimiento comparado con placebo y/o el fármaco de comparación, un antiinflamatorio no esteroideo, pero, cuando se determinó, dichas reducciones disminuyeron con el tiempo.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento con corticosteroides inhalados mejora las esferas de deterioro y riesgo de control del asma en niños. Las diferencias en los protocolos de estudio dificultan las comparaciones de

talladas. Las necesidades específicas de estudios adicionales incluyen (1) un mayor número de estudios que utilicen indicadores apropiados del deterioro (p. ej., uso de medicación de rescate, puntuaciones de síntomas; días libres de asma/episodios) y del riesgo (p. ej., volumen espiratorio forzado en el primer segundo en niños capaces de efectuar la espirometría; exacerbaciones que requieren la administración de corticosteroides orales; utilización de los servicios de urgencias) y (2) un mayor número de estudios en los que se evalúe a los adolescentes; la mayoría de los datos publicados corresponden a niños de hasta 12 años de edad, y, con frecuencia, los datos de adolescentes se pierden (porque se agrupan con los de adultos [p. ej., estudios en pacientes  $\geq 12$  años de edad] o no se incluyen [p. ej., estudios en niños en edad escolar  $\leq 12$  años de edad]). Es preciso prestar atención a la estandarización de variables que permitan la comparación de los criterios de valoración entre ensayos.

Recientemente, el National Heart, Lung and Blood de los National Institutes of Health hizo pública una actualización de las directrices de práctica clínica de Estados Unidos para el asma, el *Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*<sup>1</sup> (Informe n.º 3 del panel de expertos: directrices para el diagnóstico y tratamiento del asma). Este nuevo documento incorpora una evaluación basada en la evidencia de las antiguas directrices y los estudios publicados actuales para la revisión de las recomendaciones de práctica clínica.

A pesar de los mejores conocimientos sobre la enfermedad, mejora de las estrategias terapéuticas y modestas mejoras obtenidas en la morbilidad, la carga relativa del asma en relación con otras enfermedades crónicas sigue siendo elevada, en particular en niños<sup>2</sup>. En Estados Unidos su prevalencia es mayor en niños que en adultos<sup>3</sup> (8,9% comparado con 7,2%, datos de 2005). Afecta a más de 6,5 millones de niños (0-17 años de edad); ~1,4 millones tienen < 5 años de edad<sup>3</sup>. En niños es más probable un control subóptimo de la enfermedad según lo demostrado por las exacerbaciones y el uso de servicios de asistencia urgente. En 2005, las tasas documentadas de exacerbaciones para los 12 meses previos fueron del 5,2% y del 3,9% para niños y adultos con asma, respectivamente<sup>3</sup>. Se contabilizaron 103 visitas al servicio de

Executive Care Center for Asthma, Allergy, and Respiratory Diseases, Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, Estados Unidos.

Correspondencia: Gary Rachelefsky, MD, FAAP, Executive Care Center for Asthma, Allergy, and Respiratory Diseases, Geffen School of Medicine at UCLA, 200 Medical Plaza, Suite 140-17, Los Angeles, CA 90095, Estados Unidos.

Correo electrónico: grachelefsky@mednet.ucla.edu

urgencias (SU) por 10.000 niños comparado con 50 por 10.000 adultos; las tasas de hospitalización fueron de 27 por 10.000 niños comparado con 14 por 10.000 adultos. En niños < 5 años de edad se identificaron las mayores tasas: 168 visitas al servicio de urgencias y 60 hospitalizaciones por 10.000 niños<sup>3</sup>. En 2003, el asma dio lugar a  $\geq 1$  día de absentismo escolar para casi 13 millones de niños<sup>3</sup> (5-17 años de edad).

Para la mayor parte de los pacientes, el inicio del asma tiene lugar precozmente en la vida y su persistencia se asocia con factores de riesgo reconocibles, incluida la enfermedad atópica, sibilancias recurrentes y antecedentes de alergia y/o la enfermedad en los progenitores. Las pruebas indican que el tratamiento con los fármacos antiinflamatorios actuales no impide la progresión de la enfermedad subyacente<sup>1</sup>. En comparación con las directrices previas que prestaban atención a reducir la gravedad, las nuevas se dirigen a su control como objetivo terapéutico primario. La clasificación de su gravedad para iniciar el tratamiento se diferencia de la evaluación de su control para la monitorización continuada y ambas se analizan en las esferas propuestas recientemente de deterioro y riesgo para definir los objetivos terapéuticos<sup>1</sup> (tabla 1).

El objetivo del tratamiento del asma es obtener su control a través de la reducción del deterioro y el riesgo en función de los criterios<sup>1</sup> mostrados en la tabla 2. Al igual que en las directrices previas, los corticosteroides inhalados (CEI) son la clase de fármaco de elección para el control a largo plazo del asma persistente en todos los grupos de edad. En numerosos estudios efectuados en niños con asma se ha establecido que estos fármacos mejoran la función pulmonar, reducen la necesidad de administrar medicación de rescate, mejoran la calidad de vida, aumentan la tolerancia al ejercicio y reducen las hospitalizaciones<sup>1</sup>. Por esta razón, aunque una intervención precoz con CEI para el asma infantil no altera su historia natural, estos fármacos son importantes para obtener y mantener su control<sup>1</sup>. No obstante, en ninguna revisión hasta la fecha se ha examinado su efecto sobre el asma infantil en lo referente al deterioro y riesgo según lo definido en el EPR3. El objetivo de la presente revisión es evaluar los datos sobre los CEI en el asma infantil prestando atención específica a las esferas de definición reciente de riesgo y deterioro.

## MÉTODOS

Se efectuó una revisión sistemática de los artículos publicados que describían los estudios aleatorizados, controlados con placebo, que evaluaron la monoterapia con CEI en niños. Mediante el vocabulario controlado Medical Subject Headings (MeSH), se efectuaron búsquedas en las bases de datos Medline y Embase (enero de 1996 a octubre de 2007) con los términos asma, dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisolida, ensayos clínicos controlados, propionato de fluticasona, mometasona, ensayos aleatorizados, controlados, y acetónido de triamcinolona y las palabras de texto asma infantil, asma pediátrica, asma persistente y CEI. Las búsquedas se limitaron a artículos que describían estudios efectuados en seres humanos de 0 a 17 años de edad, y escritos en inglés.

## EFICACIA DE LOS CEI EN NIÑOS

De acuerdo con las nuevas directrices, “los CEI son la medicación más potente y constantemente eficaz para el

TABLA 1. Algunos términos clave usados para definir al paciente con asma con independencia de su edad<sup>1</sup>

Término	Definición
Gravedad	Intensidad intrínseca de la patología asmática, determinada con más facilidad y directamente antes de que un paciente inicie tratamiento de control a largo plazo (es decir, antes de ser tratado)
Control	El grado hasta el cual las manifestaciones del asma (síntomas, deterioro funcional, riesgos de EA) se reducen a un mínimo y se cumplen los objetivos del tratamiento
Deterioro	Frecuencia e intensidad de síntomas y limitaciones funcionales que el paciente experimenta o ha experimentado recientemente
Riesgo	Probabilidad de exacerbaciones del asma, declive progresivo de la función pulmonar (o, para niños, disminución del crecimiento pulmonar) o de efectos adversos de la medicación

EA: efectos adversos.

TABLA 2. Criterios para obtener el control del asma dirigido a las esferas del deterioro y el riesgo<sup>1</sup>

Esfera de control del asma	Criterios
Reducción del deterioro	<p>Prevención de los síntomas crónicos y problemáticos (p. ej., tos o disnea diurna, nocturna, después del ejercicio)</p> <p>Uso infrecuente (<math>\leq 2</math> veces/semana) de agonista beta, de acción corta inhalado para el alivio rápido de los síntomas</p> <p>Mantenimiento de una función pulmonar (casi) “normal”</p> <p>Mantenimiento de unos niveles de actividad normales (incluido ejercicio, otra actividad física, acudir al trabajo o a la escuela)</p> <p>Cumplimiento de las expectativas de los pacientes y las familias y satisfacción con el tratamiento del asma</p>
Reducción del riesgo	<p>Prevención de las exacerbaciones del asma, reducción al mínimo de las visitas al SU, visitas de asistencia urgente y hospitalizaciones</p> <p>Prevención de la pérdida progresiva de función pulmonar (para niños, prevención de la reducción del crecimiento pulmonar)</p> <p>Provisión de una farmacoterapia óptima con efectos adversos mínimos (en condiciones ideales, ninguno)</p>

control del asma a largo plazo en adultos y niños”<sup>1</sup>. Es la única clase de fármacos para la que se demuestra con regularidad que cumple los objetivos de la farmacoterapia del asma:

- Control (en condiciones ideales, prevención) de los síntomas de asma
- Inversión de la obstrucción del flujo aéreo
- Mejora de la calidad de vida
- Disminución del número y gravedad de exacerbaciones del asma (y asistencia médica urgente asociada)

En la estrategia terapéutica escalonada, los CEI son la base del tratamiento para todos los pacientes con asma persistente (fig. 1, escalones 2 a 6). El tratamiento para adolescentes (12-18 años de edad) es igual que el de adultos; se muestran los cambios del algoritmo para niños < 12 años de edad. En la tabla 3 se muestran los CEI disponibles en la actualidad en Estados Unidos indicados para administrar a niños.

