

## Relación inversa entre el esquema de tratamiento (dosis, frecuencia y tipo) con esteroides inhalados y el crecimiento lineal en niños con asma

Dr. José Huerta López,\* Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez,\*\*  
Dr. Horacio Del Olmo Téllez,\*\*\* Dra. Adriana Leonor Salmorán\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** La inflamación crónica está asociada a un aumento en la hiperreactividad de la vía aérea que conduce a los episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica, y tos, particularmente en la noche o temprano en la mañana. Se estima que hay 300 millones de individuos afectados; la prevalencia global del asma reportada en GINA (Global Initiative for Asthma) varía entre el 1 al 18% de la población en diferentes países. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que 15 millones de años-vida ajustados para incapacidad han sido perdidos anualmente debido al asma, representando el 1% del total de la carga global por enfermedad. El crecimiento lineal se define como el crecimiento de la masa corporal a través del tiempo, es decir, de la composición corporal de acuerdo a la edad. La monitorización del crecimiento se realiza a través de la somatometría y del análisis de las características corporales, comparando los hallazgos con los parámetros poblacionales que para cada uno de ellos se han descrito como habituales de acuerdo al sexo y edad. El seguimiento del estado nutricional de la población tiene como objetivo primordial observar en el tiempo el progreso, estabilidad o deterioro de variables o indicadores antropométricos, con el fin de alertar sobre situaciones no deseables, medir las consecuencias de planes y programas.

Los glucocorticoides ocupan un lugar preferente en el manejo de diversas enfermedades, porque su rendimiento terapéutico es muy elevado, pero con frecuencia, su utilización en la clínica se acompaña de consecuencias no deseadas que, en ocasiones, son graves.

Cuando se utiliza por vía inhalatoria, sólo se consigue el depósito pulmonar de aproximadamente el 20% de la dosis de glucocorticoides utilizada. Del 80% restante, una parte variable se deglute, existiendo, en cualquier caso disponibilidad sistémica de una fracción del fármaco. Es por eso que los esteroides inhalados no se encuentran libres de efectos secundarios. Los riesgos de efectos sistémicos dependen de algunos factores: biodisponibilidad del fármaco, potencia supresora del eje hipotálamo hipofisario adrenal del mismo, metabolismo de primer paso en el hígado, vida media y dosis empleada.

En dosis fisiológicas los esteroides son inductores del crecimiento, actuando sinérgicamente con otros factores. En dosis elevadas y sobre todo cuando se administran en largos periodos se hace evidente un efecto catabólico e inhibidor del crecimiento lineal.

Los efectos indirectos son mediados por citoquinas, factores de crecimiento y hormonas calciotrópicas, así como niveles disminuidos de la proteína de unión al factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGFBP-1). Las altas concentraciones de esteroides inhiben la producción de

\* Jefe de Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

\*\* Centro Colaborador Cochrane del INP. Red Cochrane Mexicana.

\*\*\* Médico adscrito del Servicio de Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\*\* Especialidad en Pediatría.

colágeno tipo I y III por los fibroblastos, así como de glucosaminoglicano, afectando por tanto la formación de la matriz y el colágeno extracelular.

La administración *in vivo* de altas dosis de glucocorticoides a niños, produce caída en niveles séricos de procolágeno tipo 1 en 24 horas, lo que conlleva a un bloqueo del crecimiento lineal, en un efecto relacionado con la dosis y el intervalo de administración.

Los esteroides retardan el cierre epifisario, contribuyendo a la maduración ósea retrasada que es característica de niños tratados con altas dosis.

**Objetivos:** Determinar si la terapia con esteroide inhalado causa disminución del crecimiento lineal en niños con asma.

**Material y métodos:** Se realizarán revisiones de: meta-análisis, revisiones sistematizadas aleatorizadas, doble ciego controlados, estudios transversales, casos y controles, de cohorte, ensayos clínicos y revisiones narrativas, dentro de los cuales se incluyan los siguientes criterios: sujetos menores de 18 años, ambos sexos, con diagnóstico establecido de asma leve y moderado, que no hayan recibido esteroides de forma sistémica y que tengan uso de esteroides inhalados por un mínimo de 3 meses, y tiempo de búsqueda de 10 años a la fecha. Se utilizará el nivel de evidencia según los lineamientos de Oxford.

