



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“COMPARACIÓN ENTRE EL USO DE
CICLESONIDA VERSUS FLUTICASONA EN EL
TRATAMIENTO DE ASMA EN NIÑOS”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. SAID EDUARDO ARABLIN OROPEZA

TUTOR

DR. JOSÉ G HUERTA LÓPEZ



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

A Tere y Ahmad, Dary y Claudia, Vane y Luis: Por darme todas las bases necesarias para llegar hasta aquí, por su apoyo incondicional día con día y por su gran cariño. ¡Los quiero mucho!

A Montse: Por acompañarme a cada paso en este grandioso camino, por la confianza y amor incondicionales. ¡Te amo preciosa!

A mis amigos: Por compartir un viaje de tres años que aunque difícil, ha sido una de las experiencias más satisfactorias de nuestra vida, porque su apoyo, guardia con guardia, sirvió para continuar con éxito.

A mis maestros: Por darme las herramientas necesarias para intentar entender el complejo mundo de la Pediatría, por sus enseñanzas y consejos y por la experiencia transmitida.

A mi UNAM: Por darme coraje y orgullo para cumplir con las metas planeadas y trazar nuevos objetivos, por enseñarme a querer y respetar sus colores y los de mi país... ¡Cómo no te voy a querer!

Y a nuestros niños: Gracias por ser mi motor todos los días, gracias por enseñarme a dar lo mejor de mí y hacerme grande con la sonrisa diaria en cada pase de visita, en cada consulta... Por ellos y para ellos...

“Por mi Raza Hablará El Espíritu”

“COMPARACIÓN ENTRE EL USO DE
CICLESONIDA
VERSUS
FLUTICASONA
EN EL TRATAMIENTO DE ASMA
EN NIÑOS”

RESIDENTE:
ARABLIN OROPEZA SAID EDUARDO

TUTOR CLÍNICO:
DR. JOSÉ HUERTA LÓPEZ

“COMPARACIÓN ENTRE EL USO DE CICLESONIDA VERSUS FLUTICASONA EN EL TRATAMIENTO DE ASMA EN NIÑOS”

Dr. Said Eduardo Arablin Oropeza
Instituto Nacional de Pediatría

RESUMEN

Antecedentes

El tratamiento de sostén en pacientes pediátricos con asma, se basa en uso de corticosteroides en aerosol, entre los cuales encontramos la ciclesonida y la fluticasona. Existen dos principales inhaladores para dicho fin, por un lado los inhaladores presurizados de dosis medida y por otro los inhaladores de polvo seco.

Objetivos

El objetivo de esta revisión es el comparar la utilidad del uso de ciclesonide, tanto con inhaladores presurizados de dosis medida (IPDM), como con inhaladores en polvo seco (IPS), versus fluticasona, en las mismas presentaciones, para el tratamiento de asma en niños.

Estrategia de búsqueda

Se realizó búsqueda de artículos en PUBMED, EMBASE, LILACS y el Centro de Registro de Ensayos Clínicos Aleatorizados de Cochrane.

Criterios de selección

Estudios que compararen el tratamiento con ciclesonide, ya sea en IPDM o IPS, con fluticasona, ya sea en IPDM o IPS, en el tratamiento de niños por debajo de 18 años con asma.

Resultados principales

La ciclesonida y la fluticasona mostraron igual mejoría en los parámetros de control de enfermedad, así como mejoría de calidad de vida. En cuanto a los efectos adversos la ciclesonida mostró la ventaja de no suprimir la secreción de cortisol.

Conclusiones

La ciclesonida es igualmente de efectiva que la fluticasona para el tratamiento de niños con asma moderada y grave persistente, dada la biodisponibilidad de la ciclesonida muestra la ventaja de que puede administrarse una sola vez al día, con menores efectos adversos.

INDICE

Antecedentes.....	5
Definición.....	5
Epidemiología.....	5
Fisiopatogenia.....	7
Diagnóstico.....	8
Tratamiento.....	10
Preguntas de Investigación.....	13
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	13
Criterios para la selección de estudios.....	14
Descripción de los estudios.....	15
Resultados.....	15
Discusión.....	17
Conclusiones.....	17
Implicaciones para la practica clínica.....	18
Implicaciones para la investigación.....	18
Conflictos de Interés.....	18
Referencias.....	19
Tablas.....	21

ANTECEDENTES

Definición

El asma se define operacionalmente como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la que se ponen en juego muchas células y productos celulares variados. La inflamación crónica es asociada con hiperreactividad de la vía aérea que clínicamente se manifiesta con episodios recurrentes de sibilancias, disnea, dolor torácico y tos, particularmente durante la noche o tempranamente en la mañana. Estos episodios usualmente se asocian con grados variables de obstrucción de la vía aérea, que usualmente es reversible, ya sea de forma espontánea o con tratamiento²

Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud, el asma afecta a cerca de 300 millones de personas en el mundo, y constituye la infección crónica más frecuente en la infancia¹ afectando hasta el 12.5% de la población pediátrica. El asma es responsable de una de cada 250 muertes por año y de 15 millones de años de vida perdidos a lo largo de todo el mundo. (GBA 2004).