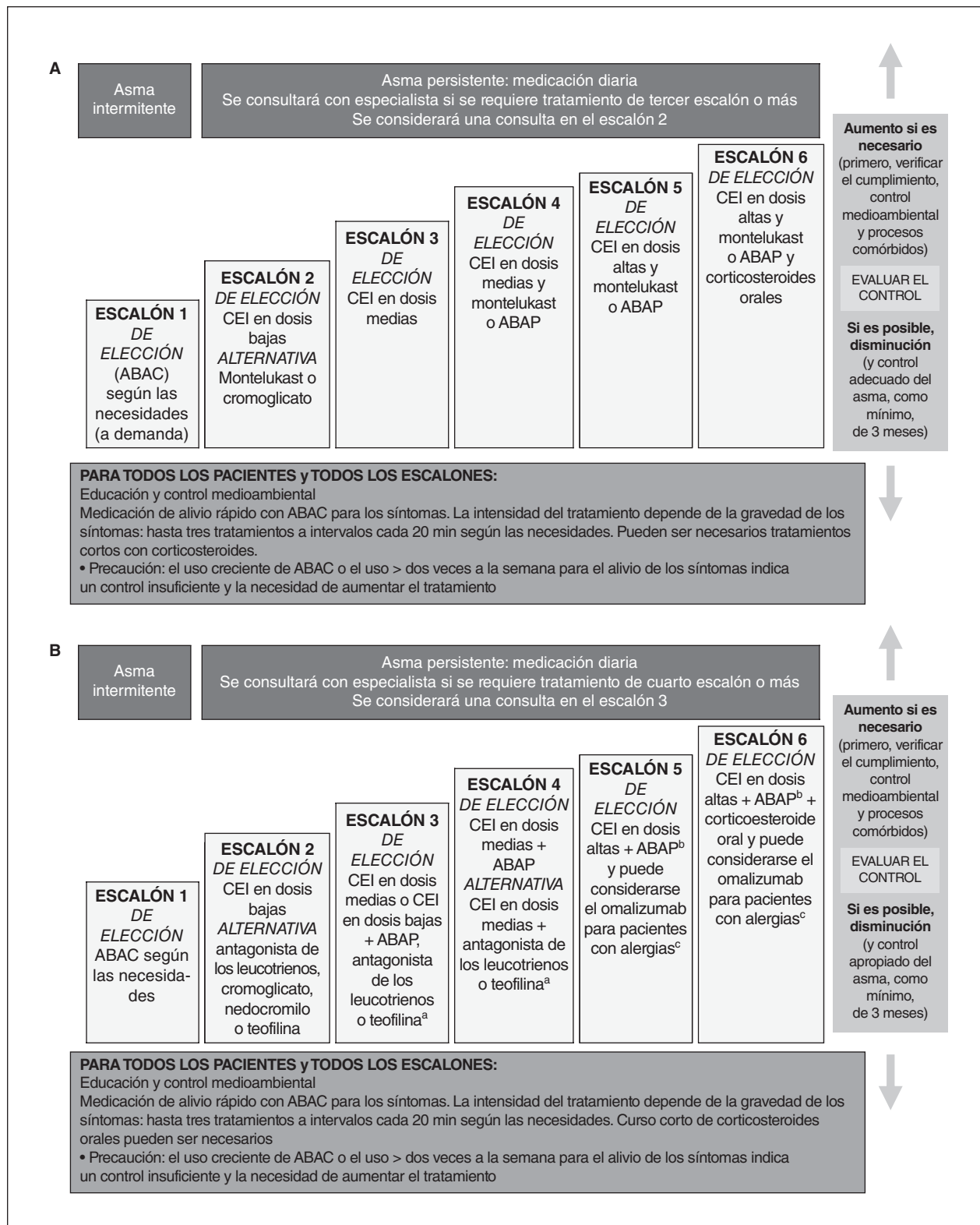


Fig. 1. A. Estrategia escalonada de tratamiento del asma en pacientes de 0-4 años de edad<sup>1</sup>. B. Estrategia escalonada de tratamiento del asma en pacientes  $\geq 5$  años de edad<sup>1</sup>. <sup>a</sup>El zileuton puede considerarse en pacientes de 7-12 años de edad; <sup>b</sup>alternativa en pacientes de 5-11 años de edad: dosis altas de un corticosteroide inhalado más un antagonista de los leucotrienos o teofilina. ABAC: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta; ABAP: agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada; <sup>c</sup>12 años de edad o más. (Adaptado de National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institute of Health; 2007 [tablas 41a y 41b]). CEI: corticosteroide inhalado.

TABLA 3. Dosis diarias comparativas de los CEI en niños<sup>1</sup>

CEI	Dosis diaria		
	Baja	Media	Alta
Para niños de 5-11 años de edad			
Beclometasona en aerosol (hidrofluoroalcano), 40, 80 µg por pulsación	80-160 µg	> 160-320 µg	> 320 µg
Budesonida IPS (Flexhaler), 90, 180 µg por inhalación	180-360 µg	> 360-720 µg	> 720 µg
Suspensión de budesonida inhalada para nebulización, 0,25, 0,5 mg	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg
Flunisolida, 250 µg por pulsación	500-750 µg	1.000-1.250 µg	> 1.250 µg
Flunisolida en aerosol (hidrofluoroalcano), 80 µg por pulsación	160 µg	320 µg	≥ 640 µg
Fluticasona en aerosol (hidrofluoroalcano) ID 44, 110, 220 µg por pulsación	88-176 µg	> 176-352 µg	≥ 352 µg
Fluticasona IPS 50, 100, 250 µg/inhalación	100-200 µg	> 200-400 µg	> 400 µg
Acetónido de triamcinolona, 75 µg por pulsación	300-600 µg	> 600-900 µg	> 900 µg
Para niños de 0-4 años de edad			
Suspensión de budesonida inhalada para nebulización, 0,25, 0,5 mg <sup>a</sup>	0,25-0,5 mg	> 0,5-1,0 mg	> 1,0 mg
Fluticasona en aerosol (hidrofluoroalcano) ID, 44, 110, 220 µg por pulsación <sup>a,b</sup>	176 µg	> 176-352 µg	> 352 µg
Beclometasona en aerosol (hidrofluoroalcano) ID, 40, 80 µg por pulsación <sup>a,c</sup>	80 µg	160 µg	320 µg

CEI: corticosteroide inhalado; ID: inhalador-dosificador; IPS: inhalador de polvo seco.

<sup>a</sup>La fluticasona no está aprobada por la FDA para niños < 4 años de edad; la suspensión de budesonida inhalada para nebulización es el único CEI aprobado por la FDA para niños de este segmento de edad.

<sup>b</sup>Para la fluticasona en aerosol (hidrofluoroalcano), la dosis debe fraccionarse dos veces al día; la dosis es más alta que para niños más mayores debido a la menor cantidad depositada a través de la mascarilla nasal.

<sup>c</sup>La beclometasona en aerosol (hidrofluoroalcano) no está aprobada por la FDA para niños < 5 años de edad y no está incluida en el Expert Panel Report 3 para este grupo de edad (a diferencia de la fluticasona en aerosol [hidrofluoroalcano]). No obstante, el autor destacó que en ocasiones se usa con una cámara y una máscara facial para tratar el asma en estos niños. Al igual que en el caso de la fluticasona en aerosol (hidrofluoroalcano), la dosis debe fraccionarse dos veces al día, la dosis es más alta que para niños más mayores debido a la menor cantidad depositada a través de la mascarilla nasal.

Está bien documentada la amplia acción de los CEI sobre la inflamación de las vías respiratorias y los marcadores clínicos asociados en el asma y está fuera del alcance del presente artículo una descripción de sus efectos terapéuticos<sup>4-7</sup>.

La mayoría de los beneficios clínicos observados a partir del tratamiento con CEI en niños se obtienen con dosis bajas. No obstante, al igual que en los adultos, en niños la respuesta a la dosis del CEI puede variar de acuerdo con el criterio de valoración clínico analizado (p. ej., mejora de la función pulmonar, prevención de las exacerbaciones) y las características del paciente. Los niños con asma más grave pueden responder a dosis más altas, mientras que en aquellos en los que la enfermedad es de carácter leve o de gravedad moderada suele observarse una meseta del efecto con dosis bajas y medias<sup>8-11</sup>. No obstante, el incremento de la dosis puede conferir un beneficio añadido para algunos niños con asma leve o de gravedad moderada durante las exacerbaciones o los incrementos estacionales de la gravedad de los síntomas<sup>1</sup> (p. ej., a los alérgenos o a los virus respiratorios). Esta estrategia terapéutica de "dosis flexible" sugiere que es posible incrementar temporalmente la dosis de los CEI como respuesta a algún índice de agravación del asma, en general, un aumento de los síntomas, despertares nocturnos, disminución de la tasa de flujo pico o uso de medicación de rescate; esto sigue constituyendo un tema de estudio y discusión continuados<sup>12-15</sup>. En el futuro, estos ajustes de la dosis podrían basarse en la determinación de un biomarcador simple de inflamación de las vías respiratorias en niños; se están estudiando el recuento de eosinófilos en el esputo y el óxido nítrico espirado pero ambos requieren una validación adicional<sup>16,17</sup>.

#### ADMINISTRACIÓN DE CEI A LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS (≤ 5 AÑOS DE EDAD)

Al igual que en niños más mayores y adultos, la administración de CEI a lactantes y niños pequeños se dirige al control de los síntomas, la prevención de las exacerbaciones

y la mejora de la calidad de vida del niño (y de la familia). El tratamiento con CEI no debe iniciarse o prolongarse para alterar su progresión o gravedad subyacente<sup>1</sup>.

Los datos sobre administración de CEI para tratar el asma en niños pequeños, en particular lactantes, son limitados. La mayoría de las recomendaciones del tratamiento se basan en la opinión de expertos y extrapolaciones de estudios en niños más mayores y adultos<sup>1</sup>. En esta población los síntomas más habituales son las sibilancias y la tos, que, con frecuencia, se asocian a otros procesos<sup>18-20</sup>. Si se sospecha asma, se recomienda un tratamiento de prueba con un CEI que servirá para su diagnóstico.

A partir del Tucson Children's Respiratory Study<sup>18,21</sup>, se ha desarrollado y validado un índice clínico predictivo (Modified Asthma Predictive Index [mAPI]) para identificar a los niños ≤ 3 años de edad que pueden correr un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad. En niños en edad preescolar un mAPI positivo se asoció con ≥ 4 episodios de sibilancias graves que requirieron la administración de corticosteroides orales (CEO) en un período de 12 meses y un mayor número de hospitalizaciones y visitas de asistencia urgente para el asma<sup>21,22</sup>. La recomendación del EPR3 con respecto a los niños pequeños en los que es apropiado el tratamiento con CEI se basa en este índice (tabla 4).

