

Comparación entre el uso de ciclesonida *versus* fluticasona en el tratamiento de asma en niños

Dr. Said Eduardo Arablin Oropeza,* Dr. José G Huerta López,** Dr. Horacio del Olmo***

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. **Objetivo:** 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:** Se analizaron estudios que compararon 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: 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 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.

Palabras clave: Ciclesonida, fluticasona, asma, niños.

ABSTRACT

Background: The maintenance treatment in pediatric patients with asthma is based in the use of aerosol corticosteroids, where we have ciclesonide and fluticasone. There are two types of inhalation dispensers for their use: in one side the measured dosage inhalator (MDI) and on the other side dry powder inhalator (DPI). **Objective:** To compare the utility between ciclesonide versus fluticasone, and the difference using them with MDI or DPI for treatment of asthma in children. **Search strategy:** A search was done in journals databases as PUBMED, EMBASE, LILACS and Cochrane library. **Selection criteria:** We searched for studies comparing treatment with ciclesonide versus fluticasone, both in DMI and DPI, in the treatment of children younger than 18 years diagnosed with asthma. **Results:** As well as fluticasone, ciclesonide showed same amelioration of disease control parameters, and also in patient's quality of life. Referring to adverse events, ciclesonide showed the advantage of not inhibiting cortisol secretion. **Conclusions:** Ciclesonide is equally effective as fluticasone in the treatment of children with persistent

* Médico Residente del Servicio de Alergia, INP.

** Jefe del Servicio de Alergia, INP.

*** Médico Alergólogo Pediatra egresado del INP.

moderate and severe asthma. Besides, bioavailability of ciclesonide allows administration once a day with fewer adverse events.

Key words: *Ciclesonide, fluticasone, asthma, children.*

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 hipereactividad 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 tratamiento.²

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 infancia,¹ 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).

Cuadro I. ISAAC América Latina. Prevalencia de asma en 52,549 niños de 13-14 años de edad.

Centro	N	Asma (%)
Cuernavaca	3,102	5.5
Costa Rica	3,200	18.5
David-Panamá	2,885	16.9
Recife	3,086	20.9
Lima	3,158	28.0
Salvador	3,162	12.5
Sao Paulo	3,007	10.0
Asunción	2,966	12.2
Curitiba	3,004	8.6
Puerto Alegre	3,195	21.9
Rosario	3,008	7.9
Santiago Sur	3,051	11.5
Santiago Centro	2,944	12.4
Buenos Aires	2,996	6.6
Montevideo	3,072	15.3
Valdivia	3,231	11.9
Punta Arenas	3,482	7.3

En los Estados Unidos 15.7 millones de adultos y 6.7 millones de niños sufren de asma.¹³ La prevalencia mundial del asma varía entre 1 y 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 (*Cuadros I y II*) (*Figura 1*). 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), 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%) asma persistente grave, de acuerdo con la escala de gravedad por parte de la iniciativa global para el asma (GINA).

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

Cuadro II. ISAAC América Latina. Prevalencia de asma en 36,264 niños de 6-7 años de edad.

Centro	N	Asma (%)
Cuernavaca	3,097	5.1
Costa Rica	2,942	26.9
David-Panamá	3,043	19.3
Sao Paulo	3,005	10.0
Asunción	2,966	6.1
Puerto Alegre	2,846	16.8
Rosario	3,007	6.5
Santiago Sur	3,182	10.5
Santiago Centro	1,458	4.1
Buenos Aires	3,005	6.6
Montevideo	3,071	12.0
Valdivia	3,136	16.5
Punta Arenas	3,060	10.4