En los Estados Unidos 15,7 millones de adultos y 6.7 millones de niños sufren de asma¹³. La prevalencia mundial del asma varía entre 1% y el 18% de la población en diferentes países.¹⁴ En los Estados Unidos es de 8.9% y en Canadá 12%. El ISAAC es un proyecto mundial donde el objetivo principal fue obtener datos comparativos de prevalencia y severidad de asma, rinitis y eczema en niños de 6-7 y 13-14 años. En la región de América Latina, participaron 18 centros de 9 países. (Tablas 1,2). Los resultados de la prevalencia del asma infantil son diferentes entre los países de Latinoamérica y en cada región en un país. Los datos limitados sugieren que la prevalencia del asma es menor en las zonas rurales que en urbanas. En el Estudio y Análisis de la realidad del Asma en América Latina (AIRLA) Estudio, 46.275 hogares en 10 naciones de América y Brasil fueron seleccionados para identificar 808 niños y 1.376 adultos con asma. De los 2.184 sujetos participantes, 1.021 (46,8%) presentaron asma leve intermitente, 474 (21,7%) tenían asma leve persistente, 214 (9,8%) asma moderada persistente, y 475 (21,7%) tenían asma persistente grave de acuerdo con la escala de gravedad por parte de la Iniciativa Global para el Asma (GINA).

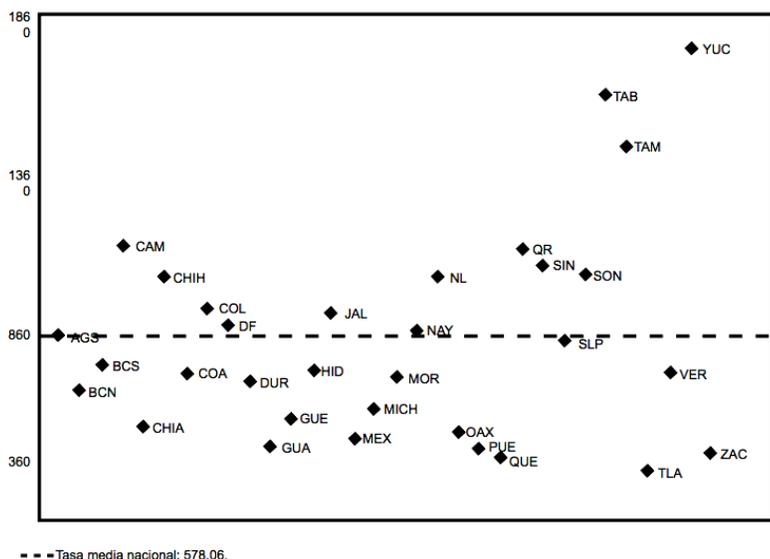
Tabla 1.- ISAAC América Latina. Prevalencia de asma en 52549 niños de 13-14 años de edad

Centro	N	Asma (%)
Cuernavaca	3102	5.5
Costa Rica	3200	18.5
David-Panamá	2885	16.9
Recife	3086	20.9
Lima	3158	28.0
Salvador	3162	12.5
Sao Paulo	3007	10.0
Asunción	2966	12.2
Curitiba	3004	8.6
Puerto Alegre	3195	21.9
Rosario	3008	7.9
Santiago Sur	3051	11.5
Santiago Centro	2944	12.4
Buenos Aires	2996	6.6
Montevideo	3072	15.3
Valdivia	3231	11.9
Punta Arenas	3482	7.3

Tabla 2.- ISAAC América Latina. Prevalencia de asma en 36264 niños de 6-7 años de edad

Centro	N	Asma (%)
Cuernavaca	3097	5.1
Costa Rica	2942	26.9
David-Panamá	3043	19.3
Sao Paulo	3005	10.0
Asunción	2966	6.1
Puerto Alegre	2846	16.8
Rosario	3007	6.5
Santiago Sur	3182	10.5
Santiago Centro	1458	4.1
Buenos Aires	3005	6.6
Montevideo	3071	12.0
Valdivia	3136	16.5
Punta Arenas	3060	10.4

El Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica reportó la incidencia de asma de 298.1 en 2003, y señaló que la proyección a 2007 sería de 308.2, es decir, un incremento de 22.4%.¹³ La incidencia de asma por entidad federativa en pacientes menores de 14 años de edad fue más frecuente en los estados de Yucatán, Tabasco, Tamaulipas y Campeche (tabla 3).¹⁵ En la ciudad de Mérida, Yucatán, el asma, en 1993, mostró que 12% de los pacientes escolares de 6 a 12 años de edad manifestaron la enfermedad en algún momento de su vida. Las consultas por asma aguda se incrementaron 2.1% en 1990 y 4.4% en 2000.¹⁶ La prevalencia en escolares en Ciudad Juárez, Chihuahua, fue de 6.7 para los niños de primer grado (6 a 8 años), y de 7.4 para el grupo de sexto año (11 a 14 años),^{17, 18}.



Incidencia de asma por entidad federativa en niños y adolescentes < 14 años de edad (tasa por 100,000 habitantes).

Fuente: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, SSA Distrito Federal 870.4

Figura 1. Incidencia de asma por entidad federativa en niños y adolescentes menores de 14 años de edad (tasa por 100,000 habitantes). Fuente: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, SSA.

