ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA CRÓNICA EN NIÑOS

AN UPDATE ON THE MANAGEMENT OF CHRONIC ASTHMA IN CHILDREN

Dr José Luis Pérez S.

Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Hospital Base San José de Osorno

Profesor Auxiliar Instituto de Ciencias Clínicas Campo Clínico Osorno. Universidad Austral de Chile

ABSTRACT

The mainstays of chronic asthma treatment are education, trigger avoidance and medications. Educational programs have shown that improving asthma control and trigger avoidance can have beneficial effects on disease activity. Medications most commonly used for acute relief of symptoms are inhaled short-acting beta-2 adrenergic agonists and first-line medications for controlling asthma are inhaled corticosteroids. New therapies have emerged such as vilanterol / fluticasone furoate, tiotropium and sublingual immunotherapy. Current guidelines suggest stepwise approach and before modifying, to assess inhaler technique, adherence, persistent exposure to triggers, presence of comorbidities and incorrect diagnosis.

Keywords: education, trigger factor, step, medication

RESUMEN

Los pilares fundamentales del tratamiento del asma crónica son la educación, el manejo ambiental y la farmacoterapia. Programas educacionales han demostrado mejorar el control del asma y el manejo ambiental puede tener efectos beneficiosos en la actividad de la enfermedad. Los fármacos de rescate más utilizados son los agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta y los fármacos de primera línea para el control del asma son los corticoides inhalados. Nuevas terapias han aparecido como la asociación de vilanterol/ fluticasona furoato, tiotropio e inmunoterapia sublingual. Guías actuales proponen tratamiento escalonado y antes de modificar, evaluar técnica inhalatoria, adherencia, exposición ambiental, presencia de comorbilidades y diagnóstico diferencial.

Palabras clave: educación, factores gatillantes, escalón, tratamiento

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea asociada a la presencia de hiperreactividad bronquial y obstrucción variable del flujo aéreo. Se presenta con episodios recurrentes de sibilancias, tos, dificultad respiratoria y opresión torácica (1). Es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en la niñez y en nuestro país: datos del estudio ISAAC muestran una prevalencia de síntomas de asma en escolares de 6-7 años de 18% (2). Debido a su alta prevalencia, se hace perentoria la necesidad de mantener actualizada las pautas de tratamiento.

Los objetivos del tratamiento del asma son: 1) conseguir el control de los síntomas y mantener niveles de actividad normal y 2) minimizar el riesgo de exacerbaciones, limitación crónica del flujo aéreo y efectos adversos del tratamiento (3).

Los pilares fundamentales del tratamiento del asma crónica son la educación, el manejo ambiental y la farmacoterapia (1), ninguno menos importante que el otro.

complementado en cada consulta. Existe consenso general de los elementos básicos de educación en asma, los cuales deben incluir información esencial acerca de la naturaleza de la enfermedad, gatillantes, tipos de medicamentos, técnica inhalatoria y adherencia. La educación para el automanejo es fundamental, la que no pretende sustituir la atención médica, sino reforzar a los niños y padres para ayudar a alcanzar y mantener el control del asma (1). Un metanálisis que evaluó la efectividad de programas educacionales para el automanejo del asma incluyendo 3.076 niños entre 2 y 18 años, demostró mejoría en la función pulmonar y redujo los días de ausentismo escolar y visitas a la unidad de emergencia (4).

Se recomienda un plan de manejo escrito que incluya el régimen diario de medicamentos, instrucciones específicas para el reconocimiento precoz de exacerbaciones y manejo apropiado de pérdida de control del asma. Este plan se denomina comúnmente "plan de acción en asma" pero desafortunadamente, su puesta en marcha es escaso por parte de los médicos, padres y pacientes asmáticos (1).

EDUCACIÓN

Debe ser un proceso continuo, repetido y

Correspondencia:

Dr. José Luis Pérez

Instituto de Ciencias Clínicas Campo Clínico Osorno

Universidad Austral de Chile

Guillermo Bühler 1615 Osorno

Correo electrónico: joseluisperez@uach.cl

MANEJO AMBIENTAL

Los síntomas y exacerbaciones de asma son gatilladas por estímulos específicos e inespecíficos entre los que destacan infecciones virales, alérgenos y contaminantes ambientales. Evitar estos estímulos puede tener efectos beneficiosos en la actividad de la enfermedad.

