

## Eficacia, seguridad y cumplimiento de los fármacos antiasmáticos

M.V. Velasco González

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Canarias. Ofra-La Laguna. Tenerife. España.

**La clave para alcanzar el mayor beneficio terapéutico en el tratamiento del asma pediátrica reside en equilibrar la seguridad y la eficacia de las distintas opciones terapéuticas y en asegurar su cumplimiento. Los glucocorticoides inhalados continúan siendo los fármacos más eficaces conocidos para el tratamiento del asma, pero también muestran efectos adversos. Es este grupo de fármacos, por lo tanto, el que merece especial atención. La fórmula adecuada para equilibrar riesgos y beneficios del uso de los glucocorticoides inhalados en la edad pediátrica implica la consideración de los siguientes aspectos: el estado de la vía aérea y la absorción sistémica (dosis, nivel de gravedad de la enfermedad, propelentes empleados, volumen de distribución del fármaco), la biodisponibilidad del fármaco utilizado (técnica de inhalación, propelentes, sistemas de inhalación y metabolismo hepático de primer paso) y las posibles estrategias para utilizar la mínima dosis efectiva (horario de administración y terapias combinadas).**

**Los clínicos deben evaluar y comparar los perfiles de seguridad y eficacia de cada opción terapéutica disponible, antes de definir el tratamiento adecuado para cada paciente.**

### Palabras clave:

*Asma. Eficacia. Seguridad. Cumplimiento. Adherencia. Tratamiento.*

### INTRODUCCIÓN

El correcto manejo del asma en la edad pediátrica requiere equilibrar la eficacia y la seguridad de las distintas opciones terapéuticas disponibles en nuestros días<sup>1,2</sup>.

Tratándose de niños, que experimentan grandes cambios fisiológicos y hormonales a lo largo de su vida hasta alcanzar la edad adulta, no es sencillo valorar la seguridad de estos fármacos en este período. Otros obstáculos, propios de la edad, son la imposibilidad para predecir consecuencias a largo plazo basadas en observaciones a corto o medio plazo y la diferente susceptibilidad que, con el tiempo, puede

presentarse a un determinado efecto adverso<sup>3,4</sup>. No obstante, se sabe que, cuando el uso de los distintos fármacos antiasmáticos es apropiado, su seguridad y su eficacia son manifiestas<sup>1,2,5</sup>.

En este artículo se revisan los perfiles de seguridad y eficacia de los fármacos "controladores" de uso más frecuente en la actualidad y el grado de adherencia a éstos.

### CROMONAS

El papel de estos fármacos en el tratamiento a largo plazo del asma pediátrica es limitado<sup>6</sup>. Un meta-análisis de 22 ensayos clínicos controlados concluyó que el tratamiento a largo plazo con cromoglicato sódico no es mejor que placebo en el control del asma<sup>7</sup>.

El nedocromilo ha mostrado poder mejorar síntomas y reducir la necesidad de tratamiento de rescate, si bien su posible efecto en la función pulmonar está cuestionado<sup>1</sup>. En el estudio CAMP<sup>8</sup> (Childhood Asthma Management Program), el grupo tratado con nedocromilo (16 mg/día durante 4-6 años) redujo el número de visitas urgentes ( $p = 0,02$ ) y los pulsos de prednisona ( $p = 0,01$ ), pero fue similar al placebo en el resto de los parámetros valorados (función pulmonar, tasas de hospitalización, síntomas y uso de tratamiento de rescate). El perfil de seguridad del nedocromilo es similar al del placebo, y destacan su desagradable sabor, la cefalea y las náuseas como los efectos secundarios más comunes<sup>6</sup>.

### GLUCOCORTICOIDES INHALADOS

Los glucocorticoides inhalados (GCI) son el pilar fundamental donde descansa el tratamiento del asma pediátrico<sup>6</sup>. En la edad escolar, el tratamiento mantenido con GCI controla los síntomas de asma, reduce la frecuencia de exacerbaciones agudas y de admisiones hospitalarias, mejora la calidad de vida, la función pulmonar y la hiperrespuesta bronquial (HRB), disminuye la broncoconstricción inducida por el ejer-

cicio físico<sup>6</sup> y reduce los marcadores de inflamación de la vía aérea<sup>5</sup>.

Gracias a los estudios dosis-respuesta, se sabe que el control de los síntomas y la mejora en la función pulmonar ocurren rápidamente (1-2 semanas) con el uso de bajas dosis de GCI (alrededor de 100 µg/día de budesonida o equivalente) incluso en niños afectados de asma moderada o grave. Sin embargo, para alcanzar el máximo control de la hiperreactividad de la vía aérea, determinada por la prueba de ejercicio, se necesita de una mayor duración del tratamiento (meses) y/o mayores dosis<sup>6,9</sup> (fig. 1).

Esto indica que la gran mayoría de los niños en edad escolar pueden lograr un control adecuado de su asma con dosis iguales o menores a 400 µg/día de budesonida o equivalente<sup>6</sup>.