Fisiopatogenia

La inflamación de la mucosa bronquial en el asma es un fenómeno complejo en el que participan diferentes células inflamatorias, como los eosinófilos, los linfocitos T, las células cebadas, los neutrófilos y los macrófagos, así como las células nativas de la mucosa (células epiteliales, fibroblastos, células glandulares y células musculares) y mediadores, como citocinas y las quimiocinas²⁰.

El asma posee una base poligénica, entre los que se incluyen el gen de la IL-4 en la región 5q31 –cuyo alelo IL4*-589T está relacionado con el asma grave²¹, el gen de la metaloproteasa, ADAM-33, en la región 20p13, está relacionado con el remodelado de las vías respiratorias. El polimorfismo del gen relacionado con la IL-5 (IL-5 C-746T) capaz de influenciar el resultado atópico producto de la interacción entre genes.

Numerosos estudios en laboratorio sugieren que las regiones del cromosoma 5q 31-33 son importantes en asma y atopia.^{22, 23} Se considera una conexión importante dentro de las diferentes regiones: 5q (niveles de IgE y de eosinófilos, IL-4, 5 y 13), 6p (HLA-DR) 11q (subunidad B FcεRI, factor de necrosis tumoral α, 12q, 13q (atopia y asma) y 14q (TCR). Otras regiones determinadas 2q, 5p, 11p, 17p, 19p y 21q.

Los eosinófilos son células que han sido identificadas clásicamente como parte del patrón histológico más frecuente en asma. La IL-5, RANTES, eotaxina, y la proteína inflamatoria de macrófagos 1α que participan en la migración de células inflamatorias en las vías respiratorias. Al activar linfocitos B de memoria y una serie de mediadores químicos (interleucina-1, -2, -3, -4 y -5, así como de y factor estimulante colonias de granulocitos (GM-CSF), IFN-γ, y TNF-α), se producen anticuerpos de la clase inmunoglobulina E (IgE) al ser expuestos a alérgenos, se unen por medio del dominio constante Cε3 de la cadena pesada de la IgE a los receptores de alta afinidad para las inmunoglobulinas E (FcεRI), los cuales están presentes en la membrana de las células cebadas y de los basófilos¹⁶. La producción de inmunoglobulina E específica necesita de la participación de una señal de las citocinas IL-4 e IL-13, que son producidas por los linfocitos TH2 (señal 1), y de otra señal derivada de la interacción entre una molécula CD40 de los linfocitos B y su ligando CD40L de los linfocitos T (señal 2)²⁴. Las células T reguladoras y su participación en el control de la tolerancia natural, así como las citocinas inmunorreguladoras de la familia de la IL-17, como la IL-25 está reducida en las personas atópicas^{25,26}

En asma grave y refractaria hay mayores niveles de factor de necrosis tumoral alfa, su fuente son los macrófagos, que la producen ante la activación por medio de los lipopolisacáridos bacterianos de los receptores de tipo Toll.

El proceso inflamatorio crónico de las vías respiratorias en los casos de asma promueve un conjunto de modificaciones tisulares permanentes, conocidas como remodelado bronquial, que se caracteriza por el aumento del espesor de la membrana basal reticular debido a depósito de colágeno, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, neoformación vascular, hipersecreción mucosa e hiperplasia de las células caliciformes. Todas esas alteraciones aumentan el espesor de las paredes de las vías respiratorias (con la consiguiente disminución de su calibre y distensibilidad) y la resistencia al flujo aéreo. Esos fenómenos formarán una obstrucción permanente de las vías respiratorias, con aumento de la respuesta bronquial y reducción acelerada de la función pulmonar^{27,28}. Los factores fibrogénicos derivados de las células inflamatorias, como el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento insulínico (IGF), participan del remodelado de las vías respiratorias, que está modulado por el equilibrio entre las enzimas metaloproteasas (MMP-9) y sus inhibidores (TIMP-1)²⁹.

Diagnóstico

El diagnóstico de asma se puede realizar, en primera instancia, gracias a una historia clínica bien elaborada. La presencia de síntomas como son disnea, sibilancias, tos y dolor torácico es de gran utilidad para el diagnóstico. Esto se hace más evidente cuando estos síntomas se presentan luego de la exposición a alérgenos, con variabilidad estacional y con la presencia de historia familiar de atopia. Otros datos que apoyan el diagnóstico de asma son la variabilidad, la agudización ante irritantes no específicos, como tabaquismo o ejercicio, empeoramiento durante la noche, y una respuesta apropiada ante el tratamiento.

Por otro lado, es de gran utilidad la exploración física, recordando siempre que, ante la variabilidad característica de la enfermedad, se puede encontrar a un paciente con exploración física normal. El principal hallazgo físico en caso de que el paciente tenga agudización del cuadro, es la presencia de sibilancias a la auscultación, hecho que confirma la presencia de limitación para el flujo de aire. Sin embargo, éste dato no es constante. Otros signos pueden ser, dependiendo de la gravedad del cuadro, cianosis, somnolencia, dificultad para hablar, taquicardia, hiperinsuflación torácica y datos de dificultad respiratoria².