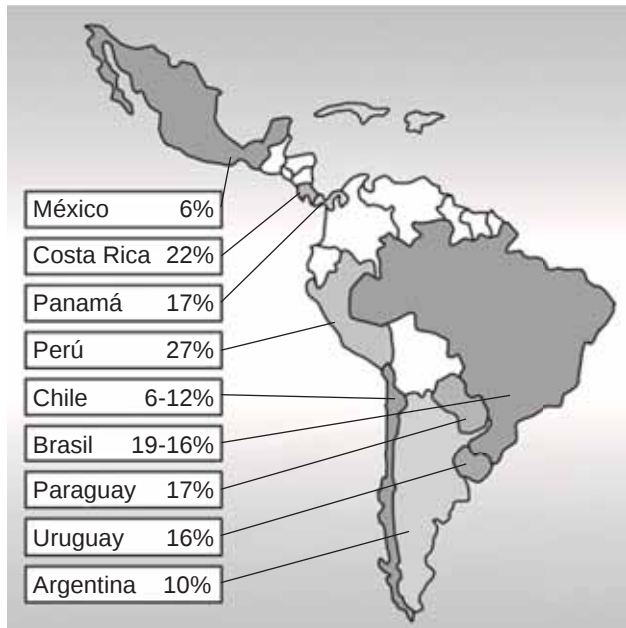


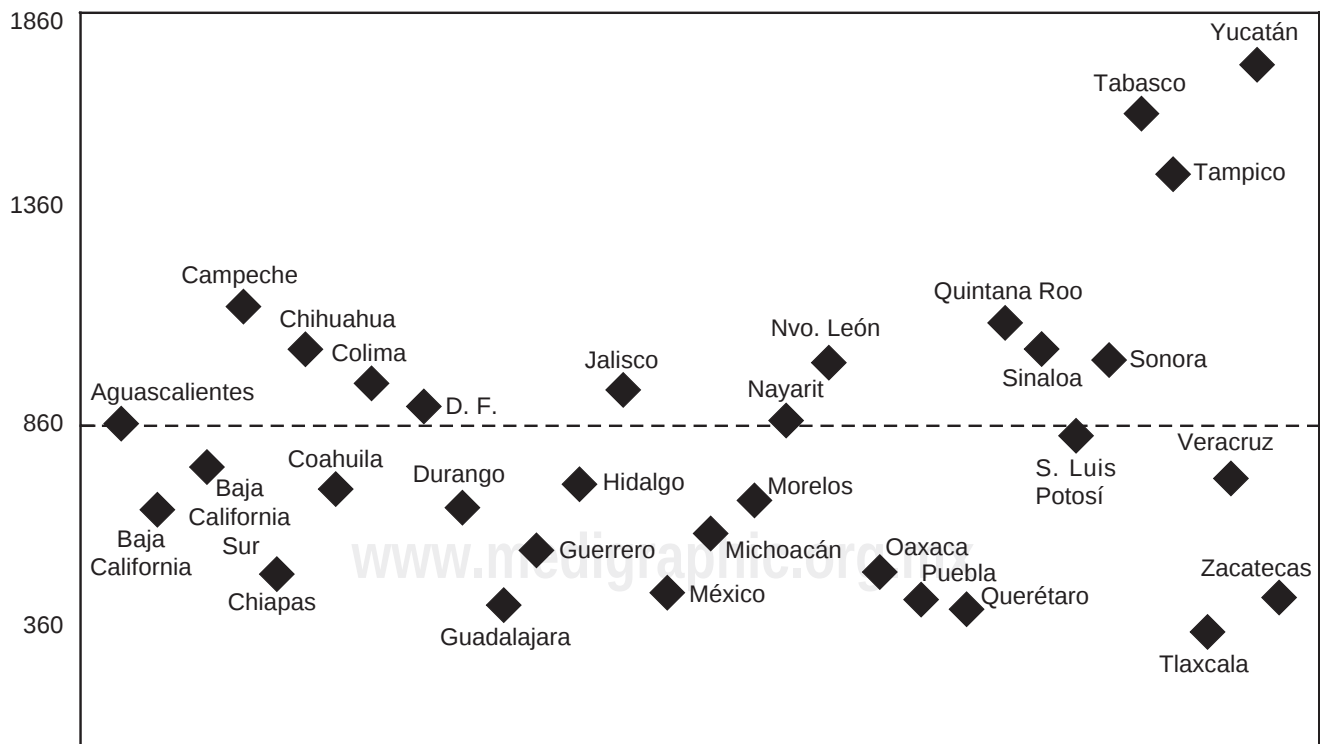
Figura 1. Estudio ISAAC. Prevalencia de síntomas de asma infantil en países latinoamericanos.

de 14 años de edad fue más frecuente en los estados de Yucatán, Tabasco, Tamaulipas y Campeche (*Cuadro III*).¹⁵ En la ciudad de Mérida, Yucatán, 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}

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 quimiocinas.²⁰

El asma posee una base poligénica, entre la que se incluye el gen de la IL-4 en la región 5q31 –cuyo alelo IL4*–589T está relacionado con el asma grave;²¹ el gen de la metaloproteasa, ADAM-33, en la región 20p13,



---Tasa media nacional 578.06.

Cuadro III. 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.]

está relacionado con el remodelado de las vías respiratorias. El polimorfismo del gen relacionado con la IL-5 (IL-5 C-746T) es 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 atopía.^{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 son 2q, 5p, 11p, 17p, 19p y 21q.