Asimismo, cuando se interrumpe el tratamiento con GCI aparece un deterioro en el control del asma y en la HRB hasta que alcanzan los valores previos al tratamiento, por lo general, en las siguientes semanas o meses<sup>6</sup>.

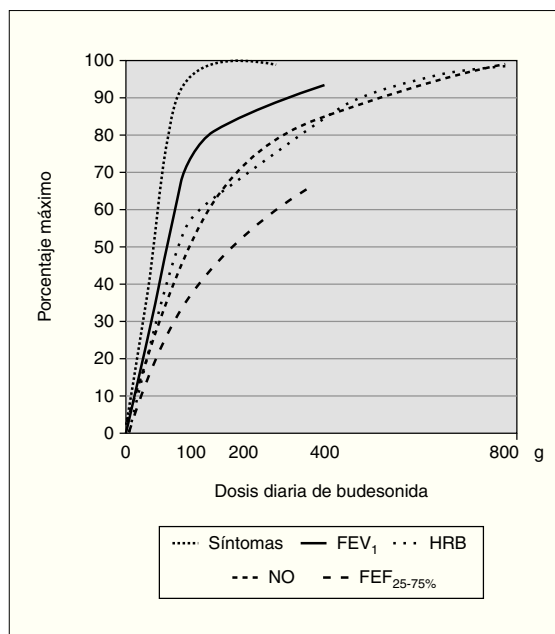
En cuanto a la eficacia de los GCI en lactantes y preescolares, diferentes ensayos controlados, aleatorizados y a doble ciego han mostrado mejorías significativas y clínicamente relevantes en las escalas de síntomas diurnos y nocturnos para la tos, las sibilancias, la disnea, la actividad física, el uso de tratamiento de rescate y el uso de recursos sanitarios<sup>6,10-12</sup>. También mejoran la función pulmonar y la HRB en los niños sibilantes<sup>6,10-12</sup>. Aunque, típicamente, los GCI reducen el número de exacerbaciones por asma en lactantes y preescolares, existe un subgrupo de niños que no se benefician del tratamiento. El motivo exacto de ello se desconoce por el momento<sup>6</sup>.

De los posibles efectos sistémicos de los GCI vamos a destacar aquellos que tienen lugar sobre el sistema esquelético (marcadores óseos, densidad mineral ósea [DMO], crecimiento y talla) y los que afectan al eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS).

### Marcadores óseos y densidad mineral ósea

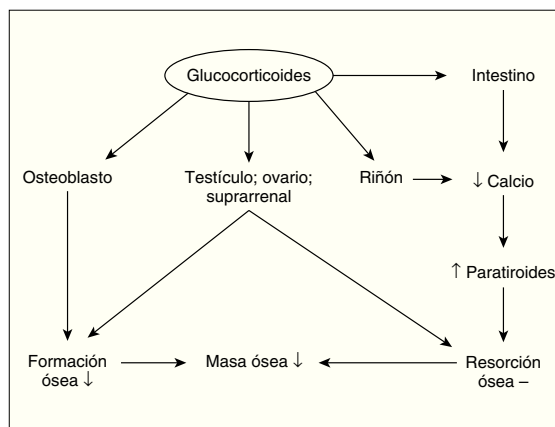
Altas dosis de glucocorticoides sistémicos producen efectos deletéreos sobre el hueso: vía directa, sobre la formación ósea (suprimen la actividad osteoblástica) y, vía indirecta, mediante el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario, un hipogonadismo y mediante la disminución en la producción de andrógenos adrenales<sup>4,13,14</sup> (fig. 2). Clínicamente, los principales efectos adversos de la acción de los GCI sobre el hueso de los niños recaerán en el pico de densidad ósea alcanzado y en las fracturas óseas<sup>3</sup>.

Valorar la acción de los GCI sobre el hueso no es sencillo y requiere tener en cuenta numerosos facto-



**Figura 1.** Relación entre la dosis de glucocorticoides inhalados y la respuesta existente en los parámetros habituales de control del asma (curvas dosis-respuesta).

res asociados, como son, entre otros, la elevada tasa de remodelado óseo que presentan los niños y su notable capacidad para recuperar la pérdida ósea inducida por los corticoides, la posible reducción en el pico de masa ósea asociada a algunas enfermedades crónicas de la infancia, el retraso puberal (hecho frecuente en la población asmática y en la enfermedad atópica), la calidad de la nutrición y de la ingesta de calcio, la herencia genética, el pobre control del asma y el nivel de actividad física<sup>6</sup>.