Dado que los datos encontrados en la anamnesis y durante la exploración del paciente pueden ser muy variables, de acuerdo a las características propias del mismo paciente y por la gravedad del cuadro, se puede obtener un mayor grado de confianza para el diagnóstico de asma si se realizan mediciones de función pulmonar, las cuales proveen de forma objetiva una medición de la severidad de limitación del flujo de aire, su reversibilidad y su variabilidad, así como también sirven para la confirmación del diagnóstico de asma². Existen varios métodos disponibles para medir la limitación del flujo de aire, sin embargo, hay dos métodos que han ganado aceptación para su uso en niños mayores de 5 años. Estos son la espirometría, particularmente la medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) así como la capacidad vital forzada (FVC), así como la medición de flujo espiratorio pico (PEF). Existen valores predictivos para FEV1, FVC y PEF basados en la edad, sexo y talla, obtenidos de estudios poblacionales. Estos se revisan continuamente, y con la excepción de PEF en donde el rango es muy amplio, son muy útiles para juzgar la normalidad de un valor².

Los términos reversibilidad y variabilidad se refieren a los cambios que se presentan en la sintomatología, ya sea de forma espontánea o en respuesta al tratamiento. El término reversibilidad generalmente se aplica a una mejora rápida en el FEV1 o en PEF, minutos después de inhalar un broncodilatador de acción rápida, o más evidente, una mejoría luego de días o semanas luego de la introducción de tratamiento de control efectivo, como glucocorticosteroides inhalados².

En el caso de niños con asma el objetivo de tratamiento es lograr el control de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y mantener este control por periodos prolongados de tiempo, tomando en cuenta además la seguridad de los medicamentos y el costo que se requiere para lograr dicho objetivo⁴. La relevancia de distinguir entre un “control actual” (definido por el control o la eliminación de manifestaciones clínicas de asma en las semanas o meses recientes), de un “riesgo futuro” (la presencia de exacerbaciones, empeoramiento futuro, o alteraciones en el desarrollo pulmonar), así como la relación que existe entre estos dos conceptos, no se ha estudiado de forma clara en niños pequeños. Sin embargo, la tos y sibilancias vespertinas y el uso de agonistas B2 durante la noche, constituyen en conjunto un predictor de gran peso de una exacerbación en niños de cinco años o menores. Con éstos, se puede predecir un 70% de las exacerbaciones, con una tasa de falsos positivos del 14%. En contraste, no existe un síntoma individual que sea predictivo de una exacerbación de asma⁴.

Por otro lado, existe una gran dificultad para poder definir el control de asma en niños menores de cinco años, ya que solo se depende del reporte de los padres o cuidadores, el cual puede llegar a presentar gran variabilidad. No existe además una medición objetiva de la función pulmonar que haya sido validada en niños menores de cuatro años. En estos casos, se ha preferido la utilización de cuestionarios, que se describen por los padres, entre éstos existen dos instrumentos que han sido bien validados y que probablemente son los más reconocidos para medir la calidad de vida de niños asmáticos, el Cuestionario Pediátrico de calidad de vida para niños asmáticos, y el Cuestionario de calidad de vida en cuidadores de pacientes pediátricos con asma. Éstos han sido utilizados en una gran cantidad de investigaciones clínicas⁵.

Tratamiento

El entendimiento de la fisiopatología del asma nos permite comprender cómo es que el tratamiento de esta enfermedad se ha modificado a lo largo del tiempo. Tratándose de una enfermedad caracterizada por broncoconstricción, el tratamiento en un inicio se encaminó hacia la reversión inmediata de este fenómeno, de tal forma que hasta finales de los años 1980, la terapia con broncodilatadores orales e inhalados constituyó la piedra angular de tratamiento, poniendo atención únicamente en el control de los síntomas, pero menospreciando importantemente la terapia preventiva. Los corticosteroides inhalados fueron los medicamentos utilizados en segunda línea, y se utilizaban únicamente cuando los síntomas eran intratables en cuyos casos, el uso de corticosteroides orales era también inevitable. Sin embargo, actualmente, la evidencia de que el asma, independientemente de su severidad, se caracteriza por una inflamación extensa de la vía aérea, ha garantizado el uso de corticosteroides inhalados para la terapia de mantenimiento del asma, y los corticosteroides sistémicos para el tratamiento de las exacerbaciones severas en el tratamiento hospitalario⁶.

Los glucocorticoides inhalados constituyen actualmente los medicamentos anti-inflamatorios más efectivos para el tratamiento del asma persistente. Existen varios estudios que demuestran su eficacia en la reducción de síntomas, mejorando la calidad de vida, mejorando la función pulmonar, disminuyendo la hiperreactividad bronquial, controlando la inflamación de la vía aérea, disminuyendo la frecuencia y severidad de exacerbaciones y disminuyendo la mortalidad por asma⁶.

La eficacia de corticosteroides depende principalmente de la actividad local del medicamento en los pulmones, al unirse a receptores de esteroides a este nivel. Sin embargo la unión a receptores extrapulmonares, conlleva la aparición de efectos adversos, que pueden presentarse, ya sea por depósito oral del medicamento, de forma localizada, entre las que se destacan disfonía, faringitis y candidiasis, o con la presencia de actividad sistémica, que depende de la cantidad de medicamento absorbido en pulmón y tracto gastrointestinal, la técnica de inhalación., tipo de inhalador utilizado, tamaño de las partículas y el uso o no de espaciadores. Entre los principales efectos adversos extrapulmonares que encontramos se encuentran: supresión adrenal, retardo del crecimiento, osteoporosis, catarata, glaucoma y adelgazamiento de la piel⁷.