En Estados Unidos los CEI aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para niños pequeños (≤ 5 años de edad) incluyen la suspensión de budesonida para inhalación (SBI), aprobada para niños desde los 12 meses de edad y las formulaciones de propionato de fluticasona (PF) en inhalador de polvo seco (IPS) y en aerosol (hidrofluoroalcano), aprobadas para niños desde los 4 años de edad. El dipropionato de beclometasona (DPB) en aerosol (hidrofluoroalcano) es el único aprobado para niños ≥ 5 años de edad. A pesar de que no están aprobados para niños pequeños y no se dispone de datos sobre posología, eficacia y tolerabilidad/seguridad en esta población, muchos pediatras efectuarán un tratamiento de prueba con cualquiera de estos CEI cuando lo consideren necesario. En la figura 2 se presenta un algo-

ritmo para un tratamiento de prueba, diagnóstico con un CEI en lactantes y niños pequeños.

**TOLERABILIDAD/SEGURIDAD DE LOS CEI EN NIÑOS**

Con independencia de la edad, pocos pacientes refieren efectos adversos (EA) graves con los CEI en las dosis recomendadas, incluso con la administración a largo plazo<sup>23-26</sup>. La mayor parte del beneficio clínico se obtiene con dosis relativamente bajas, lo que reduce aún más el riesgo potencial de EA<sup>1</sup>. No obstante, al igual que con cualquier medicación administrada con regularidad, es preciso supervisar a los niños para posibles EA sistémicos, en particular porque algunos pueden ser más vulne-

rables a sus efectos incluso en dosis convencionales. En la tabla 5 se muestran sugerencias para reducir los EA asociados a los CEI.

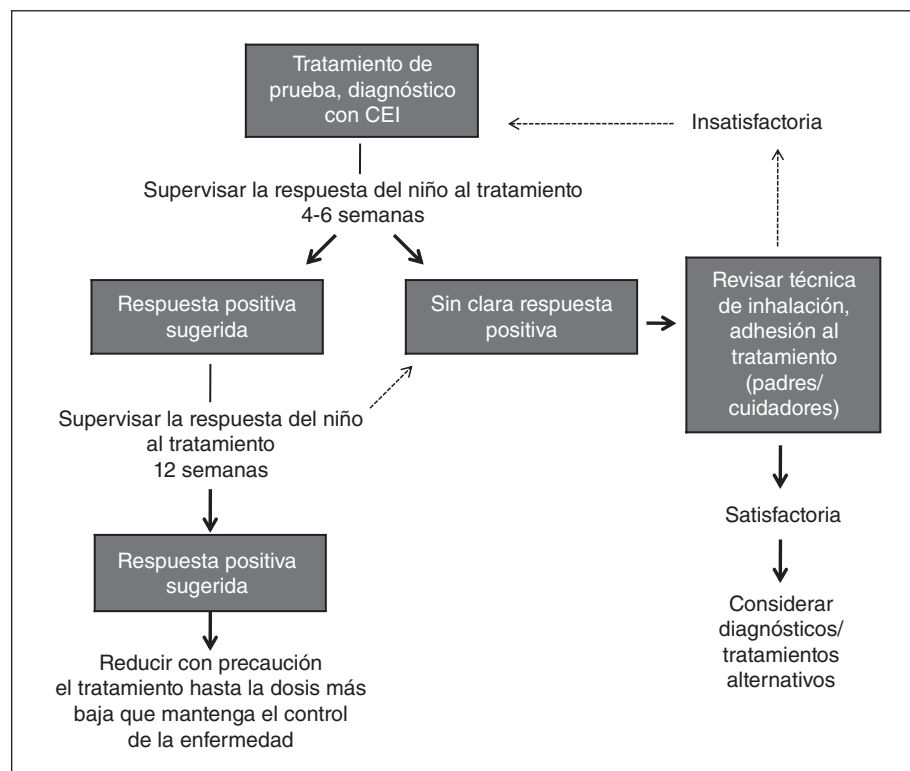
Los datos sobre los posibles efectos adversos de los CEI en dosis bajas o medias sobre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal en niños demuestran acontecimientos poco frecuentes, que suelen ser insignificantes desde un punto de vista clínico<sup>27,28</sup>.

De mayor preocupación ha sido el efecto potencial de los CEI sobre el crecimiento lineal. Una vez más, los datos disponibles para CEI administrados en dosis bajas o medias muestran un efecto mínimo sobre la velocidad de crecimiento: una reducción de ~1 cm en el primer año de tratamiento en algunos niños. Cuando se observa, esta disminución no suele progresar con el tiempo y los estudios a largo plazo han indicado que estos niños alcanzan una estatura final normal<sup>18,28-32</sup>. En todos los niños tratados con estos fármacos se requiere una supervisión mediante estadiometría y, si es posible, en cada visita clínica, debe efectuar la determinación el mismo miembro del personal sanitario<sup>1</sup>. Aunque en el EPR3 no se proporcionan puntos de corte clínicos específicos, en la práctica clínica, la estrategia del autor de la presente revisión es (1) reducir la dosis del CEI si en la visita a los 3 meses se observa un retraso del crecimiento y el asma del niño permanece estable y (2) interrumpir el tratamiento y considerar un cambio de medicación o de dispositivo si, después de 6 meses, persiste el retraso del crecimiento.

Para niños con asma difícil de controlar, que requieren dosis más altas de CEI, se recomienda la administración de un tratamiento de control adyuvante, a largo plazo para reducir la dosis del CEI y, en consecuencia, disminuir a un mínimo los posibles efectos a largo plazo sobre

**TABLA 4. CEI como tratamiento de control del asma en lactantes y niños pequeños<sup>1</sup>**

<p>Recomendados para niños que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Han experimentado ≥ 4 episodios de sibilancias en el año previo de &gt; 24 h de duración y que afectaron al sueño y caracterizados con cualquiera de lo siguiente:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Antecedentes de asma en los progenitores</li> <li>Diagnóstico de dermatitis atópica establecido por un médico</li> <li>Pruebas de sensibilización a los aeroalergenos</li> </ul> </li> <li>O dos de las siguientes:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Pruebas de sensibilización a alimentos</li> <li>Eosinofilia en sangre periférica ≥ 4%</li> <li>Sibilancias en ausencia de resfriado</li> </ul> </li> </ul> <p>Han de considerarse para niños que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Requieren tratamiento sintomático con regularidad &gt; 2 días/semana durante &gt; 4 semanas</li> <li>Han presentado dos exacerbaciones que han requerido corticosteroides sistémicos en un plazo de 6 meses</li> <li>Tienen períodos, o estaciones de riesgo documentado previamente</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



*Fig. 2. Algoritmo para un tratamiento de prueba, diagnóstico con un corticosteroide inhalado (CEI) en lactantes y niños pequeños (< 5 años de edad) con sospecha de asma<sup>1</sup>.*

el crecimiento relacionados con la dosis<sup>1</sup> (fig. 1). Dosis altas de CEI administradas durante períodos prolongados de tiempo (p. ej., > un año), en particular, en combinación con tandas frecuentes de CS orales, pueden asociarse con efectos adversos sobre el crecimiento. No obstante, los beneficios de una intervención inmediata con un CEI pueden ser mayores que la posible ligera reducción de la velocidad de crecimiento en estos niños<sup>1,18,32</sup> (tabla 6).

### EFFECTO SOBRE LAS ESFERAS DE DETERIORO Y RIESGO EN NIÑOS

Cumplieron los criterios de revisión de la monoterapia con CEI 18 estudios aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron > 8.000 niños (0-17 años de edad): 13 estudios doble ciego sobre CEI solos (tabla 7), y 4 estudios con doble simulación que comparaban los CEI con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (tabla 5). Un estudio, el Childhood Asthma Management Program (CAMP), era un ensayo doble ciego que comparó el ne-

docromilo sódico (NS), la budesonida y el correspondiente placebo y se incluye en las tablas 7 y 8. En estos estudios alrededor de 4.900 niños se expusieron a los CEI.

En la mayor parte de los estudios, los niños experimentaban asma persistente, leve o de gravedad moderada, según lo definido por los síntomas, uso de un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta (ABAC) y/o necesidad de medicación antiasmática diaria. En el momento de la inclusión en el estudio todos los niños utilizaban ≥ una medicación antiasmática, un ABAC con o sin un fármaco para el control de la enfermedad (CEI, cromoglicato sódico). Para niños capaces de efectuar una espirometría, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) varió desde el 70% a > 90% del valor de referencia.

La duración de los estudios fue ≥ 12 semanas y para los CEI la pauta posológica fue de dos o menos veces al día.

### Estudios doble ciego, controlados con placebo

Un total de 5.479 niños recibió placebo (n = 2.696) o un CEI (n = 4.004) durante ≥ 12 semanas. Los CEI incluyeron budesonida en dosis de 200 a 2.000 µg/día (n = 294), PF, en dosis de 100 a 200 µg/día (n = 826), o DPB en aerosol de hidrofluoroalcano, en dosis de 80 a 160 µg/día (n = 237).

En tres estudios se evaluaron > 2 años de tratamiento con budesonida (n = 1.951) o PF<sup>18,29,33</sup> (n = 143). En cinco estudios se evaluaron niños pequeños y/o lactantes<sup>18,34-37</sup> (edad media: < 5 años). Los resultados fueron comparables a los estudios efectuados en niños en edad escolar (edad media > 5 años).

El tratamiento con CEI mejoró claramente las variables de deterioro. En los estudios en los que se documentaba, también se observaron beneficios en la esfera del riesgo.

### Esfera de deterioro

Comparado con placebo, con los CEI fueron evidentes mejoras significativas de los síntomas en forma de

TABLA 5. Sugerencias para reducir el potencial de efectos adversos de los CEI en niños<sup>1</sup>

<p>Se utilizará la dosis más baja del CEI que mantenga el control del asma</p> <p>Se utilizarán espaciadores o cámaras con válvula con inhalador-dosificador no activado por la respiración para reducir los efectos adversos</p> <p>Se aconsejará a los pacientes que después de cada uso se laven la boca y los dientes</p> <p>Se monitorizará el crecimiento</p> <p>Se controlarán los procesos comórbidos (rinitis alérgica; sinusitis; obesidad; enfermedad por reflujo gastroesofágico)</p> <p>Se revisará la ingesta dietética de calcio, apropiada para la edad y el ejercicio con los padres/cuidadores del niño</p> <p>Cuando se considere un aumento de la dosis del CEI:</p> <p>Se evaluará la adhesión del paciente al tratamiento</p> <p>Se evaluará la técnica con el inhalador</p> <p>Se revisarán los factores medioambientales (desencadenantes: alérgenos e irritantes) que pueden contribuir a la gravedad del asma</p> <p>Se considerará la adición de un agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada o un antagonista de los leucotrienos a una dosis baja o media de CEI más que usar dosis más altas</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

CEI: corticosteroide inhalado.