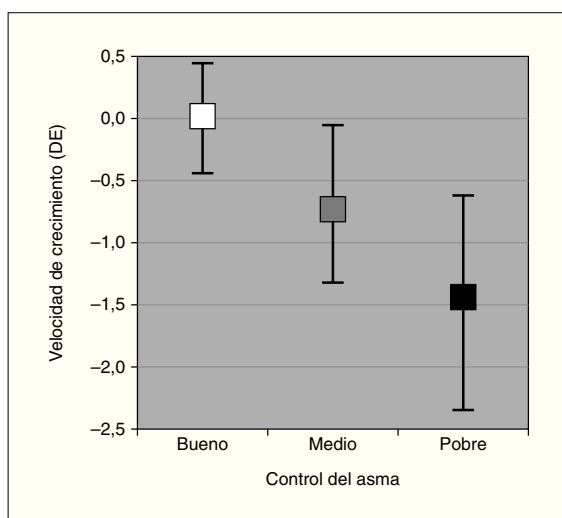


**Figura 2.** Efecto de los glucocorticoides sobre el sistema óseo.

En líneas generales, la medición de los diferentes marcadores óseos expresa el efecto agudo de los corticoides sobre el hueso, ya que sus valores se atenúan con el paso del tiempo<sup>4</sup>. Por otra parte, esta medición está sujeta a una gran variabilidad diaria<sup>3</sup> y se afecta por otros tratamientos como cromonas o agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos<sup>3</sup>, recomendándose su determinación conjunta (es decir, marcadores de formación y de resorción ósea de forma simultánea) para poder valorar el efecto “neto” sobre el hueso<sup>4,13</sup>.

Por el momento, sin embargo, la importancia clínica y el valor predictivo de los marcadores óseos están aún por determinar y se desconoce la relación existente entre la modificación de estos marcadores y los cambios a largo plazo en la DMO y el crecimiento<sup>3</sup>. Globalmente, varios estudios a corto plazo, que incluyen a pacientes afectados de asma leve, han observado que una dosis igual o menor a 400  $\mu\text{g}/\text{día}$  de budesonida o equivalente no tiene efecto en el metabolismo óseo. Sin embargo, dosis mayores (800  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) conducen a una reducción tanto en la formación como en la degradación ósea<sup>6</sup>. Igualmente, varios estudios transversales y longitudinales a largo plazo, que incluyen un total de más de 700 pacientes, no pudieron encontrar efectos adversos del tratamiento con GCI en la DMO (dosis medias de 450  $\mu\text{g}/\text{día}$ )<sup>6</sup>.

Se necesitan más estudios prospectivos y controlados para determinar el efecto del tratamiento a largo plazo en el pico de densidad ósea<sup>3</sup>. Por el momento no se ha comunicado un incremento en la incidencia de fracturas en los niños tratados con GCI<sup>6</sup>.



**Figura 3.** Efecto de la gravedad del asma en la desviación estándar (DE) de la velocidad de crecimiento en niños afectados de asma, antes de recibir glucocorticoides inhalados.

## Crecimiento y talla

Los corticoides sistémicos inhiben el crecimiento al actuar a diferentes niveles. Inhiben la secreción pulsátil de la hormona de crecimiento, reducen la biodisponibilidad del factor de crecimiento insulina-like<sup>1</sup>, disminuyen la expresión de los receptores para la hormona de crecimiento, descienden la producción endógena de hormonas adrenales y andrógenos y reducen la síntesis de colágeno<sup>4</sup>.

Son muchos los factores a considerar cuando se pretende valorar el efecto de los GCI sobre el crecimiento del niño:

– El crecimiento en la infancia no es constante, ocurre episódicamente y difiere entre sexos<sup>3,4,13,14</sup>. Los primeros 2-3 años de vida se caracterizan por un crecimiento rápido dependiente de la nutrición. Entre los 3 y los 11 años se presenta un período de crecimiento lento, prepuberal, dependiente de la hormona de crecimiento, que muestra su menor tasa de crecimiento durante los 2-3 años previos a la pubertad. Luego está el período puberal, de crecimiento rápido, dependiente de la hormona de crecimiento y de los esteroides sexuales.

– La susceptibilidad al efecto del GCI no es homogénea<sup>4,6</sup>. Diversos estudios han demostrado que los niños de edades comprendidas entre los 4 y los 10 años son más susceptibles que los adolescentes al retraso de crecimiento.

– El asma y la atopia, por sí mismos, modifican los patrones de crecimiento<sup>3,4,6</sup>. Muchos niños afectados de asma experimentan un retraso en el comienzo puberal (la velocidad de crecimiento se reduce desde el final de la primera década de la vida hasta la mitad de ésta y la maduración esquelética se retrasa, por lo que, la edad ósea del niño asmático se corresponde con su talla). De igual forma acontece en la enfermedad atópica, que por sí misma incrementa el riesgo de talla corta en 2-5 veces<sup>4</sup>, incluso en las formas más leves de enfermedad (rinitis alérgica o dermatitis atópica), y se acompaña también de retraso en la edad ósea.

– El nivel de control del asma también afecta al crecimiento. Según demostraron Ninan y Russell<sup>15</sup>, la velocidad de crecimiento de los niños prepuberales afectados de asma se correlacionó inversamente con el control clínico del asma (fig. 3). Además, esta reducción de crecimiento ocasionada por la falta de control en el asma afecta también a la talla adulta alcanzada<sup>3</sup>.

– Varios estudios han sugerido que la biodisponibilidad sistémica y los efectos sistémicos de los GCI son más acusados en los pacientes afectados de asma leve que en aquellos que presentan enfermedad más gra-

ve, probablemente debido a la diferencia en el patrón de depósito del fármaco<sup>16</sup>.