Un ICS ideal debe maximizar la cantidad de droga activa en los receptores de la vía aérea y producir un máximo beneficio, mientras se minimiza el transporte a receptores no pulmonares, para disminuir la cantidad de efectos adversos. Entre las características que nos permiten identificar el grado de riesgo/beneficio de un ICS, podemos mencionar las siguientes:

1. Afinidad del receptor y solubilidad en lípidos que determinan su potencia y su vida media, respectivamente. Si se ajusta la dosis se pueden compensar ambos. No confieren ventaja en riesgo/beneficio, ya que ambos se afectan de forma similar.
2. Las partículas en aerosol pequeñas (2-6 μ m) proveen más beneficio, hay que presentar una disponibilidad mayor en las vías aéreas, comparadas con partículas más grandes (>6 μ m), que se fijan más en orofaringe, causando efectos adversos locales, y que además se pueden absorber a la circulación (biodisponibilidad oral), con la producción de efectos adversos sistémicos. Las partículas muy pequeñas (<2 μ m) llegan hasta el espacio alveolar, y de ahí pueden absorberse hacia la circulación (biodisponibilidad pulmonar), evadiendo el aclaramiento hepático y causando efectos adversos sistémicos.
3. Los ICS que se unen menos a proteínas circulantes, presentan mayor cantidad de efectos adversos debido a la mayor disponibilidad de droga libre.
4. La conjugación lipídica de los ICS ocurre exclusivamente en los pulmones. Entre mayor conjugación lipídica se incrementa la vida media pulmonar sin riesgo de efectos sistémicos, mostrando un incremento en la relación beneficio/riesgo.
5. Un ICS en forma de pro-droga, que se puede activar únicamente en los pulmones, tiene un mayor beneficio que uno que se administra en su forma activa o que su conversión se produce tanto en tejido pulmonar como no pulmonar (6).

El control del asma puede mantenerse o incluso mejorar con la intervención de corticosteroides inhalados en etapas tempranas, lo cual permite disminuir no solo el uso de medicamentos de control adicionales, sino que también permite a la larga disminuir efectos irreversibles que disminuyan la función pulmonar⁶.

Entre los glucocorticoides inhalados actualmente disponibles, se encuentran la triamcinolona, flunisolida, budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida.

La fluticasona fue desarrollada en 1990, pudiéndose aplicar en PMDI o DPI, es el glucocorticoide de mayor utilidad en nuestro país, mostrando grandes ventajas como son: unión a proteínas elevada (90%), aclaramiento efectivo (69L/h, vida media inhalada de 10-14 hrs, biodisponibilidad oral (<1%) y pulmonar (26%). La fluticasona muestra un índice riesgo-beneficio muy favorable en dosis media, aunque los estudios actuales refieren que a dosis altas se incrementa la supresión adrenal como efecto adverso.

Por otro lado, la ciclesonida es un nuevo corticosteroide, aprobado en 2004, que se muestra como una alternativa atractiva, dadas las siguientes características farmacocinéticas: depósito pulmonar (52%), depósito orofaríngeo (38%), biodisponibilidad sistémica menor a 1%, aclaramiento de hasta 396 L/h, y unión a proteínas >99%. La ciclesonida funciona como prodroga, convirtiéndose a su metabolito activo, Desisobutyryl-CIC en el pulmón. La baja cantidad del metabolito activo a nivel circulante, produce menor cantidad de efectos adversos. Así mismo, su aclaramiento y biodisponibilidad permiten que pueda administrarse una sola vez al día.

En este estudio se desarrolla una comparación entre estos dos corticosteroides inhalados, la fluticasona y la ciclesonida, con la finalidad de comprobar cuál de éstos resulta de mayor utilidad en el tratamiento del niño con asma.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Al realizar este estudio, tenemos como finalidad contestar las siguientes preguntas de investigación: ¿Qué corticosteroide inhalado disminuye mayor cantidad de síntomas en niños asmáticos?, ¿Qué corticosteroide inhalado es mejor en el mejoramiento de las pruebas de función pulmonar? Y ¿Qué corticosteroide produce menor cantidad de efectos adversos?

HIPÓTESIS

La ciclesonida es mejor que la fluticasona en el control de síntomas nocturnos, prevención en el desarrollo de crisis y menores efectos adversos en niños asmáticos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERAL

- El objetivo de esta revisión es el comparar la utilidad del uso de ciclesonide versus fluticasona, en las mismas presentaciones y dosis equivalentes, para el tratamiento de asma en niños.

OBJETIVOS PRIMARIOS

- Identificar el medicamento que proporciona menor cantidad de síntomas nocturnos.
- Identificar el medicamento que permite menor uso de agonista β_2 de rescate.
- Identificar el medicamento que produzca más mejoría sobre las medidas de función pulmonar (CVF, FEV1, PEF).
- Identificar el medicamento que disminuya el número de crisis asmáticas
- Identificar el medicamento que produzca menor cantidad de efectos adversos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparación entre el uso de ciclesonide aplicado con inhalador en polvo seco versus inhalador presurizado de dosis medida.
- Comparación entre el uso de fluticasona aplicado con inhalador en polvo seco versus inhalador presurizado de dosis medida.