Los eosinófilos clásicamente han sido identificados como parte del patrón histológico más frecuente. La IL-5 tiene un papel central en las quimiocinas, como 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 factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), IFN-γ, y TNF-α 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 inmunoglobulina E 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 basófilos.¹⁶ 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 están reducidas 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 célu-

las 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 disnea, sibilancias, tos y dolor torácico son de gran utilidad para el diagnóstico. Esto se hace evidente cuando tales síntomas se presentan luego de la exposición a alérgenos, con variabilidad estacional y con la presencia de historia familiar de atopía. 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, este 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 respiratoria.²

Puesto 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 asma.² Existen varios métodos disponibles para medir la limitación del flujo del 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) y 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. Éstos 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 valor.²

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 inhalados.²

En el caso de niños con asma, el objetivo del 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 objetivo.⁴

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 asma.⁴

Por otro lado, existe una gran dificultad para poder definir el control del asma en niños menores de cinco años, ya que sólo 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 clínicas.⁵

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 ochenta, la terapia con broncodilatadores orales e inhalados constituyó la piedra angular del 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 hospitalario.⁶

Los glucocorticoides inhalados constituyen actualmente los medicamentos antiinflamatorios 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 y la función pulmonar, disminuyendo la hiperreactividad bronquial, controlando la inflamación de la vía aérea, y disminuyendo la frecuencia y severidad de exacerbaciones y la mortalidad por asma.⁶

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 «*hoarseness*», 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, adelgazamiento de la piel y «*bruising*».⁷

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 μm) proveen más beneficio; algunas presentan una disponibilidad mayor en las vías aéreas, comparadas con partículas más grandes ($> 6 \mu\text{m}$), que se fijan con mayor frecuencia en orofaringe, causando efectos adversos locales; además se pueden absorber a la circulación (biodisponibilidad oral) con la producción de efectos adversos sistémicos. Las partículas muy pequeñas ($< 2 \mu\text{m}$) 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 prodroga, 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 sólo el uso de medicamentos de control adicionales, sino que también permite a la larga disminuir efectos irreversibles que disminuyan la función pulmonar.⁶

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

La fluticasona fue desarrollada en 1990, con aplicación en PMDI o DPI; es el glucocorticoide de mayor utilidad en nuestro país; muestra grandes ventajas como: unión a proteínas elevada (90%), aclaramiento efectivo (69 L/h, vida media inhalada de 10-14 h, 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, Desisobutiril-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? ¿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 GENERALES

- El objetivo de esta revisión es el comparar la utilidad del uso de ciclesonida *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 mayor 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 ciclesonida 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.

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

TIPOS DE ESTUDIOS

Se realizarán estudios clínicos aleatorizados que comparen el uso de ciclesonida 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 MdConsult, 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 comparó la ciclesonida y la fluticasona, exclusivamente en niños; el último estudio de las mismas características comparó ciclesonida versus placebo. A continuación se resumen los principales resultados.

RESULTADOS

CONTROL DE LA ENFERMEDAD: CICLESONIDA VERSUS FLUTICASONA (CUADROS IV Y V)

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

Al realizar comparación entre ciclesonida 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 ciclesonida versus placebo, en donde, como era esperado, la ciclesonida mejoró todos los parámetros de control de enfermedad.

EFFECTOS ADVERSOS: CICLESONIDA VERSUS FLUTICASONA (CUADROS VI Y VII)

Se identificaron 4 estudios que comparan el uso de ciclesonida versus fluticasona con respecto a la aparición de efectos adversos, uno de ellos realizado sólo en adultos. En cuanto a los efectos locales, se refiere en dos estudios que se hay igual presentación con ambos esteroides, aunque existen otros dos que refieren menos efectos locales con la ciclesonida, 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 ciclesonida que con fluticasona,

Cuadro IV. Eficacia: Ciclesonida versus placebo.

Título	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
1 Ciclesonida versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults (Review)	Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ	Comparación entre ciclesonida/budesonide y ciclesonida/fluticasona niños y adultos	x			x			x		x		x	
2 Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma	Pedersen S, Engelstätter R et al	Ciclesonida versus fluticasona en niños con asma moderada a severa	x			x			x		x		x	
3 A comparative study of inhaled ciclesonide 160 mg/day and fluticasone propionate 176 mg/day in children with asthma	Pedersen S, García ML, Manjra A, Theron I, Engelstätter R	Eficacia y seguridad de ciclesonida 80 µg dos veces al día y fluticasona 88 mg dos veces al día en niños y adolescentes con asma persistente	x			x			x		x		x	
4 Evidence-Based Selection of Inhaled Corticosteroid for Treatment of Chronic Asthma y fluticasona.	Abdullah AK, Khan S	Comparación entre todos los corticosteroides, incluyendo ciclesonida y fluticasona. Incluye adultos							x		x			

Cuadro V. Eficacia: Ciclesonida versus placebo.

Título	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
1 Once-daily ciclesonide in children: Efficacy and safety in asthma	Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME	Ciclesonida a dosis de 40, 80 y 160 mg versus placebo en niños con asma				x			x		x			

Cuadro VI. Efectos adversos: Ciclesonida versus fluticasona.