– Dosis nocturnas de GCI parecen reducir la actividad de la hormona de crecimiento<sup>17</sup>.

Son numerosos los estudios que cuantifican el efecto de los GCI sobre el crecimiento del niño, tanto a corto plazo (menos de 3 meses) como a medio plazo. Lamentablemente, los datos obtenidos con este tipo de estudios (crecimiento de la extremidad inferior mediante knemometría o crecimiento lineal durante un año de uso de GCI) no pueden predecir el crecimiento a largo plazo o la talla final adulta<sup>3,4,6,18</sup>.

Los estudios a corto y medio plazo llevados a cabo en niños escolares y preescolares, controlados con placebo y a doble ciego, han puesto de manifiesto que los GCI reducen el crecimiento de la extremidad inferior y la tasa de crecimiento lineal de forma dependiente de la dosis. Es decir, dosis iguales o menores a 200 µg/día no se asocian con ningún efecto adverso sobre el crecimiento, pero dosis suficientemente elevadas y no corregidas por la gravedad del asma producen retraso del crecimiento<sup>3,6,19</sup>.

Sin embargo, gracias a los estudios a largo plazo se ha podido comprobar que los cambios de la velocidad de crecimiento inducidos por los GCI durante el primer año de tratamiento parecen ser temporales y no modifican la talla adulta.

En el estudio CAMP<sup>8</sup>, el grupo tratado con budesonida (400 µg/día, vía turbuhaler, durante 4-6 años) demostró un claro descenso de la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento. La talla del grupo de la budesonida aumentó 1,1 cm menos que la talla del grupo control (22,7 frente a 23,8 cm;  $p = 0,005$ ). Este descenso de la velocidad de crecimiento no continuó más allá del primer año de tratamiento, y finalizó con una velocidad de crecimiento similar para todos los grupos. Al cierre del estudio, la diferencia de 1,1 cm entre los grupos estaba todavía presente, indicando la ausencia de *catch up* durante este período.

Los datos de Agertoft y Pedersen<sup>20</sup> indican que el tratamiento a largo plazo con budesonida no afecta a la talla final adulta. De forma similar al estudio CAMP, este estudio mostró que la budesonida inhalada (dosis media de 412 µg/día durante una media de 9,2 años) produjo una reducción inicial en la velocidad de crecimiento desde 6,1 cm/año (período previo) a 5,1 cm/año (primer año de tratamiento), con una recuperación posterior, alcanzando el ritmo normal de crecimiento (5,9 cm/año) en el tercer año de tratamiento. A pesar de esta reducción inicial en la velocidad de crecimiento, los niños tratados con bude-

sonida alcanzaron su talla adulta estimada, de igual forma que lo hicieron los 18 pacientes controles (afectados de asma que nunca habían sido tratados con GCI) y los 51 parientes sanos sin tratamiento antiinflamatorio. Sin embargo, para algunos autores<sup>1</sup> los resultados de este estudio son difíciles de interpretar, principalmente por la incapacidad del estudio (dadas las ecuaciones estadísticas empleadas) en poder valorar pequeñas pérdidas de talla del modo en que fueron medidas en el estudio CAMP.

### Efectos en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

La supresión del eje HHS y el riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda son los efectos adversos potenciales más graves del uso de corticoides exógenos<sup>9</sup>. Si bien los GCI causan supresión bioquímica del eje HHS, incluso a dosis consideradas bajas o moderadas, este hecho acontece fácilmente con altas dosis de GCI.

De forma general, se postula que el tratamiento con GCI a bajas dosis (inferiores a 400 µg/día de budesonida o equivalente) no se asocia, normalmente, con supresión significativa del HHS. Con dosis mayores se pueden detectar cambios bioquímicos, si bien su expresión clínica está por determinar<sup>4,6</sup>.

Anteriormente se pensaba que el riesgo de desarrollar una crisis de insuficiencia adrenal aguda por el uso de GCI era muy pequeño. La experiencia no ha coincidido con las expectativas<sup>21,22</sup>. Desde que en 1992 Zwaan et al<sup>23</sup> comunicaron el primer caso clínico de un niño afectado de una crisis adrenal aguda seguida del cese brusco del tratamiento (budesonida inhalada y nasal a 500 µg/día), hasta la fecha se han descrito más de 50 casos pediátricos. Como muestra la tabla 1<sup>21,22</sup>, la mayoría de los casos comunicados habían recibido altas dosis de fluticasona inhalada. Por el momento no está claro si este hecho está relacionado con la mayor potencia del fármaco o si es reflejo de las prácticas en las prescripciones médicas (altas dosis). Otros GCI implicados son budesonida en 3 niños (400 µg/día), beclometasona en 3 niños (comunicada la dosis de 600 µg/día en un niño), y fluticasona más budesonida en un niño.