Es bien conocida la fisiopatología del asma y la respuesta mediada por inmunoglobulina E (IgE) a alérgenos

específicos, sin embargo, no todos los alérgenos tienen igual importancia para cada paciente en particular. Debido a esto, debiera realizarse un estudio alergológico previo cualquier esfuerzo por reducir la exposición a alérgenos específicos. Los alérgenos intradomiciliarios son los más importantes y blanco de intervenciones específicas. Los extradomiciliarios son generalmente menos manejables, siendo la única intervención recomendable permanecer dentro de los hogares (1). Algunas guías (5) realizan recomendaciones específicas para reducir la exposición a alérgenos en pacientes con asma sensibilizados (Tabla 1). Por otra parte, otras guías destacan la falta de evidencia de estrategias de evitación de alérgenos en el control del asma (3).

En relación a la exposición a contaminantes ambientales, el humo de tabaco se ha relacionado con aumento de los síntomas y exacerbaciones de asma y es factor de riesgo para su persistencia (6). Un trabajo que evaluó la exposición a humo de tabaco ambiental mediante la medición de niveles de cotinina en orina (metabolito de la nicotina) en un grupo de niños asmáticos, demostró un aumento de las exacerbaciones y un deterioro en la función pulmonar (7). Un problema actual es que dado el aumento de la presión oficial para prohibir el tabaquismo en los lugares de trabajo y los lugares públicos, muchos fumadores podrían fumar más en sus hogares. Por tanto, los programas estatales para reducir el tabaquismo en los lugares públicos pueden aumentar paradójicamente el riesgo de exposición de los niños a los efectos a largo plazo del tabaco (6).

Tabla 1. Medidas para evitar alérgenos específicos

ALÉRGENO	MEDIDAS DE EVITACIÓN
Mascotas	Eliminar la mascota y limpiar especialmente alfombras y superficies tapizadas
Ácaros	Lavar ropa de cama en agua caliente cada 1-2 semanas. Usar fundas impermeables en colchones y almohadas
Cucarachas	Idem a lo anterior. Servicios profesionales de control de plagas
Hongos	Eliminar filtraciones. Quitar alfombras

FARMACOTERAPIA

A pesar del progreso de investigación en asma, los medicamentos que actualmente se utilizan corresponden a solo 2 grupos: 1) medicamentos utilizados para el alivio de los síntomas agudos (aliviadores o de rescate) y 2) medicamentos utilizados para el control del asma a largo plazo (controladores).

Medicamentos de rescate

Agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta

Son los fármacos de elección para el alivio de los síntomas agudos de asma a través de la broncodilatación

rápida en pocos minutos. El más utilizado en Chile y a nivel internacional es el salbutamol. En nuestro medio existe también una presentación de fenoterol asociado a bromuro de ipatropio.

Anticolinérgicos de acción corta

Son fármacos de segunda línea siendo el principal representante el bromuro de ipratropio. Un metanálisis demostró que, al agregar múltiples dosis de bromuro de ipratropio a agonistas beta-2 adrenérgicos en niños y adultos con exacerbaciones asmáticas moderadas a severas que consultaron en unidades de emergencia, se redujo significativamente las hospitalizaciones y mejoró la función pulmonar a la hora y a las dos horas de iniciado el tratamiento (8). Otro metanálisis realizado en niños hospitalizados por asma aguda, no demostró disminuir los días de hospitalización ni otros marcadores de respuesta a tratamiento, al agregar anticolinérgicos a los agonistas beta-2 adrenérgicos (9).

Medicamentos controladores

Corticoides inhalados

Son los fármacos de primera línea para el control del asma bronquial. Existe robusta evidencia que mejoran los síntomas y función pulmonar, disminuyen las exacerbaciones y las hospitalizaciones por asma en niños de todas las edades (10).

Son potentes antiinflamatorios y su mecanismo de acción es fundamentalmente a través de la unión a receptores intracitoplasmáticos para glucocorticoides, además de interacciones moleculares con otros receptores importantes para la expresión de genes que codifican para la síntesis de proteínas específicas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias (11). Gran parte de los niños con asma leve logra un buen control con dosis bajas de corticoides (budesonida 200 µcg/día y fluticasona propionato 100 µcg/día) y la eficacia parece alcanzar un plateau con dosis moderada para la mayoría de los pacientes (12).