**Palabras clave:** Asma, niños, escolares, adolescentes, crecimiento lineal, glucocorticoides, esteroides, corticosteroides, beclometasona, fluticasona, budesonide, triamcinolona,

## ABSTRACT

**Background:** Chronic inflammation is associated with the increase of airway hyperreactivity. This condition leads to recurrent episodes of sibilance, dyspnea, thoracic oppression, and cough, especially during the night or early in the morning. It is estimated that there are 300 million people affected. The prevalence of asthma reported by GINA (Global Initiative for Asthma) ranges from the 1% to the 18% of the population in different countries. The World Health Organization (WHO) has estimated that 15 million years of life have been lost due to asthma. This figure represents the 1% of the total global burden generated by this disease. Linear growth is defined as the growth of body weight along time; that is to say, of the corporal composition according to age. The growth monitoring is performed through somatometry and the analysis of the body characteristics, comparing the findings to the population parameters that have been described as habitual according to sex and age. The follow-up of the nutritional condition primarily presents the objective of observing progress, stability and or deterioration of anthropometric variables or indicators along time. The aim of the aforementioned fact is to alert about some undesirable situations, and to measure or assess the consequences of plans and programs. Glucocorticoids present a preferential place in the management of diverse diseases because their therapeutic performance is very high, but frequently their clinical use is accompanied by undesirable consequences that sometimes are serious. When they are used through the inhalatory route, just the 20% of the dose of the glucocorticoids used is achieved as pulmonary accumulation. From the remaining 80%, a variable part is swallowed; nevertheless, there is a systemic availability of the drug. Therefore, inhaled steroids are not exempt of side effects. The risks from the systemic effects depend on certain factors: drug bioavailability, suppressor power of the hypothalamic- hypophyseal (pituitary)-adrenal axis, the first step in liver metabolism, average lifetime, and the used dose. In physiological doses, steroids induce growth, working in a synergic way along with other factors. A catabolic and inhibiting effect of linear growth is evident when steroids are given in high doses and especially when they are administered during long periods. The indirect effects are mediated by cytokines, growth factors, and calcium-tropic hormones, as well as a reduced level of the type 1 insulin-like growth factor binding protein-1. High concentrations of steroids inhibit the production of type I and III collagen through fibroblasts, as well as the generation of glucosaminoglycan, affecting this way the formation of the matrix, and the extra-cellular collagen. The administration *in vivo* of glucocorticoids to children produces a decrease in the serum levels of type I procollagen in 24 hours. This previously mentioned fact leads to a block of linear growth, in an effect related to the dose and the interval of administration. Steroids delay the epiphyseal closure, contributing to delayed osseous maturation, which is characteristic of children who have been treated with high doses. **Objectives:** To establish if the therapy by means of inhaled steroids is a cause for linear growth decrease in children presenting asthma. **Material and methods:** It will be performed reviews of: meta-analysis, randomized systematic reviews, controlled double-

*blind studies, transversal studies, cohort cases and controls, clinical studies, and narrative reviews including the following criteria: individuals being younger than 18 years old, from both sexes, with an established diagnosis of mild and moderate asthma, and patients that had not received steroids in a systemic way and who present use of inhaled steroids for a minimum of 3 months. The seeking time will be from 10 years ago up to date. The level of evidence according Oxford guideline will be used.*

**Key words:** Asthma, children schoolchildren, adolescents, linear growth, glucocorticoids, steroids, corticosteroids, beclometasone, fluticasone, budesonide, triamcinolone.

