

# Terapia de mantenimiento en el asma infantil: ¿es posible alcanzar el control total?

Dr. José A. Castro-Rodríguez PhD

*Pediatra Broncopulmonar*

*Escuela de Medicina*

*Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Según las guías internacionales más usadas<sup>1-3</sup>, los niños con asma persistente deben iniciar el tratamiento de mantenimiento con "drogas controladores" (Paso 2), donde los corticoides inhalados son la primera elección y los antileukotrienos (Ej. montelukast) son la alternativa para aquellos pacientes que no puedan usar los primeros. Un reciente metanálisis<sup>4</sup>, confirmó que los escolares/adolescentes (n = 3.757) que recibieron corticoides inhalados mostraron una significativa disminución de exacerbaciones severas que requirieron el uso de corticoides orales comparados con aquellos niños que usaron montelukast (número necesario de tratar [NNT]=24); así como también aquellos sujetos con corticoides inhalados tuvieron una significativa mejoría en función pulmonar (variación final del VEF<sub>1</sub> y PEF matutino) y en otros parámetros clínicos (menos uso de salbutamol de rescate, mejoría del puntaje clínico, más días libres de síntomas y menos retiros del estudio por exacerbaciones severas) que aquellos que usaron montelukast<sup>4</sup>.

Más aún, un estudio randomizado<sup>5</sup> demostró que cuando los niños usaban fluticasona (100 µg dos veces al día) tenían mejores resultados clínicos y de función pulmonar que aquellos que usaron montelukast (5 ó 10 mg/d). Sin embargo, casi un 50% de los niños permanecían con su asma no controlada y 39% tenía al menos una exacerbación severa al año que requirieron usar cursos de corticoides orales<sup>5</sup>.

Cuando un paciente asmático no puede controlar su asma con dosis leves-moderadas de corticoides inhaladas (dosis diarias de hasta 500 µg beclometasona, 400 µg budesonide o 250 µg fluticasona) las guías internacionales<sup>1-3</sup> señalan tres estrategias posibles: Agregar un beta 2 de acción prolongada (LABA), agregar un antileukotrieno o aumentar la dosis del corticoide inhalado (Paso 3).

Hace más de 6 años, el estudio multicéntrico "GOAL" realizado en casi 3.400 adolescentes y adultos asmáticos reportó que en el subgrupo de sujetos que no controlaban su enfermedad con una dosis promedio de beclometasona de 500 µg/día ó equivalente, la terapia combinada de LABA (salmeterol) asociada a un corticoide inhalado (fluticasona) fue significativamente superior para controlar el asma, hacerlo en

forma más rápida y con un ahorro de corticoides inhalados que aquellos sujetos que usaron monoterapia de corticoides (fluticasona). El porcentaje de pacientes que alcanzó un buen control del asma ( $\leq 2$  días con síntomas leves, uso de salbutamol en  $\leq 2$  días y  $\leq$  de 4 ocasiones/semana y/o función pulmonar normal mas ausencia de despertares nocturnos, de exacerbaciones, de visitas a urgencia y sin efectos indeseables de los fármacos) fue de 75% con terapia combinada vs 60% con monoterapia de corticoides; y aquellos que alcanzaron el control total (o remisión clínica) fue de 44% y 28%, respectivamente<sup>6</sup>.

La explicación de esta superioridad de la terapia combinada (corticoide inhalado + LABA) es la sinergia que sucede al administrar estos dos compuestos en un sólo dispositivo inhalado (donde el corticoide inhalado además de ejercer su acción antiinflamatoria al unirse a los receptores citoplasmáticos de corticoides, incrementa la expresión de los beta 2 receptores al aumentar la transcripción genética; y por otra parte, los LABA además de ejercer su acción broncodilatadora incrementan la traslocación nuclear de los receptores de los glucocorticoides)<sup>7</sup>. Además el hecho de asociar un corticoide inhalado y LABA en un sólo dispositivo mejora la adherencia, simplifica el tratamiento y se evita que el LABA pueda administrarse como monoterapia<sup>8</sup>. Esto último es importante porque hoy se sabe, en base a los casi cerca de 15 meta-análisis publicados sobre seguridad de los LABAs, que los riesgos de sufrir efectos adversos severos (intubaciones y muertes por asma) fueron asociados sólo cuando el LABA se administró como monoterapia y por el contrario cuando el LABA se asoció al corticoide inhalado, no hubieron mayor riesgo de eventos adversos versus la monoterapia de corticoides inhalados, sino todo lo contrario se redujeron las exacerbaciones severas y admisiones por asma.<sup>8</sup> Esto ha sido también enfatizado por la agencia FDA en su informe final sobre seguridad del uso de los LABAs en el asma<sup>9,10</sup>.