Uno de los posibles efectos adversos del uso de corticoides inhalados en niños que tiene mayor impacto en los padres, constituye el retraso en la talla. Estudios clásicos que evaluaron el uso de budesonida 400 µcg al día por varios años en un gran número de niños asmáticos, demostraron disminución de la talla aproximadamente 1 cm/año durante los primeros años de tratamiento, los cuales posteriormente se recuperaron no afectando la talla final de adulto (13, 14).

De los nuevos corticoides inhalados que se han lanzado al mercado en los últimos años, destaca la ciclesonida, mometasona y fluticasona furoato.

Antagonistas de receptores de leucotrienos

El más ampliamente utilizado es el montelukast. Son efectivos en mejorar síntomas y función pulmonar y prevenir exacerbaciones en todas las edades (15, 16), en menor intensidad que los corticoides inhalados, aunque existen trabajos que han demostrado que no son inferiores a estos (17, 18).

La mayoría de las guías los mencionan como terapia de segunda línea después de los corticoides inhalados y serían de elección en pacientes con asma inducida por ejercicio (19) y aquellos con rinitis alérgica concomitante (5).

Agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada

Los principales representantes son el salmeterol y formoterol asociados con fluticasona propionato y budesonida respectivamente. Estudios en niños mayores de 4 años y adultos, han demostrado mayor efectividad en asma que corticoides inhalados en dosis altas (20).

Tomando en consideración la rápida acción del formoterol, la estrategia SMART propone el uso de un solo inhalador para uso de rescate y controlador, la cual ha sido evaluada en varios trabajos de adultos y también en niños (21).

Recientemente ha salido al mercado el vilanterol, un nuevo agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada asociado a fluticasona furoato de uso 1 vez al día, razón por la cual podría mejorar la adherencia en muchos pacientes. Estudios comparativos con fluticasona/salmeterol realizados en adolescentes mayores de 12 años y adultos asmáticos, han demostrado similar eficacia y seguridad (22). Otro estudio realizado en un grupo pequeño de niños asmáticos entre 5 y 11 años, demostró seguridad y tolerancia al comparar esta asociación con fluticasona furoato sola (23).

Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal contra IgE y es el primero de una familia de agentes biológicos inmunomoduladores de las cuales varias otras moléculas están actualmente en evaluación en estudios clínicos. Está indicado en niños con asma no controlada que no responde a los fármacos previamente mencionados. Ha demostrado disminuir los síntomas y exacerbaciones, mejora la calidad de vida y en menor grado la función pulmonar (24, 25).

Nuevas terapias*Tiotropio*

Es un anticolinérgico de acción prolongada ampliamente utilizado en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y que ha demostrado eficacia en asmáticos adultos y adolescentes (26). Un estudio reciente realizado en

101 niños de 6 a 11 años asmáticos no controlados, demostró mejoría en la función pulmonar, seguridad y tolerancia al agregar tiotropio a corticoides inhalados en dosis moderadas con o sin uso de antileucotrienos (27).

Inmunoterapia sublingual

El principal objetivo de la inmunoterapia es inducir "tolerancia inmune" mediante la administración gradual de cantidades crecientes de extractos alérgicos. En rinitis alérgica es el único tratamiento capaz de alterar el curso de la enfermedad alérgica, impidiendo la progresión hacia un asma (28). La inmunoterapia sublingual ha demostrado eficacia clínica y seguridad sin reacciones anafilácticas graves descritas (29). Una revisión sistemática que evaluó la efectividad y seguridad de inmunoterapia sublingual en 1.814 niños con rinoconjuntivitis alérgica y asma, demostró mejoría significativa en los síntomas, calidad de vida y disminución del uso de medicamentos (30).

ESTRATEGIAS PARA FARMACOTERAPIA EN ASMA

Existen diversas guías que describen las estrategias para la farmacoterapia en asma. Aunque existen diferencias en sus estructuras, se identifican varios elementos en común. La edad siempre es tomada en consideración, especialmente por la falta de evidencia para el uso de ciertos fármacos en lactantes y niños pequeños.