TABLA 6. Resumen de los CEI y el crecimiento lineal en niños basado en la opinión de un panel de expertos<sup>1</sup>

Resumen de la información contenida en el documento de consenso	Hallazgos que la respaldan
Los beneficios compensan los riesgos potenciales de los CEI	La eficacia de los CEI es suficiente para compensar las preocupaciones sobre el crecimiento (u otros efectos sistémicos)
El ritmo de crecimiento es muy variable en niños	Los estudios en los que se ha monitorizado cuidadosamente el crecimiento sugieren que el efecto de los CEI sobre la velocidad de éste tiene lugar en los primeros meses de tratamiento y, en general, es reducido y no es progresivo
El potencial de efectos adversos de los CEI sobre el crecimiento lineal parece ser dosis dependiente	Los CEI han de titularse hasta la dosis más baja posible que mantenga un control apropiado del asma del niño* Las evaluaciones a corto plazo posiblemente no son predictivas de la estatura final del adulto El asma mal controlada puede retrasar el crecimiento En general, en niños con asma se observa una tendencia hacia períodos más prolongados de reducción del ritmo de crecimiento antes de la pubertad (en niños más que en niñas) La administración de dosis bajas a medias de CEI a niños con asma persistente leve o moderada puede asociarse con un posible pero impredecible efecto adverso sobre el crecimiento lineal, que suele perderse después de un año Las dosis altas de CEI tienen un mayor potencial de supresión del crecimiento El uso de dosis altas de CEI para niños con asma persistente grave tiene un potencial sustancialmente menor de efectos adversos sobre el crecimiento lineal que el de esta clase de fármacos por vía oral

CEI: corticosteroide inhalado.

\*En el Expert Panel Report 3 no se hacen recomendaciones específicas de puntos de corte clínicos. Sin embargo, la estrategia de práctica clínica del autor del presente estudio es (1) reducir la dosis del CEI si en la visita del mes 3 se observa una disminución del crecimiento y el asma del niño permanece estable y (2) interrumpir el tratamiento con el CEI y considerar un cambio de medicación o de dispositivo si, después del mes 6, aún persiste el retraso del crecimiento.

TABLA 7. Efecto de los CEI sobre el deterioro y el riesgo en niños con asma evaluados en estudios doble ciego, controlados con placebo

Estudio	Diseño del estudio y tratamiento	Niños	Deterioro	Riesgo
Duración del estudio < 1 año				
Baker et al <sup>34</sup> (1999)	Doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas	N = 481, 6 meses a 8 años de edad (media: 4,7 años)	SBI: 0,25 una vez al día/0,25 mg dos veces al día/0,5 mg dos veces al día/1,0 mg una vez al día	FEV <sub>1</sub> (l/min; el 33% pudieron efectuar espirometría): SBI: 0,07/0,08/0,17 (p < 0,05)/0,11; placebo 0,04
	SBI 0,25 mg una vez al día (n = 94); 0,25 mg dos veces al día (n = 99); 0,50 mg dos veces al día (n = 98); 1,0 mg una vez al día (n = 95)	Asma moderada (el 31% había usado CEI ≥ 2 meses)	Puntuación síntomas diurnos: SBI: -0,28/-0,40 (p ≤ 0,05)/-0,46 (p ≤ 0,01)/-0,37 (p ≤ 0,05); placebo: -0,19	Pacientes que interrumpieron el tratamiento por exacerbación enfermedad (la mayoría requirieron CEO): SBI: 21% (p ≤ 0,011)/21% (p ≤ 0,011)/19% (p ≤ 0,011)/31%; placebo: 39%
	Placebo (n = 95)	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 79,6	Puntuación síntomas nocturnos: SBI: -0,28/-0,49 (p ≤ 0,001)/-0,42 (p ≤ 0,01); placebo: -0,13	EA:
		Usaron medicación hasta inicio del ensayo (2-3 semanas período basal)	Días de uso de albuterol/14 días: SBI: 4,4/5,2/4,9/4,4 (p ≤ 0,01 para todos); placebo: 2,4	Cortisol estimulado con corticotropina: NS
De Blic et al <sup>35</sup> (1996)	Doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas, SBI 1 mg dos veces al día (n = 20)	N = 38, 6-30 meses de edad (media: 16,4-18,1 meses)	SBI asociada a menor número de sibilancias diurnas (p < 0,05) y nocturnas (p < 0,01) [datos no proporcionados]	Niños con ≥ una exacerbación: SBI: 40% (p < 0,01); placebo: 83%
	Placebo (n = 18)	Asma grave recurrente (3 exacerbaciones de disnea en los 12 meses previos; una exacerbación al mes que requirió esteroides durante 3 meses antes o síntomas persistentes durante 15 días antes de la inclusión)	Mediana de tiempo total de tratamiento durante el que se requirió agonista beta <sub>2</sub> de acción corta nebulizado: SBI: 5,2%; placebo: 8,8%	Niños sin exacerbación: SBI: 55% (p < 0,05); placebo: 8% Mediana de tiempo total de tratamiento durante el que se requirió un CEO: SBI: 0% (p < 0,05); placebo: 14,5%
Hoekstra et al <sup>38</sup> (1996)	Doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas PF 100 µg dos veces al día (n = 15); placebo (n = 19)	N = 34, 8-14 años de edad (media: 10,8 años) Asma alérgica que requería tratamiento de mantenimiento, que se interrumpió 4 semanas antes del ensayo	Sibilancias matutinas: PF: -0,14 (p = 0,006); placebo: -0,08 Sibilancias nocturnas: PF: -0,21 (p = 0,004); placebo: -0,10	Como promedio el FEV <sub>1</sub> fue un 9% más alto con PF (p = 0,0005) [datos no proporcionados] EA:
		FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 88-92	PF asociado con menos tratamiento con albuterol (p < 0,05) [datos no proporcionados]	Cortisol en orina: 57% más bajo con PF (p = 0,009) pero el cambio dentro del grupo desde período basal fue NS
			Absentismo escolar: NS	
Kemp et al <sup>36</sup> (1999)	Doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas	N = 359, 6 meses-8 años de edad (media: 4,8 años)	SBI: 0,25/0,5/1 mg	FEV <sub>1</sub> (l/min, el 36% pudo efectuar espirometría): SBI: -0,01/+0,03 (p = 0,044)/+0,03 (p = 0,033); placebo: -0,07
	SBI 0,25 mg una vez al día (n = 91); 0,5 mg una vez al día (n = 83); 1,0 mg una vez al día (n = 93)	Asma persistente leve, no tratados nunca con esteroides	Puntuación síntomas diurnos: SBI: -0,57/-0,46/-0,50 (p ≤ 0,05 para todos); placebo: -0,26	EA:
	Placebo (n = 92)	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 81,4	Puntuación síntomas nocturnos: SBI: -0,49/-0,42/-0,42 (p ≤ 0,05 para todos); placebo: -0,16	Cortisol estimulado con corticotropina: NS
			Días de albuterol/14 días: BIS: -6,3/6,3/-6,0 (p ≤ 0,038 para todos); placebo: -4,2	

(Continúa)

TABLA 7. Efecto de los CEI sobre el deterioro y el riesgo en niños con asma evaluados en estudios doble ciego, controlados con placebo (Cont.)

Estudio	Diseño del estudio y tratamiento	Niños	Deterioro	Riesgo
LaForce et al <sup>39</sup> (2000)	Doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas + 52 semanas de extensión como estudio abierto	N = 242, 4-11 años de edad (media: 8,6 años)	PF 200/100 µg	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: PF: 6,5 (p ≤ 0,05)/12,2 (p ≤ 0,05); placebo: -1,5
	PF IPS 200 µg una vez al día (n = 84); 100 µg dos veces al día (n = 80)	Asma persistente leve o moderada: 57% usaban CEI o cromoglicato, 43% sólo usaban agonista beta, de acción corta antes del estudio	Despertares nocturnos: PF: -0,04/-0,06 (p ≤ 0,05); placebo: 0,04	FEV <sub>1</sub> (l) PF: 0,13 (p ≤ 0,05)/0,23 (p ≤ 0,05); placebo: -0,04
	Placebo (n = 78)	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 70-73	Puntuación de síntomas: PF: -0,24 (p ≤ 0,05)/-0,28 (p ≤ 0,05); placebo: -0,01	EA:
Nayak et al <sup>40</sup> (2002)	Doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas DPB en aerosol (HFA) 80 µg/día (n = 120); 160 µg/día (n = 117)	N = 353, 5-12 años de edad (media: 8,9-9,4 años)	HFA DPB 80/160 µg	Cambio de FEV <sub>1</sub> % (absoluto): DPB: 13,3/14,5 (p ≤ 0,01 para ambos); placebo: 5,7
	DPB en aerosol (HFA) 80 µg/día (n = 120); 160 µg/día (n = 117)	Asma sintomática moderada; agonista beta, de acción corta según necesidades sólo antes del estudio	Días libres de síntomas de asma: DPB: 3,8%/3,9% (p ≤ 0,05); placebo: 3,9%	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: DPB: 9,2/10 (p ≤ 0,01 para ambos); placebo: 3,9
	Placebo (n = 116)	FEV <sub>1</sub> % del valor predecible: 71,0-72,3	DPB 160 µg se asoció con menor uso diario del agonista beta, de acción corta (p ≤ 0,05) [datos no proporcionados]	EA: Cortisol plasmático matutino: NS
Peden et al <sup>41</sup> (1998)	Doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas PF IPS 50 µg dos veces al día (n = 181); 100 µg dos veces al día (n = 170) (administrado mediante Diskhaler y Diskus)	N = 437, 4-11 años de edad	PF 50/100 µg	Cambio de FEV <sub>1</sub> % (absoluto): PF: 15,77-17,93 (p ≤ 0,05 para todos); placebo: 6,96
	PF IPS 50 µg dos veces al día (n = 181); 100 µg dos veces al día (n = 170) (administrado mediante Diskhaler y Diskus)	Asma leve a moderado antes del estudio 45% usaron ICS 9% CROM, sólo 46% SAB	Puntuación de síntomas: PF: -0,36 a -0,41 (p ≤ 0,05 para todos); placebo: -0,02	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: PF: 11,25-12,74 (p ≤ 0,05 para todos); placebo: 4,72
	Placebo (n = 86)	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 72-74	Despertares nocturnos: PF: -0,03 a -0,06 (p ≤ 0,05 para todos); placebo: 0,07	EA: Cortisol plasmático matutino: NS Cortisol en orina: NS
Roorda et al <sup>37</sup> (2001)	Doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas (datos combinados de dos estudios)	N = 305, 12-47 meses de edad (media 28,5)	Mejoras significativas con PF en niños que presentaban síntomas frecuentes	Pacientes libres de exacerbaciones: PF: 75% (p = 0,033); placebo: 64%
	PF 100 µg dos veces al día (n = 153)	Antecedentes documentados de sibilancias recurrentes y de síntomas de asma; síntomas en como mínimo 7 de los 14 últimos días de las 4 semanas de reposo farmacológico (sin CEI)	Días y noches sin síntomas: PF: 45 (p = 0,005); placebo: 25	
	Placebo (n = 152)	Divididos en dos grupos: niños con síntomas ≥ 3 días/semana y ≥ 75% de días del período de reposo farmacológico (n = 169) y aquellos con síntomas menos frecuentes (n = 127)	Días sin tos: PF: 56% (p = 0,11); placebo: 42% Días sin sibilancias: PF: 92% (p = 0,002); placebo: 80% Días sin medicación de rescate: PF: 80% (p = 0,048); placebo: 71%	