TIPOS DE ESTUDIOS

Se realizará comparación de estudios clínicos aleatorizados, que comparen el uso de ciclesonide y fluticasona en el tratamiento de asma en niños de cualquier sexo, de 0 a 18 años de edad.

TIPOS DE PARTICIPANTES

Niños, sin distinción de sexo, menores de 18 años, que padezcan asma. No se toma en cuenta el tipo o la gravedad del asma presentado.

TIPOS DE INTERVENCIONES

Intervención: Uso de ciclesonida para el manejo de asma en niños. No se hace restricción en cuanto otro tipo de medida utilizada en el tratamiento del asma (broncodilatadores, anticolinérgicos, analgésicos), siempre y cuando no se trate de otro corticosteroide.

Control: Uso de fluticasona para el manejo de asma en niños. No se hace restricción en cuanto otro tipo de medida utilizada en el tratamiento del asma (broncodilatadores, anticolinérgicos, analgésicos), siempre y cuando no se trate de otro corticosteroide.

TIPOS DE MEDIDAS DE RESULTADO

Dado que el estudio compara dos medicamentos utilizados en la fase de sostén, se hace referencia a los datos que nos permitan evidenciar que efectivamente el paciente no recae en una crisis asmática y por lo tanto, no requiere de medicamentos utilizados en la fase de rescate. Por lo anterior, las medidas de resultado serán:

- Ausencia de síntomas nocturnos,
- Disminución del número de crisis con respecto al estado basal.
- Necesidad de uso de beta 2 agonistas de rescate para crisis.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Con la finalidad de identificar estudios potencialmente relevantes, se realizó la revisión en las bases de datos electrónicas EBSCO, PUBMED, EMBASE y Md Consult, todos ellos de 1996 a Agosto de 2009. Las búsquedas se basaron en las siguientes palabras clave: Asma (Asthma), Tratamiento (Treatment), Fluticasona (Fluticasone), Ciclesonida (Ciclesonide), Niños (Children), así como la combinación de dichos resultados.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La búsqueda dio como resultado la identificación de 5 estudios con las características requeridas, 4 de ellos compararon la eficacia y/o eventos adversos de la ciclesonida versus fluticasona, mientras que uno de ellos comparó la eficacia de ciclesonida versus placebo. Dos estudios constituyen revisión sistemática de la literatura, una de ellas en Cochrane, comparando la ciclesonida versus otros corticosteroides, incluyendo la fluticasona, en niños y adultos. Dos de los estudios fueron prospectivos, aleatorizados doble ciego, en donde se comparaba la ciclesonida y fluticasona, exclusivamente en niños; el último estudio de las mismas características a excepción que comparó ciclesonida versus placebo. A continuación se resumen los principales resultados.

RESULTADOS

Control de la enfermedad: Ciclesonida versus fluticasona

Se identificaron 4 artículos con las características requeridas para el presente estudio, en donde se comparaban el uso de ciclesonida y fluticasona en el tratamiento de asma en niños. 3 de los 4 estudios se realizaron en pacientes pediátricos, mientras que uno involucraba tanto pacientes pediátricos como pacientes adultos.

Al realizar comparación entre ciclesonide y fluticasona, en cuanto a efectividad para disminuir síntomas nocturnos, uso de beta 2 agonistas, mejoría de flujo espiratorio pico y prevención de crisis asmáticas, tres de los estudios refirieron igual efectividad para ambos corticosteroides. Por otro lado, los cuatro estudios establecen igual efectividad para mejorar el FEV1. Ninguno de los estudios estableció como parámetro la medición de capacidad vital forzada.

Por otra parte se encontró un estudio que compara ciclesonide versus placebo, en donde, como era esperado, la ciclesonida mejoró todos los parámetros de control de enfermedad.

Efectos adversos: Ciclesonida versus Fluticasona

Se identificaron 4 estudios que comparaban el uso de ciclesonida versus fluticasona con respecto a la aparición de efectos adversos, uno de ellos realizado solo en adultos. En cuanto a los efectos locales, se refiere en dos estudios que se presenta igual presentación con ambos esteroides, aunque existen otros dos que refieren menos efectos locales con la ciclesonide, aunque ambos sin presentar resultados concluyentes. Con respecto a la supresión adrenal, existen dos artículos que refieren que se presenta menos con el uso de ciclesonide que con fluticasona, uno de ellos en adultos, por otro lado un estudio más refiere la presencia de igual supresión adrenal con ambos esteroides. No se identificaron estudios que compararan la presencia de crisis adrenales, alteraciones en el metabolismo óseo o retardo en el crecimiento. Llama la atención que al comparar ciclesonida versus placebo se refiere mayor presencia de efectos adversos locales con el uso del esteroide. Sin embargo en todos los estudios al realizar el análisis global se refiere sin cambios significativos.