Característicamente, la mayor parte de los casos comunicados presentaron síntomas de fallo adrenal agudo (convulsiones hipoglucémicas y coma) sin el acompañamiento de los hallazgos clínicos típicos del exceso de corticoides<sup>21</sup>.

Los clínicos deben estar alerta cuando se empleen altas dosis de GCI (atención también a la dosis de corticoides por vía nasal), y especialmente cuando se combinen con fármacos inhibidores del citocromo

**TABLA 1. Características de los pacientes afectados de crisis adrenales publicados**

Estudio	Edad (n)	Fármaco y dosis	Síntomas
Taylor et al, 1999 <sup>24</sup>	9 años (1)	Fluticasona, 550 µg/día	Fenotipo cushingoide, hipotensión
Patel et al, 2001 <sup>25</sup>	4,5-10 años (2/8)	Fluticasona, 500 µg/día	Hipoglucemia, alteración de la conciencia
Drake et al, 2002 <sup>26</sup>	4-8 años (4)	Fluticasona, 500-1.500 µg/día	Hipoglucemia, alteración de la conciencia
Todd et al, 2002 <sup>27</sup>	7-9 años (3)	Fluticasona, 500-2.000 µg/día	Convulsiones hipoglucémicas
Todd et al, 2002 <sup>28</sup>	3,3-10 años (28) Adultos (5)	Fluticasona, 500-2.000 µg/día (30/33), beclometasona (2/33), fluticasona + budesonida (1/33)	Convulsiones hipoglucémicas o coma (23/33), hipotensión, fatiga y náusea (9/33), sepsis fatal con hipoglucemia (1/33)
Macdessi et al, 2003 <sup>29</sup>	4-11 años (3)	Fluticasona (1.000-1.500 µg/día)	Hipoglucemia, convulsiones

p450 3A4 (macrólidos, itraconazol, etc.) que favorecen la supresión adrenal al impedir el metabolismo del GCI<sup>30</sup>.

**ANTILEUCOTRIENOS**

Los antileucotrienos (ALT) son fármacos con propiedades antiinflamatorias (reducen el recuento de eosinófilos en sangre, esputo o lavado broncoalveolar y los valores de óxido nítrico exhalado) y broncoprotectoras (eficaces para bloquear la respuesta broncoconstrictora a una variedad de estímulos bronquiales específicos e inespecíficos)<sup>31-34</sup>. El montelukast, en dosis única, es tan eficaz como el salmeterol en la prevención del broncospasmo inducido por el ejercicio y, de forma regular, no induce tolerancia en su efecto protector.

En general, en cuanto al control del asma a largo plazo, los efectos de todos los antileucotrienos sobre la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>, FEM), los síntomas, la calidad de vida y el uso de tratamiento de rescate son significativamente superiores al placebo. Sin embargo, la magnitud de su efecto es bastante modesta cuando se compara con dosis bajas de GCI. El montelukast parece proporcionar menor protección para el asma inducida por ejercicio que 400 µg/día de budesonida<sup>6,31</sup>.

De los distintos ensayos clínicos se deduce que los ALT, aparentemente, tienen un mayor impacto en las medidas subjetivas de control del asma tales como marcadores de síntomas o de calidad de vida, que

sobre los resultados en las pruebas de función respiratoria (tabla 2)<sup>31</sup>. Como tratamiento aditivo a los GCI, los ALT han mostrado beneficio respecto a la mayoría de parámetros estudiados. Además, parece ser que podrían proporcionar mayor beneficio en determinados subgrupos de pacientes asmáticos y en ciertos individuos con polimorfismos genéticos específicos<sup>31</sup>.

El perfil de seguridad de todos los ALT es muy bueno<sup>6,31</sup>. Para el montelukast no se han descrito efectos secundarios diferentes que para placebo. El único efecto adverso serio relacionado con el uso de los ALT es su posible papel en la patogénesis del síndrome de Churg-Strauss. La mayoría de los casos de síndrome de Churg-Strauss comunicados en la literatura han aparecido en el contexto de la reducción del tratamiento corticoideo gracias a la introducción de ALT.

**AGONISTAS β<sub>2</sub>-ADRENÉRGICOS DE LARGA DURACIÓN**

Dosis únicas de salmeterol o formoterol producen broncodilatación máxima y prolongada (superior a 12 h), así como protección frente a la broncoconstricción inducida por el ejercicio u otros estímulos, incluso, para algunos niños, durante más de 12 h<sup>37</sup>.