(Continúa)



TABLA 7. Efecto de los CEI sobre el deterioro y el riesgo en niños con asma evaluados en estudios doble ciego, controlados con placebo (Cont.)

Estudio	Diseño del estudio y tratamiento	Niños	Deterioro	Riesgo
Shapiro et al <sup>42</sup> (1998)	Doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas SBI 0,25 mg dos veces al día (n = 47), 0,5 mg dos veces al día (n = 42); 1,0 mg dos veces al día (n = 45) Placebo (n = 44)	N = 178, 4-8 años de edad (media: 6,7 años) Asma moderada o grave, tratamiento de mantenimiento con CEI FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 79,6 Período basal: 2 semanas tratados sólo con placebo	SBI 0,25/0,5/1,0 mg Puntuación de asma diurna: SBI: -0,45 (p ≤ 0,05)/-0,53 (p ≤ 0,01)/0,55 (p ≤ 0,01); placebo: -0,11 Puntuación de asma nocturna SBI: -0,36/-0,37/-0,36 (p ≤ 0,05 para todos); placebo: -0,08 Todas las dosis de SBI se asociaron con menor utilización de albuterol (p ≤ 0,032) [datos no proporcionados]	FEV <sub>1</sub> (l/min): BIS: 0,05/0,08 (p < 0,05)/0,07; placebo: -0,01 Pacientes tratados con OCS: BIS: 11%/5%/18%; Pl: 36% EA: Cortisol estimulado con corticotropina: NS
Shapiro et al <sup>43</sup> (2001)	Doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas Budesonida 200 µg una vez al día (n = 90); 400 µg una vez al día (n = 93) Placebo (n = 91)	N = 274, 6-17 años de edad (media: 12,1 años) Asma moderada o grave, tratamiento de mantenimiento con CEI ≥ 16 semanas FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 76,6-77,5 Usaron CEI durante período basal hasta asignación aleatoria al tratamiento	Budesonida 200/400 µg Puntuación de asma diurna: budesonida -0,03/-0,12 (p ≤ 0,01 para ambas); placebo: 0,19 Puntuación de asma nocturna: budesonida -0,12/-0,11 (p < 0,001 para ambas); placebo: 0,14 Pulsaciones de albuterol/día: budesonida: -0,69/-0,70 (p < 0,01 para ambas); placebo: 0,39	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: budesonida: 2,65 (p = 0,015)/3,29 (p = 0,005); placebo: -1,49
Duración del estudio ≥ 1 año CAMP <sup>29</sup> (2000)	Doble ciego, controlado con placebo, 4-6 años Budesonida 200 µg dos veces al día (n = 311) Placebo (n = 208)	N = 519, 5-12 años de edad (media: 8,9 años) Asma leve o moderada (síntomas o agonista beta <sub>2</sub> de acción corta ≥ 2 veces/semana) FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 93,4-94,2 ~38% usaron CEI en los 6 meses previos al estudio; interrumpieron toda la medicación, excepto agonista beta <sub>2</sub> de acción corta > 28 días antes de asignación aleatoria	Puntuación síntomas: budesonida: -0,44 (p = 0,005); placebo: -0,37 Días libres de episodios/mes: budesonida: 11,3 (p = 0,01); placebo: 9,3 Despertares nocturnos/mes: NS Pulsaciones de albuterol por semana: budesonida: -7,4 (p < 0,001); placebo: -5,3	FEV <sub>1</sub> : NS N.º/100 años-niño: Tanda de prednisona: budesonida: 70 (p < 0,001); placebo: 122 Visitas servicio de urgencias: budesonida: 12 (p < 0,001); placebo: 22 Hospitalizaciones: budesonida: 2,5 (p = 0,04); placebo: 4,4 EA: Aumento de la estatura: budesonida: 22,7 cm (p = 0,005); placebo: 23,8 cm

(Continúa)

reducciones medias de las puntuaciones de síntomas y un aumento del número de días sin (síntomas) de asma o “días sin episodios”<sup>18,29,33-43</sup>. En los niños pequeños (< 30 meses de edad), con SBI comparado con placebo se refirió un número significativamente menor de sibilancias diurnas y nocturnas (p < 0,05 y p < 0,01, respectivamente), pero no se proporcionaron las puntuaciones específicas y/o los cambios entre tratamientos<sup>35</sup>. En una población similar tratada con PF se observó un aumento significativo del porcentaje de días sin tos (p = 0,011) o sibilancias<sup>17</sup> (p = 0,002). Las mejoras de los síntomas se

mantuvieron con el tratamiento a largo plazo<sup>18,29,33</sup> (≥ 2 años).

Las mejoras de los síntomas se observaron con independencia del tratamiento administrado al paciente antes de la asignación aleatoria. En algunos estudios, se permitió que los pacientes usaran su medicación antiasmática habitual (incluidos los CEI) hasta el momento de la asignación aleatoria; otros estudios se efectuaron en pacientes no tratados nunca con esteroides o requirieron un período de reposo farmacológico sin esteroides antes de la inclusión en el estudio. En los estudios publicados por Baker

TABLA 7. Efecto de los CEI sobre el deterioro y el riesgo en niños con asma evaluados en estudios doble ciego, controlados con placebo (Cont.)

Estudio	Diseño del estudio y tratamiento	Niños	Deterioro	Riesgo
Chen et al <sup>33</sup> (2006); Pauwels et al <sup>32</sup> (2003); Weiss et al <sup>44</sup> (2006) START in early asthma (grupos de pacientes pediátricos)	Doble ciego, controlado con placebo, 3 años seguido de 2 años de estudio abierto Tratamiento habitual + budesonida 200 µg una vez al día (n = 1.000, 5-10 años de edad), budesonida 400 µg una vez al día (n = 640, 11-17 años de edad), placebo (n = 974, 5-10 años de edad; n = 581, 11-17 años de edad)	N = 1.974, 5-10 años de edad (media: 8,4 años); N = 1.221, 11-17 años de edad Asma persistente, leve ≥ 3 meses y < 2 años antes de inclusión FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 85-85,5% (para los de 5-10 años) Sin CEI > 30 días	Subanálisis de 5-10 años: Días sin síntomas/año: budesonida: 964 (p < 0,001); placebo: 948 Pacientes que requirieron intervención con otros CEI: budesonida: 13,6% (p < 0,01); placebo: 24,8%; con CEO: budesonida: 1,1%; placebo: 2,5%; con agonista beta <sub>2</sub> de acción corta: budesonida: 60,9%; placebo: 65,9%	FEV <sub>1</sub> % valor predecible (a los 1/3 años): 5-10 años: budesonida: 4,35/3,77; placebo: 2,12/2,48; 11-17 años de edad: budesonida: 4,44/3,97; placebo: 2,91/3,54 Subanálisis de 5-10 años: Hospitalizaciones: budesonida: 34; placebo 53 Visitas servicio de urgencias: budesonida: 18; placebo: 29 Cociente de riesgo para el riesgo de AGRA: 0,60 (p = 0,012); reducción del riesgo = 40% EA: Diferencia en el ritmo de crecimiento/año comparado con placebo: budesonida 200 µg (5-10 años de edad): -0,43 cm (p < 0,0001); budesonida 400 µg (11-17 años de edad): -0,40 cm (p = 0,003)
Guilbert et al <sup>18</sup> (2006)	Doble ciego, controlado con placebo, 2 años seguido de un año sin tratamiento	N = 285, 2-3 años de edad (media: 3 años)	Días libres de episodios: PF: 93,2%; placebo: 88,4% (p = 0,006)	N: 9/100 años-niño:
PEAK	PF 88 µg dos veces al día (n = 143)  Placebo (n = 142)	Con riesgo elevado de asma (API+); 66-67% visita urgencias para exacerbación asma y 10% hospitalizados año previo ≤ 4 meses de CEI; sin CEI en los meses antes tratamiento (período de reposo farmacológico)	Uso de agonista beta <sub>2</sub> : PF: 14,4 días/año; placebo: 18,0 días/año  Uso suplementario de PF: PF: 8,3 días/año (p < 0,001); placebo: 17,6 días/año Uso de montelukast: PF: 11,4 días/año (p < 0,001); placebo: 24,2 días/año	Exacerbaciones que requirieron CEO: PF: 57,4 (p < 0,001); placebo: 89,4  Hospitalizaciones: PF: 1,05; placebo: 1,76  EA: Aumento de la estatura durante 2 años: PF: 12,6 cm (p < 0,001); placebo: 13,7 cm