Calidad de vida: Ciclesonida versus Fluticasona

Se identificaron tres estudios que comparaban la calidad de vida mediante el resultado de cuestionario de calidad de vida (PAQLQ), los días libres de sintomatología, los días sin uso de beta 2 agonistas y los días sin despertares nocturnos, en todos se refiere a ambos corticosteroides como equivalentes. Al comparar ciclesonida versus placebo, únicamente mediante aplicación de PAQLQ en un estudio, se refiere mejoría de la calidad de vida con el uso del esteroide.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman que la ciclesonida y la fluticasona son igualmente efectivas, al lograr disminuir los síntomas relacionados con el asma moderada y severa persistente en niños, así como el mantenimiento del control de la enfermedad, y mejoría de la función pulmonar, siendo dichos hallazgos consistentes en todos los estudios revisados.

Por otro lado en cuanto a la presencia de eventos adversos relacionados con el uso de uno u otro medicamento, ambos presentan la misma frecuencia de efectos adversos, si bien no existen estudios que describan la presencia de crisis adrenal, ni sobre en el metabolismo óseo. Los estudios en donde refiere mejoría de los síntomas locales de la ciclesonida versus la fluticasona refieren que los resultados no son concluyentes, además de que uno de éstos se presentó en adultos. Por otro lado existe un estudio en niños que refiere menor incidencia de supresión de secreción adrenal.

En cuanto a la calidad de vida, ambos medicamentos resultan en una mejoría satisfactoria tanto de los cuestionarios establecidos en la literatura, así como también en la mejoría general al disminuir la aparición de síntomas nocturnos, así como incrementar los días libres de enfermedad y aquellos en los que no requieren tratamiento de rescate.

Dada la biodisponibilidad de ambos medicamentos, la ventaja que puede ofrecer la ciclesonida versus la fluticasona es la dosificación, al lograr establecer un esquema de una dosis diaria, manteniendo los mismos efectos benéficos y disminuyendo los efectos adversos, principalmente la supresión adrenal.

CONCLUSIONES

El presente estudio sugiere que la ciclesonida y la fluticasona son igualmente efectivos para el tratamiento del asma moderada y severa persistentes, sin embargo la ciclesonida se muestra como mejor opción al requerir una sola dosis al día, disminuyendo la supresión adrenal.

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

El presente estudio nos brinda la oportunidad de nuevas alternativas al momento de decidir el tratamiento que administraremos a nuestros pacientes que padecen asma. La ciclesonida, si bien no conocida por buena parte del grupo profesional que atiende a niños asmáticos, resulta ser tan efectivo como la fluticasona, medicamento que se utiliza en un gran porcentaje de estos pacientes; y no solo eso, sino que además, dadas sus propiedades farmacocinéticas, la ciclesonida nos permite administrarlo una sola vez al día, con lo cual se incrementa el apego al tratamiento. El mejor apego se traduce en un mejor control de la enfermedad con mejoría en el pronóstico del paciente.

Por otro lado, el uso de ciclesonida en comparación de fluticasona, disminuye al menos reportándose en algunos estudios, la presencia de efectos adversos indeseables, tanto de forma local como sistémica. En el caso de los primeros la presencia de candidiasis oral, y en el caso de los segundos, manteniendo intacto el eje hipotálamo-hipófisis, de tal forma que resulta más seguro que el uso de otros corticosteroides.

IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Ya que hemos encontrado que ambos medicamentos, tanto ciclesonida como fluticasona permiten un control adecuado de la sintomatología en los pacientes pediátricos que padecen asma, resulta deseable identificar, como objetivos secundarios que no pudimos identificar en este estudio, el tipo de dispositivo que brinde los mejores resultados, tanto en el uso de uno como otro corticosteroide inhalado.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No se tiene ningún conflicto de interés, se declara que no se contó con ningún financiamiento que pudiera sesgar los resultados del presente estudio.

REFERENCIAS:

1. Asthma Fact Sheet No. 7. World Health Organization. Mayo 2008. www.who.com.
2. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute / World Health Organization workshop report. 2008.
3. Global Strategy for the Diagnosis and management of Asthma In Children 5 years and younger. National Heart, Lung and Blood Institute / World Health Organization workshop report. 2009.
4. Sierna-Monge JJ, Del Río BE, et. al. Asma en el niño. En: Méndez JI, Huerta JG, et. al. Alergia: Enfermedad multisistémica. Editorial Médica Panamericana, 2008, p. 135-152.
5. Mussaffi H, Omer R, Prais D, Et. Al. Computerised paediatric asthma quality of life questionnaires in routine care. Arch. Dis. Child. (2007) 92: 678-682.
6. Ricciardolo FL. The treatment of asthma in children: Inhaled corticosteroids. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 20 (2007) 473-482
7. Abdullah AK, Khan S. Evidence-Based Selection of Inhaled Corticosteroid for Treatment of Chronic Asthma. Journal of Asthma. (2007). 44: 1-12.
8. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults (Review). Cochrane Database Syst Rev. (2008). 16; (2): CD 007031.
9. Gulliver T, Morton R, Eid N. Inhaled Corticosteroids in children with asthma: pharmacologic determinants of safety and efficacy an other clinical considerations. Paediatr Drugs. (2007); 9 (3): 185-94.
10. Rizzo MC, Solé D. J. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety versus efficacy. J. Pediatr Rio J. (2006); 82(5): S198-205.
11. Pedersen S, Engelstäter R, Et. al. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. (2009) 22: 214-220.
12. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once daily ciclesonide in children: Efficacy and safety in Asthma. The Journal of Pediatrics. March (2006) 377-384.
13. Urbano Frank L. MD, Review of the NAEPP 2007 expert panel report on asthma diagnosis and treatment guidelines. J Manag Care Pharm. 2008; 14(1):41-49
14. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive sum mary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59 (5):469-78
15. Martínez-Vázquez MA, Torres-Medina M. Asma y estado de mal asmático. Epidemiología 2004; 21(30):1-3.
16. Aguilar Ríos José Miguel, León Burgos Verónica, Baeza Bacab Manuel A. Prevalencia de asma aguda en niños y adolescentes de Mérida, Yucatán, México. Revista Alergia México 2009; 56(1):3-8
17. Sanín-Aguirre Luz Helena M.D., D.C., Téllez-Rojo, Martha María M.S., M.C., LaCasaña-Navarro Marina. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua Albino Barraza-Villarreal. Salud pública de México vol.43, no.5, septiembre-octubre de 2001 433-443
18. Tatto-Cano MI, Sanín-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalencia del asma, rinitis y eczema en niños escolares de Cuernavaca, Morelos. Salud Pública Mex 1997; 39 (6):497-506.
19. Illi S, von ME, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet 2006; 368:763-770.
20. Busse, W.W., Rosenwasser, L.J. Mechanisms of asthma. J Allergy Clin Immunol 2003, 111(3, Part 2): S799.