Una revisión sistemática<sup>11</sup> reportó que, a diferencia de los adultos, en escolares/adolescentes asmáticos persistentes el hecho de agregar LABA a los corticoides inhalados no redujo significativamente el riesgo de crisis severas de asma comparado con el hecho de duplicar la dosis de corticoides inhalados. Sin embargo, en dicho meta-análisis muchos de los pacientes pediátricos se extrajeron de estudios realizados en población mixta de adultos y niños. Además, un reciente estudio randomizado cruzado<sup>12</sup> (que es el mejor diseño para evaluar que tratamiento funciona mejor en el mismo sujeto)

Correspondencia: José A. Castro-Rodríguez, Pediatric pulmonologist, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile. E-mail: jacastro17@hotmail.com

realizado para demostrar cuál de las tres estrategias (Ej. agregar LABA, agregar montelukast o aumentar el corticoide inhalado) es superior en niños asmáticos que no estaban bien controlados con dosis moderadas de corticoides inhalados (fluticasona 200 ug/día) concluyó que si bien el 98% de los niños mejoraron su condición asmática con alguna estrategia, la mejor fue agregar un LABA. En estos pacientes al agregarles salmeterol (50ug/dos veces/día) tuvieron significativamente un mejor control de su asma (definido por menos uso prednisona en las exacerbaciones severas, más días de asma controlada y mejor VEF) que cuando al mismo paciente se le agregó montelukast ó cuando se le duplicó la dosis del corticoide inhalado.

Finalmente, una revisión sistemática (n = 1.641 niños/adolescentes) que comparó terapia combinada de LABA (salmeterol o fenoterol) + corticoides inhalados vs dosis más altas de corticoides inhalados, demostró que aquellos que recibían LABA + corticoides inhalados tuvieron un significado menor riesgo de sufrir crisis asmáticas severas que requieran corticoides sistémicos que aquel grupo de pacientes que recibió dosis superiores al doble de corticoides inhalados (OR = 0,48; 95% CI: 0,28-0,82, p = 0,007; NNT = 9). Esto fue más significativo en niños cuyo rango de edad fue de 4 a 11 años. Además, los niños/adolescentes tratados con terapia combinada tuvieron significativamente mejor función pulmonar (PEF matutino y vespertino), menos uso de salbutamol de rescate y mayor crecimiento a corto plazo (talla medida por estadiómetro) que aquellos con dosis más altas de corticoides inhalados. No hubo diferencias en efectos adversos entre ambos grupos (datos no publicados por el autor).

Es importante recordar que la función pulmonar se deteriora por cada crisis severa de asma que el paciente padezca, función pulmonar que como sabemos no se recuperará después<sup>13</sup>. Por eso las últimas versiones de las guías internacionales<sup>1,2</sup> distinguen dos dimensiones en la evaluación del control del asma: deterioro (que incluye la frecuencia de síntomas asmáticos, despertares nocturnos, uso de salbutamol de rescate y nivel de la función pulmonar) y riesgo (cuyo componente más importante es el riesgo de tener exacerbación asmáticas).

Sólo hace algunas semanas atrás se publicó un post-hoc análisis<sup>14</sup> realizado en más de 500 niños latinoamericanos (6-14 años) con asma moderada, que demostró que la proporción de pacientes que alcanza el buen control (según definición del estudio GOAL) fue significativamente mayor con la terapia combinada de fluticasona/salmeterol (100/50 ug, polvo, dos veces/día) que con el uso de montelukast (5mg una vez al día) (59% vs 36%, respectivamente, p < 0,001). Lo que demuestra que el buen control del asma también es posible de alcanzar en más de la mitad de los escolares/adolescentes usando la terapia combinada de corticoide inhalado+ LABA.

## REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2010. Available on <http://www.ginasthma.com>. Accessed August 3, 2011.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2007. Available on <http://www.nhlbi.nih.gov>. Accessed August 3, 2011.
3. Management of asthma. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Thorax 2008; 63: 1-121.
4. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child 2010; 95: 365-70.
5. Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. 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.
6. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836-44.
7. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. Eur Respir J 2002; 19: 182-91.
8. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Safety of long-acting beta agonists for the treatment of asthma: clearing the air. Thorax 2011 Apr 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21515554.
9. FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm#\\_Ref252304350](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm#_Ref252304350) (accessed 12 October, 2010).
10. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. N Engl J Med 2010; 362: 1169-71.
11. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010; (4): CD005533.
12. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness SA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med 2010; 362: 975-85.
13. Covar RA, Cool C, Szeffler SJ. Progression of asthma in childhood. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 700-7.
14. Pedersen S, Maspero J, Gul N, Sharma R. Components of Asthma control and treatment response of individual control criteria in children: Analysis of the PEACE study. Pediatr Pulmonol 2011 Jul 12. doi: 10.1002/ppul.21499. [Epub ahead of print].