AGRA: acontecimiento grave relacionado con asma; API: Asthma Predictive Index; CEI: corticosteroide inhalado; CEO: corticosteroide oral; DPB: dipropionato de beclometasona; EA: efecto adverso; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HFA: hidrofluoroalcano; IPS: inhalador de polvo seco; NS: no significativo; PEAK: Prevention of Early Asthma in Kids; PF: propionato de fluticasona; SBI: suspensión de budesonida para inhalación. El valor de FEV<sub>1</sub> es el obtenido antes del broncodilatador; todos los resultados se documentan como "cambio a partir del período basal" a menos que se indique lo contrario; la significación indicada corresponde a la comparación con placebo a menos que se indique lo contrario.

et al<sup>34</sup> (1999) y Peden et al<sup>41</sup> (1998), se permitió que los niños usaran su medicación antiasmática habitual durante el período de reposo farmacológico; en estos estudios el 31% y 45% de los niños usaron CEI hasta la asignación aleatoria a SBI y PF, respectivamente. Shapiro et al<sup>43</sup> (2001) evaluaron específicamente la capacidad de la budesonida administrada una vez al día para mantener el control del asma en niños que previamente habían recibido CEI; todos los niños usaron el CEI de mantenimiento hasta la asignación aleatoria, y el 87% lo usaron dos veces al día. En la mayor parte de los estudios, todas las medicaciones antiasmáticas administradas para el control de la enfermedad se suspendieron antes de la asignación aleatoria. No obstante, Chen et al<sup>33</sup> (2006) publicaron un subanálisis de los datos de los niños de 5-10 años de edad incluidos en el Steroid Treatment as Regular Therapy (START), un estudio de 3 años de duración en el que la budesonida se añadió al tratamiento habitual de pacientes en los que se había establecido el diagnóstico de asma leve y que habían usado CEI con regularidad<sup>32,33</sup>. Se monitorizaron los efectos de los fármacos adyuvantes pero no los cambios de la medicación habitual<sup>32,33</sup>.

Además de asociarse con un menor número de síntomas, la administración de CEI se asoció con una disminución significativa del uso del agonista beta<sub>2</sub> de acción corta, administrado a diario y/o a demanda<sup>29,34,36-43</sup>. En lactantes tratados con SBI comparado con placebo, De Blic et al<sup>35</sup> (1996) observaron que la duración del tratamiento con albuterol nebulizado fue ligeramente más breve pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Aunque no se mencionó el uso de un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta según las necesidades, los niños pequeños tratados con PF durante 2 años requirieron menos medicación adyuvante para controlar el asma (montelukast [p < 0,001] o PF [p < 0,001]) que los tratados con placebo<sup>18</sup>. En el ensayo START se observó una tendencia similar en niños más mayores tratados con budesonida durante 3 años; una vez más, no se mencionó el uso específico de un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta según las necesidades<sup>33</sup>.

Es difícil hacer comparaciones entre estudios con respecto al grado de mejora de los síntomas debido a las diferencias en las poblaciones y diseño de los estudios. Es posible que, para pacientes que usaron CEI durante

TABLA 8. Efecto de los CEI sobre el deterioro y el riesgo en niños con asma evaluados en estudios doble ciego, controlados con un fármaco de comparación

Estudio	Diseño del estudio y tratamiento	Niños	Deterioro	Riesgo
Duración del estudio < 1 año Ostrom et al <sup>45</sup> (2005)	Doble ciego, con doble simulación, 12 semanas	N = 342, 6-12 años de edad (media: 9,1-9,6 años)	Puntuación diurna de asma: PF: -0,81; montelukast: -0,75	FEV <sub>1</sub> (cambio): PF: 10,62% (p = 0,002); montelukast: 4,60%
	Montelukast 5 mg una vez al día (n = 170)	Antes del estudio sólo se utilizó un agonista beta <sub>2</sub> de acción corta	Puntuación nocturna de asma: PF: -0,4 (p < 0,001); montelukast: -0,19	% de pacientes con mejora ≥ 10% del FEV <sub>1</sub> :
	PF IPS 50 µg dos veces al día (n = 172)	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 75,4-76,4	Pulsaciones de albuterol/día: PF: -1,43 (p = 0,018); montelukast: -1,23	FEV <sub>1</sub> basal % valor predecible > 75%: PF: 35 (p < 0,031); montelukast: 18
Sorkness et al <sup>31</sup> (2007)	Doble ciego, con doble simulación, 48 semanas	N = 285, 6-14 años de edad (media: 9,6-10,3 años)	Uso nocturno de albuterol: PF: -0,39 (p < 0,001); montelukast: -0,21	FEV <sub>1</sub> basal % valor predecible 65-75: PF: 65 (p = 0,007); montelukast: 42
	PACT PF 100 µg dos veces al día (n = 96)	Asma leve o moderada; sin medicación de control ≥ 2 semanas antes asignación aleatoria	Días libres de síntomas: PF: 37,7%; montelukast: 31,3%	Pacientes retirados del estudio debido a exacerbación del asma: PF: 5,2%; montelukast: 8,2%
	PF/salmeterol 100/50 µg mañana + salmeterol 50 µg noche (n = 94)	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 96,8-97,8	Días sin medicación de rescate: PF: 45,1% (p = 0,002); montelukast: 35%	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: PF: 6,32 (p < 0,001); PF/salmeterol: 3,62 (p = 0,01); montelukast: -0,58
Szeffler et al <sup>46</sup> (2005); Zeiger et al <sup>47</sup> (2006)	Montelukast 5 mg noche (n = 95)	N = 144, 6-17 años de edad	Días de control del asma: PF: 64,2% (p = 0,004); PF/salmeterol: 59,6%; montelukast: 52,5%	El tiempo hasta el primer ciclo de rescate con prednisona favoreció a PF frente a montelukast (p = 0,002)
	Doble enmascarado, cruzado, 16 semanas (períodos de tratamiento de 2-8 semanas)	Asma leve o moderada, uso de agonista beta <sub>2</sub> de acción corta según las necesidades sólo antes del estudio	Días libres de episodios: PF: 26,4% (p = 0,04); PF/salmeterol: 26,8% (p = 0,032); montelukast: 17,8%	EA
	PF 100 µg dos veces al día	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 88-99	Días de control asma/semana: PF: 5 (p < 0,001); montelukast: 4,3	Aumento de estatura: NS
Duración del estudio ≥ un año CAMP <sup>29</sup> (2000)	Montelukast 5-10 mg noche	Asma leve o moderada, síntomas o uso de agonista beta <sub>2</sub> de acción corta ≥ 2 veces por semana	Pulsaciones de albuterol/semana: PF: 3,1 (p = 0,031); montelukast: 4,4	Cambio de FEV <sub>1</sub> % (absoluto): PF: 6,8 (p < 0,001); montelukast: 1,9
	Doble ciego, controlado con placebo, 4-6 años	N = 1.041, 5-12 años de edad (media: 8,9 años)	Días de control asma/semana: PF: 5 (p < 0,001); montelukast: 4,3	N.º de pacientes con exacerbaciones que requirieron CEO (fracasos del tratamiento): PF: 2; montelukast: 10 (p = 0,19)
	Budesonida 200 µg una vez al día (n = 311)	Asma leve o moderada: síntomas o uso de agonista beta <sub>2</sub> de acción corta ≥ 2 veces por semana	Días libres de episodios/mes: budesonida: 11,3 (p = 0,01); nedocromilo: 9,3; placebo: 9,3	N.º/100 años-persona
Nedocromilo sódico 8 mg dos veces al día (n = 312)	Placebo para budesonida/nedocromilo (n = 208/210)	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 93,4-94,2	Despertares nocturnos al mes: NS	Tanda de prednisona: budesonida: 70 (p < 0,001); nedocromilo: 102 (p = 0,01); placebo: 122
	~38% usó CEI en los 6 meses previos al estudio e interrumpió el tratamiento > 28 días antes de asignación aleatoria excepto agonista beta <sub>2</sub> de acción corta según necesidades	~38% usó CEI en los 6 meses previos al estudio e interrumpió el tratamiento > 28 días antes de asignación aleatoria excepto agonista beta <sub>2</sub> de acción corta según necesidades	Pulsaciones de albuterol por semana: -7,4 (p < 0,001); nedocromilo: -6,7; placebo: -5,3	Visitas al servicio de urgencias: budesonida: 12 (p < 0,001); nedocromilo: 16 (p = 0,02); placebo: 22
				Hospitalizaciones: budesonida: 2,5 (p = 0,04); nedocromilo: 4,3; placebo: 4,4
				EA: Incremento estatura: budesonida: 22,7 cm (p = 0,005); nedocromilo: 23,7; placebo: 23,8 cm

(Continúa)

TABLA 8. Efecto de los CEI sobre el deterioro y el riesgo en niños con asma evaluados en estudios doble ciego, controlados con un fármaco de comparación (Cont.)