21. Sandford, A.J., Chagani, T., Zhu, S. et al. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106(1 Pt 1): 135-4023.
22. Minshall, E.M., Leung, D.Y.M., Martin, R.J. et al. Eosinophil associated TGF β 1 mRNA expression and airways fibrosis in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997, 17: 326-33.
23. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992;47:537-542.
24. Barbee, R.A., Murphy, S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102(4, Part. 2): S65.
25. Tonnel, A.B., Tillie-Leblond, I. IgE dependent hypersensitivity and allergic inflammation. *Rev Prat.* 2007, 57: 1306-12.
26. Holgate, S.T. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 1997, 350(Suppl. 2): S115.
27. Magnan, A., Vervloet, D. Pathophysiological mechanisms of asthma and atopy: old and new concepts. *Bull Acad Natl Med* 2005, 189: 1451-9.
28. Gomes, I., Mathur, S.K., Espenshade, B.M. et al. Eosinophil-fibroblast interactions induce fibroblast IL-6 secretion and extracellular matrix gene expression: Implications in fibrogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116: 796-804.
29. Chiappara, G., Gagliardo, R., Siena, A. et al. Airway remodelling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001, 1: 85-93. Review.

TABLA 1. EFICACIA: CICLESONIDA VERSUS PLACEBO																					
	Titulo	Autores	Intervención	Síntomas Nocturnos			Uso de b2 agonistas			CVF			FEV1			PEF			Crisis asmática		
				Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor
1	<i>Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults (Review)</i>	Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ.	Comparación entre ciclesonide/budesonide y ciclesonide/fluticasona Niños y adultos		x			x						x				x			
2	<i>Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma</i>	Pedersen S, Engelstätter R. Et. al.	Ciclesonide versus flitucasona en niños con asma moderada a severa		x			x						x				x			
3	<i>A Comparative Study of Inhaled Ciclesonide 160 mg/day and Fluticasone Propionate 176 mg/day in Children With Asthma</i>	Pedersen S, Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstätter R.	Eficacia y seguridad de ciclesonida 80 mg dos veces al día y fluticasona 88 mcg dos veces la día en niños y adolescentes con asma persistente.		x			x						x				x			
4	<i>Evidence-Based Selection of Inhaled Corticosteroid for Treatment of Chronic Asthma</i>	Abdullah AK, Khan S.	Comparación entre todos los corticosteroides, incluyendo ciclesonide y fluticasona. Incluye adultos												x				x		

Tabla 4. Efectos Adversos: Ciclesonida versus Placebo

	Titulo	Autores	Intervención	Locales			Supresión adrenal			Crisis Adrenal			Metabolismo óseo			Retardo de Crecimiento		
				Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor
1	<i>Once-daily ciclesonide in children: Efficacy and safety in asthma</i>	<i>Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME.</i>	Ciclesonide a dosis de 40, 80 y 160 mg versus placebo en niños con asma			x		x										

Tabla 5 . Calidad de Vida Ciclesonida versus Fluticasona

	Titulo	Autores	Intervención	PAQLQ			Días sin síntomas			Días sin uso de B2 agonistas			Días sin despertares nocturnos				
				Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor		
1	<i>Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma</i>	<i>Pedersen S, Engelstätter R. Et. al.</i>	Ciclesonide versus fluticasona en niños con asma moderada a severa		x			x			x				x		
2	<i>A Comparative Study of Inhaled Ciclesonide 160 mg/day and Fluticasone Propionate 176 mg/day in Children With Asthma</i>	<i>Pedersen S, Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstätter R.</i>	Eficacia y seguridad de ciclesonida 80 mg dos veces al día y fluticasona 88 mcg dos veces la día en niños y adolescentes con asma persistente.					x							x		
3	<i>Evidence-Based Selection of Inhaled Corticosteroid for Treatment of Chronic Asthma</i>	<i>Abdullah AK, Khan S.</i>	Comparación entre todos los corticosteroides, incluyendo ciclesonide y fluticasona. Incluye adultos		x												