La mayoría de los estudios indican que el tratamiento regular con salmeterol, con o sin tratamiento concomitante con GCI, proporciona una broncodilatación estadísticamente significativa pero de limitada expresión clínica<sup>37</sup>. Los cambios en el FEV<sub>1</sub> oscilaron desde

**TABLA 2. Montelukast: resultados frente a placebo**

Estudio	Duración (semanas)	FEV <sub>1</sub>		Marcador síntomas diurnos		Despertares nocturnos		Uso agonistas β <sub>2</sub>		Calidad de vida	
		Montelukast	Placebo	Montelukast	Placebo	Montelukast	Placebo	Montelukast	Placebo	Montelukast	Placebo
Knorr-1 <sup>35</sup>	8	+8	+3	-15	-10*	-28	-23*	-17	-7	+15	+7
Knorr-2 <sup>36</sup>	12	ND	ND	-37	-27	-37	-31	ND	ND	+12	+10*

\*Diferencias entre los grupos no significativas (las restantes son significativas).  
Knorr-1: 113 niños entre 6 y 14 años; Knorr-2: 689 niños entre 2-5 años; ND: dato no disponible.

un incremento del 5% sobre placebo hasta un 4,5% de caída del FEV<sub>1</sub> con respecto a su resultado inicial. El uso regular de estos fármacos, con o sin tratamiento concomitante con GCI, desarrolla tolerancia parcial (no mantiene una broncoprotección prolongada frente a irritantes inespecíficos, incluyendo el asma inducido por ejercicio) y, también, tolerancia cruzada con los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta<sup>37</sup>.

En cuanto a los efectos a largo plazo en el control de la enfermedad, no existe evidencia clínica de posibles efectos antiinflamatorios en estos fármacos, como queda reflejado por la imposibilidad de modificar la HRB o la no reducción en el desarrollo de exacerbaciones agudas<sup>38</sup>. El efecto broncodilatador y "aliviador" de síntomas del salmeterol podría enmascarar el incremento en el grado de inflamación de la vía aérea y retrasar la percepción del empeoramiento del asma, como se ha manifestado en el estudio de Verberne et al<sup>39</sup>. En este estudio, el tratamiento regular con salmeterol mejoró los síntomas, mientras que la función pulmonar y la HRB se deterioraron significativamente, hecho que probablemente reflejaba la inflamación de la vía aérea sin control.

El formoterol y el salmeterol son fármacos bien tolerados, incluso después de su uso prolongado. Su perfil de efectos adversos es comparable con el de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta. La cefalea, el tremor y las palpitations cardíacas suelen aparecer en pacientes sensibles y parecen estar relacionadas con la dosis empleada<sup>6,37</sup>.

## METILXANTINAS

En los niños, las teofilinas son efectivas para el tratamiento del asma leve-moderada. En la edad escolar, las teofilinas son significativamente más efectivas que placebo para controlar síntomas y mejorar la función pulmonar, incluso con dosis por debajo del rango terapéutico recomendado<sup>6</sup>. En un estudio realizado en 195 niños de entre 6 y 16 años con asma leve-moderada durante un año<sup>1</sup>, tanto las teofilinas (valores plasmáticos, 8-15 mg/l) como la beclometasona (168  $\mu$ g/día) mejoraron la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> y FEM), la respuesta frente a la metacolina, las visitas médicas, los días de absentismo escolar y la evaluación médica global. Sin embargo, los pacientes en tratamiento con beclometasona requirieron menor uso de agonistas  $\beta_2$  de corta acción y menores ciclos de corticoides sistémicos (el 18,6 frente al 36,6%,  $p = 0,007$ ). También está demostrado su beneficio en la combinación con GCI (mejoría de los registros de PEF, porcentaje de días libres de síntomas, uso de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos y necesidad adicional de corticoides)<sup>40</sup>.

Las teofilinas tienen una estrecha ventana terapéutica (5-15 mg/l) y efectos secundarios potencialmente letales con sobredosis. Los efectos secundarios más frecuentes son anorexia, náuseas, vómitos y cefalea, aunque también pueden presentarse estimulación del sistema nervioso central, palpitations, taquicardia, arritmias, abdominalgia, diarrea y, raramente, sangrado gástrico. Algunos autores han comunicado cambios en la conducta y en el rendimiento escolar con el uso de teofilinas<sup>1,6</sup>.

## CUMPLIMIENTO

Los fármacos actuales para el tratamiento del asma poseen una eficacia contrastada<sup>6</sup>. Sin embargo, eficacia no es igual a efectividad<sup>41</sup>. Un fármaco es eficaz si funciona en condiciones ideales, y es efectivo si lo hace en condiciones habituales. Por lo tanto, la efectividad de un fármaco está influenciada por diferentes variables del mundo real, de las que la más importante es el grado de adherencia al tratamiento.

La pobre adherencia al plan terapéutico puede conducir a la disminución en la calidad de vida de niños y padres y al incremento del riesgo de desarrollar exacerbaciones asmáticas graves<sup>42</sup>. Milgrom et al<sup>43</sup> han comunicado la relación existente entre la falta de adherencia para los GCI y las exacerbaciones agudas tributarias de glucocorticoides orales (GCO). La adherencia media (medida mediante dispositivos electrónicos) de los niños que necesitaron GCO fue del 13%, frente al 68% de adherencia media en el grupo de niños sin exacerbaciones graves.

En la edad pediátrica, el nivel de cumplimiento se enfrenta a unos condicionantes específicos y exclusivos de esta edad<sup>42</sup>. Entre ellos destacan la limitada capacidad del niño para comunicarse, los diferentes y numerosos "cuidadores" responsables de la administración del tratamiento y las preocupaciones familiares acerca de los efectos adversos de la medicación en este grupo etario. Si bien el nivel de adherencia se ha relacionado con múltiples variables<sup>41</sup>, 3 son las principales para la edad pediátrica<sup>42</sup>: las creencias de los padres acerca del asma y su tratamiento, las características del plan de tratamiento prescrito y el funcionamiento de la estructura familiar.