Estudio	Diseño del estudio y tratamiento	Niños	Deterioro	Riesgo
García et al <sup>30</sup> (2005)	Doble ciego, con doble simulación, 12 meses	N = 994, 6-14 años de edad (mediana: 9 años)	Días libres de medicación de rescate: PF: 25,2%; montelukast: 22,4%	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: PF: 2,7 (p = 0,004), montelukast: 0,6
MOSAIC	Montelukast 5 mg una vez al día (n = 495)	Asma persistente, leve	Días de uso de agonista beta <sub>2</sub> de acción corta: PF: -25,4% (p = 0,003); montelukast: -22,7%	FEV <sub>1</sub> (l): PF: 0,30; montelukast: 0,27
	PF IPS 100 µg dos veces al día (n = 499)	FEV <sub>1</sub> % valor predecible: 86,8		Pacientes que usaron CEO: PF: 10,5% (p = 0,001); montelukast: 17,8%
		Medicación para control del asma interrumpida durante período de reposo farmacológico de 4 semanas		EA: Ritmo de crecimiento (cm/año): PF: 5,81 (p = 0,018); montelukast: 6,18

CEI: corticosteroide inhalado; CEO: corticosteroide oral; EA: efecto adverso; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IPS: inhalador de polvo seco; MOSAIC: Montelukast Study of Asthma in Children; NS: no significativo; PACT: Pediatric Asthma Controller Trial; PF: propionato de fluticasona. El valor de FEV<sub>1</sub> es prebroncodilatador; todos los resultados se documentan como "cambio a partir del período basal" a menos que se indique lo contrario; la significación indicada corresponde a la comparación con placebo a menos que se indique lo contrario.

todo el período de reposo farmacológico, cualquier diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos fuera consecuencia del deterioro del control del asma en el grupo placebo más que de aumentos sustanciales del control con el CEI. No obstante, no se efectuaron subanálisis, por lo que esto sólo es una especulación.

#### Esfera del riesgo

De los 10 estudios de 12 semanas de duración, ocho describían resultados de las pruebas de función pulmonar<sup>34,36,38-43</sup>. En todos los casos, en niños tratados con CEI se observó un aumento significativo de FEV<sub>1</sub>, comparado con los tratados con placebo con independencia del uso de CEI antes de la asignación aleatoria.

En dos de los estudios a largo plazo (CAMP y START) se incluyeron niños capaces de efectuar una espirometría. En ambos, el uso de CEI se asoció con ligeras mejoras del FEV<sub>1</sub> en el primer año que gradualmente disminuyó en el curso del período de tratamiento, de modo que, al término del ensayo, no fueron evidentes diferencias significativas entre tratamientos<sup>29,32,33</sup>.

En cinco estudios se evaluaban las exacerbaciones o una agravación del asma que requirió una tanda breve de CEO<sup>18,29,35,40,42</sup>. Los niños tratados con CEI requirieron un número significativamente menor de tandas de tratamiento con independencia de que tuvieran  $\geq 0$  o  $< 5$  años de edad<sup>18,29,35</sup>. Aunque no se hacía mención de la significación estadística, en dos estudios se documentaron más tandas de CEO para la "agravación del asma" en niños en edad escolar tratados con placebo o la estrategia habitual comparado con budesonida<sup>33,42</sup>. Comparado con el tratamiento con placebo, un mayor número de lactantes y niños en edad preescolar ( $< 48$  meses de edad) se encontraron libres de exacerbaciones mientras recibieron tratamiento con PF<sup>37</sup> (p = 0,033).

Nayak et al<sup>40</sup> (2002) describieron una tendencia hacia una prolongación del "tiempo hasta la primera exacerbación" con un inicio más tardío de ésta con DPB en aerosol de hidrofuroalcano, pero sin que la tendencia alcanzase significación estadística. En el ensayo START,

la adición de budesonida una vez al día al tratamiento habitual se asoció con una prolongación significativa del tiempo hasta el primer acontecimiento grave relacionado con el asma (AGRA) en niños de 5-10 años de edad<sup>33</sup>. El riesgo de un AGRA disminuyó en un 40% con la adición de budesonida al tratamiento habitual<sup>33</sup> (cociente de riesgo: 0,60; p = 0,012).

Durante los 4-6 años del estudio CAMP en los niños tratados con budesonida se produjo un número significativamente menor de hospitalizaciones y visitas de asistencia urgente que en los tratados con placebo<sup>29</sup>. Durante los 2 años de tratamiento con PF también se describió un menor número de hospitalizaciones, aunque sin que esto alcanzase significación estadística<sup>18</sup>. En el ensayo START, la adición de budesonida al tratamiento habitual se asoció con una reducción del 50% de las hospitalizaciones y una disminución del 34% de las visitas a servicios de urgencias durante 3 años; las cifras estuvieron próximas a la significación estadística<sup>33,44</sup>. Son difíciles las comparaciones adicionales debido a las diferencias tanto en el diseño como en las poblaciones de estudio.

Todos los CEI usados en estos estudios fueron bien tolerados y no se produjeron EA graves relacionados con ninguno de los fármacos usados. En siete estudios se evaluó la función del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal<sup>14,36,38-41,43</sup>. No se observaron cambios específicos de los CEI excepto una ligera disminución de la concentración de cortisol en orina descrita en algunos niños tratados con PF que previamente habían usado CEI<sup>38</sup>.

En dos estudios de 12 semanas de duración no se describían cambios del crecimiento con los CEI<sup>34,35</sup>. Sin embargo, en los tres estudios a largo plazo se describían ligeras disminuciones del crecimiento con los CEI<sup>18,29,32</sup>. En el ensayo START, comparado con el tratamiento habitual solo, en niños tratados con budesonida se demostró una reducción del crecimiento de 0,43 cm/año (p < 0,001), con independencia de la dosis de 400 o 200 µg/día<sup>32</sup>. En el estudio CAMP, el aumento medio de la estatura también fue menor (en 1,1 cm) con budesonida<sup>29</sup>. En el estudio a largo plazo sobre PF se demostró una ligera pero significativa diferencia en los percentiles de

estatura después de 2 años<sup>18</sup> (PF: 51,5%; placebo: 56,4% [p < 0,001]). Cuando se evaluó, estos cambios del ritmo de crecimiento fueron predominantes durante el primer año de tratamiento, y en todos los grupos se obtuvieron ritmos de crecimiento similares al término de los períodos de tratamiento<sup>18,29</sup>. No se evaluó el “crecimiento acelerado”. En estos estudios no se observaron otros efectos sistémicos.

### Comparaciones controladas con fármacos antiinflamatorios no esteroideos

En la tabla 8 se describen cinco estudios controlados con placebo sobre comparación de un CEI con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo<sup>29-31,45-47</sup>. Estos estudios incluyeron a 2.806 niños: 1.222 se expusieron a un CEI (budesonida, en dosis de 200 µg dos veces al día [n = 311]; PF, en dosis de 50-100 µg dos veces al día [n = 908]) y 1.216 recibieron fármacos no esteroideos como comparador (NED, 8 mg dos veces al día [n = 312]; montelukast, 5-10 mg una vez al día [n = 904]). En el estudio CAMP se incluyeron los correspondientes placebos para budesonida y NED<sup>29</sup> (n = 418). Además, uno de los ensayos que comparaba el PF y el montelukast incluyó un tercer grupo de niños tratados con la combinación de PF y salmeterol, en dosis de 100 µg/50 µg por la mañana, y salmeterol solo, en dosis de 50 µg por la noche<sup>31</sup>.

Cada ensayo tuvo un diseño exclusivo, por lo que las comparaciones son difíciles. La duración del tratamiento varió desde 12 semanas a 6 años. La medicación inhalada se administró dos veces al día; el montelukast (en comprimidos recubiertos o granulado) se administró una vez al día, en general, por la noche. En el momento de la asignación aleatoria, todos los niños usaban exclusivamente un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta.

En conjunto, el tratamiento con CEI mejoró las variables de deterioro y riesgo hasta un mayor grado que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

#### *Esfera de deterioro*

El deterioro se evaluó por las puntuaciones de síntomas, días sin episodios (o días de control del asma) y uso de medicación de rescate. Comparado con montelukast, en pacientes tratados con PF se identificaron un mayor número de días de control del asma, de días sin episodios, y días sin medicación de rescate<sup>30,31,45,46</sup>. Ostrom et al<sup>45</sup> (2005) también documentaron reducciones significativas de los síntomas nocturnos de asma (p < 0,001) y de uso de albuterol de rescate (p = 0,018) con PF comparado con montelukast.

En el estudio CAMP, tanto el nedocromilo sódico como la budesonida mejoraron los síntomas de asma, aumentaron el número de días sin episodios y de días sin usar albuterol comparado con tratamiento con placebo<sup>29</sup>. Las diferencias entre los tratamientos activos no alcanzaron significación estadística, pero las mejoras clínicas se consideraron mayores con budesonida; sólo ésta alcanzó significación estadística comparada con placebo<sup>29</sup>.

#### *Esfera de riesgo*

Los cinco estudios incluyeron la determinación de FEV<sub>1</sub>, y en todos, excepto en el estudio CAMP, fueron

evidentes aumentos significativos con los CEI comparado con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos<sup>29-31,45-47</sup>.

Las mejoras en las exacerbaciones del asma favorecieron a PF sobre montelukast cuando se determinó como tiempo transcurrido hasta el primer ciclo de rescate con prednisona<sup>31</sup> (p = 0,002) o agravación del asma que requirió una tanda breve de CEO<sup>30,46</sup> (p = 0,019; p = 0,001). Comparado con placebo, tanto budesonida como el nedocromilo redujeron significativamente el número de tandas de prednisona por 100 años-persona y el número de visitas de asistencia urgente relacionadas con el asma<sup>29</sup>. Sólo budesonida disminuyó significativamente el número de hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad<sup>29</sup>.

En los estudios con un fármaco comparador todos los tratamientos fueron bien tolerados, sin diferencias significativas entre tratamientos para los EA y los EA no graves relacionados con cualquiera de los fármacos de estudio. Con los CEI comparado con los otros fármacos activos se observaron ligeras reducciones del ritmo de crecimiento en los dos estudios a largo plazo<sup>29-31</sup>. No se observaron otros efectos sistémicos.

### RESUMEN

Para el pediatra los niños con asma siguen representando un reto sustancial, en particular porque todavía no está definida claramente la relación entre el tratamiento precoz de los síntomas y el desarrollo de la enfermedad del adulto. Los CEI se recomiendan como medicación primaria de control para niños (al igual que en adultos) con la enfermedad. Su eficacia y tolerabilidad en el tratamiento pediátrico están bien documentadas, aunque los datos son más limitados que para adultos<sup>1</sup>. Cuando se administran en las dosis indicadas, son bien tolerados. No obstante, el aumento de la dosis no se acompaña de un aumento lineal de su efecto antiinflamatorio o terapéutico sino que su eficacia alcanza una meseta; por esta razón, cuando un niño se encuentra sintomático, puede ser preferible añadir otro fármaco más que aumentar la dosis media del CEI<sup>1</sup>. Está fuera del alcance del presente artículo proporcionar una discusión sobre los fármacos adyuvantes. Las pruebas revisadas en el EPR3 sugieren que la adición de un agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada (ABAP) confiere un mayor control del asma que el aumento de la dosis del CEI o la adición de un modificador de los leucotrienos<sup>1</sup>. Sin embargo, para niños de 5-11 años de edad el tratamiento no se ha estudiado con la suficiente profundidad, y para los más pequeños, no se dispone de datos<sup>1</sup>. El lector puede consultar el EPR3<sup>1</sup>, y pueden ser de utilidad otros recursos para padres de niños con asma<sup>48</sup>.