Título	Autores	Intervención	Locales		Supresión adrenal		Crisis adrenal		Metabolismo óseo		Retardo de crecimiento	
			Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Igual
1 Ciclesonida versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults (Review)	Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ	Comparación entre ciclesonida/budesonide y ciclesonida/fluticasona niños y adultos	x									
2 Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma	Pedersen S, Engelstätter R et al	Ciclesonida versus fluticasona en niños con asma moderada a severa	x			x						
3 Evidence-based selection of inhaled corticosteroid for treatment of chronic asthma	Abdullah AK, Khan S	Comparación de todos los corticosteroides incluyendo ciclesonide vs fluticasona, adultos	x			x					x	
4 A comparative study of Inhaled ciclesonide and fluticasone in children with asthma	Pedersen S, García ML, Manjra AL, Theron I, Engelstätter R	Comparación ciclesonida los corticosteroides, incluyendo ciclesonida 160 vs fluticasona. 176 en niños con asma	x			x						

Cuadro VII. Efectos adversos: Ciclesonida versus placebo.

Título	Autores	Intervención	Locales		Supresión adrenal		Crisis adrenal		Metabolismo óseo		Retardo de crecimiento	
			Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Igual
1 Once-daily ciclesonide in children: Efficacy and safety in asthma	Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME	Comparación entre ciclesonida/budesonide y ciclesonida/fluticasona niños y adultos	x			x						

Cuadro VIII. Calidad de vida ciclesonida versus fluticasona.

Título	Autores	Intervención	PAQLQ		Días sin síntomas		Días sin uso de B2 agonistas		Días sin despertares nocturnos	
			Mejor	Igual	Peor	Mejor	Igual	Peor	Mejor	Peor
1 Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma	Pedersen S, Engelstätter R et al	Ciclesonida versus fluticasona en niños con asma moderada a severa		x			x			
2 A comparative study of inhaled ciclesonide 160 mg/day and fluticasone propionate 176 mg/day in children with asthma	Pedersen S, García ML, Manjra A, Theron I, Engelstätter R	Eficacia y seguridad de ciclesonida 80 mg dos veces al día y fluticasona 88 µg dos veces al día en niños y adolescentes con asma persistente		x					x	
3 Evidence-based selection of inhaled corticosteroid for treatment of chronic asthma	Abdullah AK, Khan S	Comparación de todos los corticosteroides incluyendo ciclesonide vs fluticasona, adultos		x						

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 (CUADRO VIII)

Se identificaron tres estudios que comparan la calidad de vida mediante el resultado del cuestionario (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, como en la mejoría general al disminuir la aparición de síntomas nocturnos e incrementar los días libres de enfermedad y aquéllos en los que no se requiere 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 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 efectivas 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

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 es conocida por buena parte del grupo profesional que atiende a niños asmáticos, resulta ser tan efectiva como la fluticasona, medicamento que se utiliza en un gran porcentaje de estos pacientes; y no sólo eso, sino que además, dadas sus propiedades farmacocinéticas, 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 con fluticasona, disminuye, 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asthma Fact Sheet No. 7. World Health Organization. www.who.com 2008.
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: 135-152.
5. Mussaffi H, Omer R, Prais D et al. Computerized 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* 2007; 20: 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 DJ. 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* 2006: 377-384.
13. Urbano FL. 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 summary 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 RJM, León BV, Baeza BMA. Prevalencia de asma aguda en niños y adolescentes de Mérida, Yucatán, México. *Revista Alergia México* 2009; 56(1): 3-8.
17. Sanín-Aguirre LH, Téllez-Rojo, Martha M. LaCasaña-Navarro M. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua Albino Barraza-Villarreal. *Salud Pública de México* 2001; 43(5): 433-443.
18. Totto-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 sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-770.
20. Busse WW, Rosenwasser LJ. Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(3, Part 2): S799.
21. Sandford AJ, 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 EM, Leung DYM, Martin RJ 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 RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(4, Part. 2): S65.
25. Tonnel AB, Tillie-Leblond I. IgE dependent hypersensitivity and allergic inflammation. *Rev Prat* 2007; 57: 1306-12.
26. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 1997; 350(Suppl. 2): SII5.
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 SK, Espenshade BM et al. Eosinophil-fibroblast interactions induce fibroblast IL-6 secretion and extra-cellular 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 Review* 2001; 1: 85-93.

Dirección para correspondencia:
Dr. Said Eduardo Arablin Oropeza
Insurgentes Sur 3700-C
Colonia Insurgentes Cuicuilco,
3er. piso Servicio de Alergia
Delegación Coyoacán
México, D.F. CP 04530
E-mail: said_arablin@yahoo.com.mx