Desafortunadamente, todavía carecemos del método ideal para determinar la falta de adherencia en nuestros pacientes<sup>41</sup> (tabla 3).

Son numerosos los estudios que han comunicado pobres tasas de adherencia al tratamiento asmático en la infancia:

– Milgrom et al<sup>43</sup> valoraron el cumplimiento con GCI. Objetivaron que, aunque los niños de entre 8 y

TABLA 3. Métodos empleados para evaluar el grado de adherencia del paciente

Método	Ventajas	Inconvenientes
Impresión clínica	Rápido, bajo coste	Insegura
Autoinforme	Fácil de usar, rápido	Inseguro
Cuestionarios	Fáciles de usar	Inseguros
Diario del paciente	Fácil de usar, rápido	Inseguro y vulnerable a la adherencia
Recuento de medicación	Objetivo, simple y bajo coste	No descarta el fenómeno de <i>dumping</i>
Dispositivos electrónicos	Seguros y objetivos	Pueden identificar el <i>dumping</i> , pero no que el paciente reciba realmente la dosis

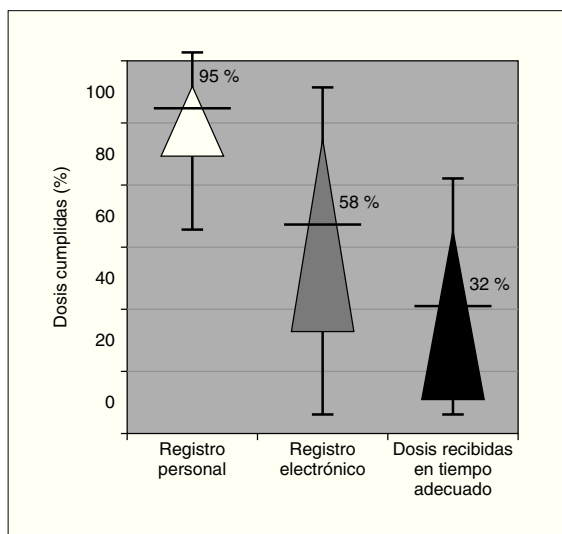


Figura 4. Medida del grado de cumplimiento de los glucocorticoides inhalados en niños de entre 8 y 12 años.

12 años comunicaban un cumplimiento de aproximadamente el 100%, el cumplimiento real, determinado por dispositivos electrónicos, fue del 58%. Globalmente, más del 90% de sus pacientes exageraron su cumplimiento, y tan sólo el 32% de las dosis fueron recibidas en el momento correcto (fig. 4).

– Jónasson et al<sup>44</sup>, al determinar la adherencia a budesonida, vía turbuhaler, en 163 niños de 7 a 16 años afectados de asma leve, pudieron comprobar 2 hechos. Por una parte, que los niños de menor edad (inferior a 10 años) muestran un grado de adherencia significativamente mejor que los de mayor edad y, por otra, que el nivel de adherencia disminuye de forma significativa con el paso del tiempo.

Aunque parece razonable pensar que el cumplimiento terapéutico es más fácil para un fármaco oral que para otro vía inhalada, este hecho no está tan claro en la literatura. Si bien Kelloway et al<sup>45</sup> (teofilinas en comprimidos frente a fármacos inhalados), Mas-

pero et al<sup>46</sup> (montelukast frente a beclometasona inhalada 3 veces al día) y Sherman et al<sup>47</sup> (montelukast frente a fluticasona) coinciden en mostrar una mayor adherencia a las formas orales frente a las inhaladas, Carter y Ananthakrishnan<sup>48</sup>, tras utilizar datos farmacéuticos (recuento de recetas dispensadas), no objetivaron diferencias significativas entre el cumplimiento para montelukast y para GCI, tanto en los pacientes con buen grado de adherencia como en los que presentaron un nivel de adherencia muy pobre.

En conclusión, hay que conocer y sopesar los perfiles de seguridad y eficacia de los fármacos antiastmáticos que se emplean, para poder así, de forma individualizada, conseguir el mejor beneficio terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Skoner DP. Balancing safety and efficacy in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2002;109:381-92.
- Graham LM. Balancing safety and efficacy in the treatment of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S560-6.
- Pedersen S. Long term outcomes in paediatric asthma. *Allergy* 2002;57(Suppl 74):58-74.
- Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S1-40.
- Szeffler S, Pedersen S. Role of budesonide as maintenance therapy for children with asthma. *Pediatric Pulmonology* 2003;36:13-21.
- NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention; NIH Publication N° 02-3659. 2002.
- Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55:913-20.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
- Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Eficacia y seguridad de los corticosteroides inhalados. Nuevos avances (ed. española). *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S1-S53.
- Bisgaard H. Efficacy of steroid treatments in the asthmatic preschool child. *Allergy* 2002;57(Suppl 74):32-41.