Las directrices del National Asthma Education and Prevention Program continúan sirviendo de base para las recomendaciones de tratamiento; en el último informe se describe un nuevo paradigma dirigido al control del asma a través de las esferas de deterioro y riesgo<sup>1</sup>. En esta revisión sistemática se refuerzan las pruebas previas (descritas en el EPR3 y en las guías de práctica clínica) que respaldan la tolerabilidad y eficacia de los CEI para tratar a niños con asma. Además, los datos proporcionan nuevas pruebas que relacionan su administración con una mejora del control de la enfermedad según lo definido en la actualidad por el EPR3 de acuerdo con las esfe-

ras de riesgo y deterioro. Los datos procedentes de los estudios controlados con placebo confirman que el tratamiento con CEI mejora ambas esferas en niños<sup>18,29-43,45-47</sup> (0-17 años de edad).

1. Comparado con placebo, el tratamiento con CEI se asoció con reducciones en la esfera de deterioro, descritas como puntuaciones de síntomas, episodios de síntomas específicos, días sin episodios (o días de control del asma), días sin medicación de rescate y/o uso de medicación de rescate.

2. Comparado con placebo, el tratamiento con CEI se asoció con reducciones en la esfera de riesgo evidentes como un aumento del FEV<sub>1</sub> (en niños capaces de efectuar una espirometría), un menor número de tandas de CEO, disminución de las tasas de exacerbaciones y/o disminución del uso de servicios de asistencia urgente.

3. En general, las reducciones en las esferas de deterioro y riesgo observadas con los CEI fueron mayores que las observadas con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos usados como comparadores.

4. Los CEI fueron bien tolerados en todos los estudios.

5. En diversos estudios a largo plazo (> un año) fueron evidentes ligeras disminuciones del ritmo de crecimiento comparado con placebo y/o la medicación antiinflamatoria no esteroidea<sup>18,29-32</sup>. Estos cambios disminuyeron con el tiempo y no está claro su significado clínico. Otros datos sugieren que los niños asmáticos tratados con CEI alcanzan su estatura normal del adulto a pesar de la reducción inicial del ritmo de crecimiento<sup>29,49</sup>.

Las comparaciones en mayor profundidad son difíciles debido a las diferencias en los protocolos de los estudios.

Están justificados estudios adicionales que usen indicadores apropiados para evaluar el deterioro y el riesgo. Para el primero, como indicadores, se recomiendan el uso de medicación de rescate, las puntuaciones de síntomas diurnos y nocturnos y días sin asma/episodios. Para el riesgo, en niños capaces de efectuar una espirometría debe documentarse el FEV<sub>1</sub>; como indicadores, también se sugieren las exacerbaciones que requieren CEO y el uso de asistencia urgente. También es preciso prestar atención a estandarizar variables que puedan usarse para comparar los criterios de valoración entre estudios.

La mayor parte de los datos pediátricos corresponden a niños ≤ 12 años de edad; sólo en cinco de los 18 estudios se incluían adolescentes<sup>30,31,38,43,46</sup> (13-18 años de edad). Cuando se evalúa a niños con asma, los datos de esta población se pierden, porque se agrupan con los de adultos (p. ej., estudios en pacientes ≥ 12 años de edad) o no se incluyen (estudios de niños en edad escolar ≤ 12 años de edad). Se requiere un mayor número de estudios para evaluar si el diagnóstico y el inicio precoces del tratamiento afectan al curso de esta enfermedad en la adolescencia. También se requiere mayor información para evaluar cómo el tratamiento puede satisfacer mejor las necesidades de pacientes de este segmento de edad.

La evidencia presentada en esta obtención y revisión sistemática de los estudios publicados no se ha clasificado en categorías porque representa la investigación de un autor individual y no la de un comité. No obstante, los estudios elegidos se separaron de acuerdo con el diseño: estudios doble ciego, controlados con placebo, y ensayos aleatorizados, controlados de comparación. No

se incluyeron ensayos no aleatorizados o estudios observacionales. Por esta razón, todos los datos obtenidos en la presente revisión se clasificarían en una categoría de evidencia A y B, de acuerdo con las definiciones descritas en el EPR3<sup>1</sup>.

El asma es una enfermedad compleja y heterogénea. Numerosos factores afectan al deterioro y riesgo e influyen en la elección del tratamiento. Aunque no se abordan en el presente artículo, tienen una influencia sustancial la adhesión al tratamiento, el control medioambiental, los procesos comórbidos, las diferencias en los dispositivos de distribución y la penetración de la medicación en las vías respiratorias de pequeño calibre. El lector puede consultar el EPR3 para obtener información adicional<sup>1</sup>.

En resumen, los datos disponibles indican que los CEI mejoran el control del asma en niños a través de una reducción tanto del riesgo como del deterioro asociados a la enfermedad y respaldan las recomendaciones actuales de tratamiento.

## AGRADECIMIENTOS

La presente revisión se financió en parte con una beca educativa sin limitaciones de Teva Pharmaceuticals.

Deseo expresar mi profunda gratitud a Judith Farrar, PhD, por su ayuda experta en la investigación y técnica; sin su ayuda editorial, esta publicación no habría sido posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2007 [consultado 30/10/2007]. Disponible en: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma)
2. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Summary health statistics for US children: National Health Interview Survey; 2005 [consultado 25/10/2007]. Disponible en: [www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_10/sr10\\_231.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_231.pdf)
3. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Asthma prevalence, health care use and mortality: United States, 2003-05 [consultado 25/10/2007]. Disponible en: [www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/asthma03-05/asthma03-05.htm](http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/asthma03-05/asthma03-05.htm)
4. Djukanović R, Wilson JW, Britten KM, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(3):669-74.
5. Leung TF, Wong GWK, Ko FWS, et al. Analysis of growth factors and inflammatory cytokines in exhaled breath condensate from asthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;137(1):66-72.
6. Jarjour NN, Wilson SJ, Koenig Sm, et al. Control of airway inflammation maintained at a lower steroid dose with 100/50 microg of fluticasone propionate/salmeterol. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):44-52.
7. Hauber H, Taha R, Bergeron C, Migounov V, Hamid Q, Olivenstein R. Effects of hydrofluoroalkane and dry powder-formulated corticosteroids on sputum inflammatory markers in asthmatic patients. *Can Respir J.* 2006;13(2):73-8.
8. Bousquet J, Ben Joseph R, Messonnier M, Alemao E, Gould AL. A meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma. *Clin Ther.* 2002;24(1):1-20.
9. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ.* 2001;323(7307):253-6.
10. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):410-8.

11. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child.* 2004;89(10):902-7.
12. Aalbers R, Backer V, Kava TT, et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(2):225-40.
13. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1519-28.
14. 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. On behalf of the Italian Study Group. *Chest.* 2000;117(2):440-6.
15. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9405):271-5.
16. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9347):1715-21.
17. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005;352(21):2163-73.
18. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(19):1985-97.
19. Taussig 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(4):661-75.
20. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 pt 1):1403-6.
21. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(6):1282-7.
22. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):604-10.
23. Fabbri L, Burge PS, Croonenborgh L, et al. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. International Study Group. *Thorax.* 1993;48(8):817-23.
24. Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(6 pt 1):1739-48.
25. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 micrograms/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in mild and moderate asthma. *Arch Dis Child.* 1993;69(2):206-11.
26. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duijverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(3):547-54.
27. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J.* 1997;10(7):1507-12.
28. Turktas I, Ozkaya O, Ilknur B, Bideci A, Cinaz P. Safety of inhaled corticosteroid therapy in young children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(6):649-54.
29. Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343(15):1054-63.
30. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study [revisión en *Pediatrics.* 2005;116(4):1058]. *Pediatrics.* 2005;116(2):360-70.
31. Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, 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(1):64-72.
32. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003;361(9363):1071-6.
33. Chen YZ, Busse WW, Pedersen S, Tan W, Lamm CJ, O'Byrne PM. Early intervention of recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 yrs: the Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma (START) trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(suppl 17):7-13.
34. 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 or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics.* 1999;103(2):414-21.
35. De Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnei AB, Jaubert F, Scheinmann P, Gosset P. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(1):14-20.
36. 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(3):231-9.
37. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(4):540-6.
38. Hoekstra MO, Grol M, Bauman K, et al. Fluticasone propionate in children with moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 pt 1):1039-44.
39. LaForce CF, Pearlman DS, Ruff ME, et al. Efficacy and safety of dry powder fluticasone propionate in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(5):407-15.
40. Nayak A, Lanier R, Weinstein S, Stanpone P, Welch M. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol in childhood asthma: a 12-week, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Chest.* 2002;122(6):1956-65.
41. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(1):32-8.
42. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(5):789-96.
43. Shapiro GG, Mendelson LM, Pearlman DS. Once-daily budesonide inhalation powder (Pulmicort Turbuhaler) maintains pulmonary function and symptoms of asthmatic children previously receiving inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(6):633-40.
44. Weiss K, Buxton M, Andersson FL, Lamm CJ, Liljas B, Sullivan SD. Cost-effectiveness of early intervention with once-daily budesonide in children with mild persistent asthma: results from the START study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(suppl 17):21-7.
45. Ostrom NK, Decotis BA, Lincourt WR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr.* 2005;147(2):213-20.
46. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2):233-42.
47. Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):45-52.
48. Rachelefsky G. *Free Your Child From Asthma.* Nueva York, NY: McGraw-Hill; 2006.
49. 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(15):1064-9.