## MARCO TEÓRICO

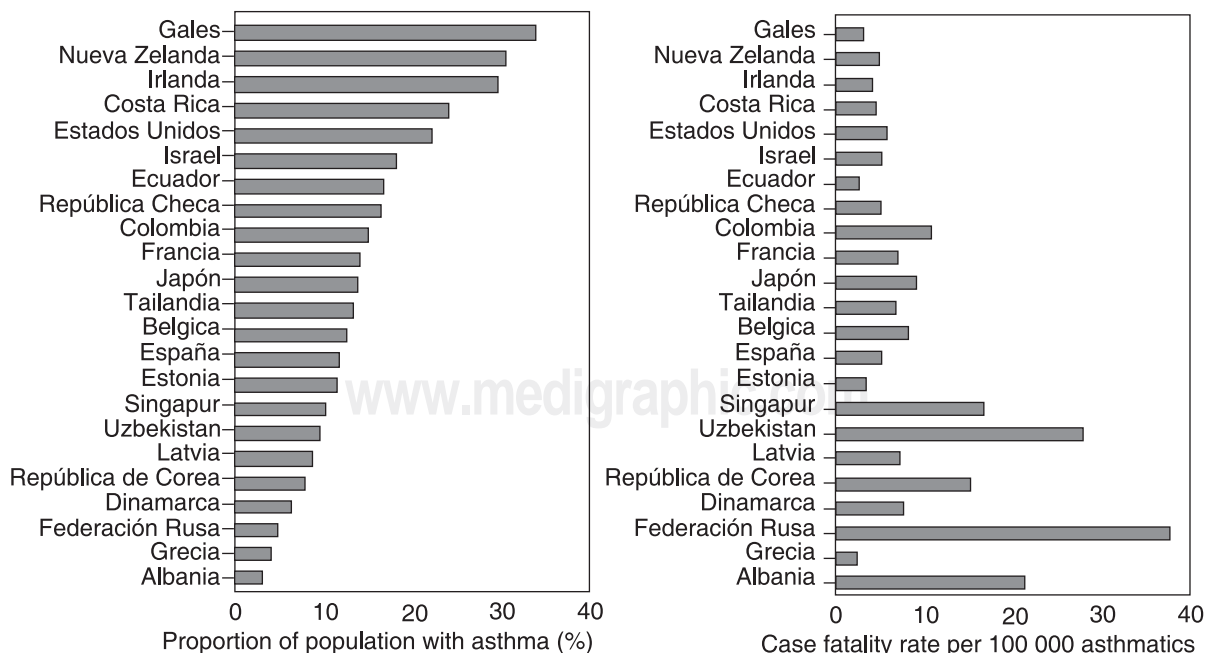
### Magnitud, frecuencia y distribución del asma

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de la vía aérea, en la cual participan diversas células y elementos celulares. La inflamación crónica está asociada a un aumento en la hiperreactividad de la vía aérea que conduce a los episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica, y tos, particularmente en la noche o temprano en la mañana. Estos episodios se asocian generalmente a la obstrucción generalizada, pero variable, en el flujo aéreo pulmonar que es frecuentemente reversible, espontáneamente o con el tratamiento.

El asma es un problema de salud pública mundial, se estima que hay 300 millones de individuos afectados. A pesar de centenares de informes sobre la prevalencia del asma en diversas poblacio-

nes, la carencia en la definición diagnóstica precisa y universalmente aceptada, así como la calidad de los registros clínicos en los expedientes de los pacientes, hace que la comparación de los reportes de la morbilidad (prevalencia, incidencia y mortalidad) en las diferentes partes del mundo sea un problema por la ausencia de validez en los datos y conclusiones.

No obstante, basado en el uso de métodos estadísticos estandarizados para medir la prevalencia del asma y enfermedad sibilante en niños y adultos, la prevalencia global del asma reportada en GINA<sup>1</sup> (Global Initiative for Asthma) varía entre el 1 al 18% de la población en diferentes países. Así mismo, en dicha fuente se indica: que la prevalencia del asma ha aumentado recientemente en algunos países, pero se ha estabilizado en otros; y las muertes anuales mundiales por asma se estiman en 250,000 y la mortalidad no parece correlacionarse con la prevalencia (Figura 1).



**Figura 1.** Distribución mundial y mortalidad ajustada de asma.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que 15 millones de años-vida ajustados para incapacidad han sido perdidos anualmente debido al asma, representando el 1% del total de la carga global por enfermedad.

#### Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños (ISAAC)

En América Latina, como en otras regiones en desarrollo, prácticamente no existía información comparable, ni metodológicamente validada, respecto de la prevalencia del asma. La realización de ISAAC<sup>2</sup> (International Study on Asthma and Allergies in Childhood), proporcionó la oportunidad de obtener por primera vez datos comparables de asma.