11. De Blic J, Scheinmann P. Early use of inhaled corticosteroids in infancy. *Paediatric Respiratory Reviews* 2000;1: 368-71.
12. González Pérez-Yarza E, Iturrioz Mata A, Mintegui Aranburu J. ¿Son eficaces los glucocorticoides inhalados en el asma del niño preescolar? *An Esp Pediatr* 2002;56(Supl 2): 8-11.
13. González Pérez-Yarza E, de Frutos Martínez C, Mintegui Aranburu J. Efectos secundarios de los esteroides inhalados en el asma. Nuevas perspectivas. *Arch Bronconeumol* 1999;35(Supl 3):15-21.
14. Turpein T. Asma, glucocorticodes y crecimiento. *An Esp Pediatr* 1995;Supl 65:16-21.
15. Ninan TK, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment and growth. *Arch Dis Child* 1992;67:703-5.
16. Saari SM, Vidgren MT, Koskinen MO, Väinö MH, Turjanmaa, Walderp JC, et al. Regional lung deposition and clearance of <sup>99m</sup>Tc-labeled beclomethasone – DLPC liposomes in mild and severe asthma. *Chest* 1998;113:1573-9.
17. Heuck C, Wolthers O, Kollerup G, Hansen M, Teisner B. Adverse effects of inhaled (800 µg) on growth and collagen turnover in children with asthma: a double-blind comparison of one-daily vs twice-daily administration. *J Pediatr* 1998;133:608-12.
18. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:521-35.
19. Allen DB. Inhaled corticosteroids therapy for asthma in preschool children: growth issues. *Pediatrics* 2002;109:373-80.
20. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Eng J Med* 2000;343:1064-9.
21. Crowley S. Inhaled glucocorticoids and adrenal function: an update. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:153-61.
22. Randell T, Donaghue KC, Ambler GR, Cowell CT, Fitzgerald DA, Asperen PV. Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Pediatr Drugs* 2003;5:481-504.
23. Zwaan CM, Odink RJ, Delemarre-van de Waal HA, Dankert-Roelse JE, Bokma JA. Acute adrenal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid therapy. *Lancet* 1992;340:1289-90.
24. Taylor AV, Laoprasert N, Zimmerman D, Sachs MI. Adrenal suppression secondary to inhaled fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:68-70.
25. Patel L, Wales JK, Kibirige MS, Massarano AA, Couriel JM, Clayton PE. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child* 2001;85:330-4.
26. Drake AJ, Howells RJ, Shield JP, Prendiville A, Ward PS, Crowne EC. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002;324:1081-2.
27. Todd GR, Acerini CL, Buck JJ, Murphy NP, Ross-Russell R, Warner JT, et al. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J* 2002; 19:1207-9.
28. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61.
29. Macclessi JS, Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, Van Asperen PP, Mellis CM. Adrenal crises in children treated with high dose inhaled corticosteroids for asthma. *Med J Aust* 2003;178:214-6.
30. Raaska K, Niemi M, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Plasma concentrations of inhaled budesonide and its effects on plasma cortisol are increased by the cytochrome P4503A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:362-9.
31. García-Marcos L, Schuster A, Pérez-Yarza EG. Benefit-risk assessment of antileukotrienes in the management of asthma. *Drug Safety* 2003;26:483-518.
32. Muijsers RBR, Noble S. Montelukast. A review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age. *Pediatr Drugs* 2002;4:123-39.
33. Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2001;107:381-90.
34. Warner JO. The role of leukotriene receptor antagonists in the treatment of chronic asthma in childhood. *Allergy* 2001;56(Suppl 66):22-9.
35. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998;279:1181-6.
36. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:48E.
37. Bisgaard H. Long-acting  $\beta_2$  agonists in management of childhood asthma: a critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:221-34.
38. Bisgaard H. Effect of long acting  $\beta_2$  agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:391-8.
39. Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, Van der Laag H, Kerrebijn KP. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:688-95.
40. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981;304:71-5.
41. Perpiñá Tordera M. Fármacos para el asma: eficacia, temores y cumplimiento. *Arch Bronconeumol* 2002;38(Supl 4):22-6.
42. Rand CS. Adherence to asthma therapy in the preschool child. *Allergy* 2002;57(Suppl 74):48-57.
43. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1051-7.
44. Jónasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 2000;83:330-3.
45. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994;154:1349-52.
46. Maspero JF, Duenas-Meza E, Volovitz B, Pinacho DC, Kosa L, Vrijens F, et al. Oral montelukast vs inhaled beclomethasone in 6-11 year old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin* 2001;17:96-104.
47. Sherman JM, Patel P, Hutson A, Chesrown S, Hendeles L. Adherence to oral montelukast and inhaled fluticasone in children with persistent asthma. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1464-7.
48. Carter ER, Ananthakrishnan M. Adherence to montelukast versus inhaled corticosteroids in children with asthma. *Pediatric Pulmonology* 2003;36:301-4.