Las guías de la Global Initiative for asthma (GINA) proponen un tratamiento escalonado, diferenciando a aquellos niños menores de 5 años de los niños mayores, adolescentes y adultos (Tablas 2 y 3). Además antes de escalar en tratamiento sugieren considerar 5 elementos: 1) técnica inhalatoria incorrecta 2) pobre adherencia 3) exposición persistente a alérgenos o contaminantes ambientales 4) presencia de comorbilidades (rinitis alérgica, obesidad, reflujo gastroesofágico) y 5) evaluar diagnóstico incorrecto de asma (3).

Tabla 2. Tratamiento escalonado en escolares y adolescentes

PASO 1	PASO 2	PASO 3	PASO 4	PASO 5
Educación Manejo ambiental Agonistas beta-2 de acción corta según necesidad				
Controlador de elección	Corticoides inhalados dosis bajas	Corticoides inhalados dosis bajas + Agonista beta-2 acción prolongada	Corticoides inhalados dosis moderada/alta + Agonista beta-2 acción prolongada	Agregar Omalizumab
Otras opciones de controladores	Antileucotrienos	Corticoides inhalados dosis moderada/alta Corticoides inhalados dosis bajas Antileucotrienos	Corticoides inhalados dosis moderada/alta + Antileucotrienos	Agregar corticoides orales en dosis bajas

Tabla 3. Tratamiento escalonado en niños menores de 5 años

PASO 1	PASO 2	PASO 3	PASO 4
Educación Manejo ambiental			
Agonistas beta-2 de acción corta según necesidad			
Controlador de elección	Corticoides inhalados dosis bajas	Corticoides inhalados "doble" dosis bajas	Referir a especialista
Otras opciones de controladores	Antileucotrienos Corticoides inhalados uso intermitente	Corticoides inhalados dosis bajas + Antileucotrienos	Agregar Antileucotrienos

CONCLUSIONES

Los pilares fundamentales del tratamiento del asma crónica son la educación, el manejo ambiental y la farmacoterapia. Los corticoides inhalados son los fármacos de primera línea para el control del asma. Existen nuevas terapias promisorias. Se propone un tratamiento escalonado por pasos y debe evaluarse la técnica inhalatoria, adherencia, exposición ambiental, presencia de comorbilidades y diagnóstico diferencial antes de modificar la terapia.

Conflicto de intereses: el autor declara haber sido invitado como asistente a cursos nacionales por Laboratorio GlaxoSmithKline.

REFERENCIAS

- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67(8):976-97
- Mallol J, Aguirre V, Aguilar P, Calvo M, Amarales L, Arellano P et al. Changes in the prevalence of asthma in Chilean school age children between 1994 and 2002. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)-Chile phases I and III. Rev Med Chi.* 2007;135(5):580-6
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA. Update 2015. <http://www.ginasthma.org>
- Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7402):1308-9
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63(1):5-34
- Henderson AJ. The effects of tobacco smoke exposure on respiratory health in school-aged children. *Paediatr Respir Rev* 2008;9(1):21-7
- Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993;328(23):1665-9
- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60(9):740-6
- Vezina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010283
- Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995;332(13):868-75
- Holmgren L. Corticoides Inhalados. *Neumol Pediatr* 2006;1(2):73-6
- Zhang L, Axelsson I, Chung M, Lau J. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. *Pediatr* 2011;127(1):129-38
- Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63
- 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
- Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353(9146):57-62
- Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340(3):197-206
- Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011;364(18):1695-707
- García García 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. *Pediatr* 2005;116(2):360-9
19. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):383-9
 20. 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
 21. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130(6):1733-43
 22. Woodcock A, Bleecker ER, Lotvall J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest*. 2013;144(4):1222-9
 23. Oliver A, VanBuren S, Allen A, Hamilton M, Tombs L, Inamdar A, et al. Tolerability of fluticasone furoate/vilanterol combination therapy in children aged 5 to 11 years with persistent asthma. *Clin Ther* 2014;36(6):928-39
 24. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD003559
 25. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139(1):28-35
 26. Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Downie J, et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respir Med* 2014;108(9):1268-76
 27. Vogelberg C, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Hamelmann E, Engel M et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat® in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res* 2015;16:20
 28. Soler-Escoda JM, Alonso RE. Inmunoterapia en patología alérgica pediátrica. *Pediatr Integral* 2005;IX(8):575-90
 29. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):1021-35
 30. Lin SY, Ereksomima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309(12):1278-88