El estudio ISAAC, es:

1. Un proyecto mundial, cuyo objetivo principal fue obtener datos comparativos de prevalencia y severidad de asma, en niños de 7 y 13 años viviendo en diferentes localidades del mundo, con diferencias culturales, socioeconómicas, genéticas y ambientales.
2. Surgió de la confluencia de dos proyectos multinacionales, uno surgido en Nueva Zelanda y el otro en Alemania. A éstos se han unido un importante número de países; que según los últimos datos son en la actualidad 56. El total de centros colaboradores es de 156, distribuidos en los 5 continentes.
3. Está diseñado en:
  - a. Fase 1. Investiga la prevalencia de asma, eczema atópico y rinoconjuntivitis alérgica. Esta fase está concluida. Cada centro informó de sus resultados y ya han sido publicados datos parciales de cada centro, datos nacionales, y comparativos entre naciones.
  - b. Fase 2. Busca identificar los factores de riesgo relacionados con el asma y las enfer-

medades alérgicas. Los centros más adelantados ya están empezando a publicar algunos datos.

- c. Fase 3. Se desarrolló a partir del 2003. Es la repetición de la fase 1, y lo que hace es valorar el comportamiento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas (se mantiene, aumenta o disminuye).

#### La primera fase: Estudio de la prevalencia mundial

La metodología del estudio tiene por objetivo principal determinar la prevalencia de síntomas respiratorios relacionados con asma mediante cuestionarios validados para ser llenados por los niños de 13-14 años de edad, y por los padres en el caso de los niños de 6-7 años (*Cuadro I*). Además, para los niños de 13 años, se emplea un video-cuestionario internacional con escenas de asma por ejercicio, asma nocturna, crisis severa, etc., para ser contestado por los escolares participantes, después de exhibírselos.

En la región de América Latina participaron 18 centros de 9 países, que produjeron cerca de 90,000 encuestas.

En México se han realizado varios estudios epidemiológicos a cargo del grupo de investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública, del Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

Se evaluó la prevalencia de síntomas ocurridos «alguna vez» (prevalencia acumulativa) y de aquellos síntomas ocurridos en los «últimos doce meses» (prevalencia actual). Los niños participantes fueron seleccionados empleando un método de muestreo aleatorio en todos los centros participantes, constituyendo grupos de 3,000 niños escolares de 6-7 y 13-14 años, respectivamente. Todos los datos se incorporaron en un formato y codificación previamente determinados en un manual de transferencia y codificación de datos. Los datos de cada centro de América Latina fueron enviados al Coordinador Regional en Santiago de Chile para su revisión y procesamiento

#### Cuadro I. Contenido del Cuestionario Central para Sibilancias y Asma.

1. ¿Alguna vez has tenido silbidos en el pecho?
2. ¿Has tenido silbidos en el pecho en los últimos doce meses?
3. ¿Cuántos ataques de silbidos en el pecho has tenido en los últimos doce meses?
4. ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos en los últimos doce meses?
5. Los silbidos en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas hayas tenido que parar para respirar, en los últimos doce meses?
6. ¿Alguna vez has tenido asma?
7. ¿Has notado silbidos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos doce meses?
8. ¿Has tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos doce meses?

inicial y desde allí hacia el Centro de Control Internacional en Auckland, Nueva Zelanda, para el análisis final e incorporación al archivo de datos mundiales.

En su fase 1 se han investigado 721,601 niños. Los datos reflejan que ISAAC es el principal proyecto epidemiológico que existe en la actualidad, y sus resultados ya han empezado a publicarse.

Los resultados encontrados muestran una enorme variabilidad en la prevalencia del asma según el lugar del mundo que se trate. Se han estudiado a 463,801 niños y adolescentes en dos grupos de edad: 6-7 y 13-14 años. Las mayores prevalencias de síntomas de asma (mayores del 30%) se han dado en Reino Unido, Nueva Zelanda, Australia e Irlanda); y las más bajas en países como Indonesia, Rusia o Albania. Los datos oficiales de ISAAC América Latina con respecto a la prevalencia de asma se observan en los cuadros II y III.

La segunda fase: Investigación de factores de riesgo

También está concluida y empiezan a publicarse los primeros resultados.

Estos estudios mencionan los factores de riesgo reconocidos que no pueden explicar los aumentos mundiales de la prevalencia, las tendencias internacionales ni las recientes disminuciones en algunos países occidentales.

Parece que un conjunto de modificaciones del medio ambiente intrauterino y de la infancia, está provocando un aumento de la susceptibilidad individual a la aparición de asma, alergia o ambas.

Este conjunto de factores comprende modificaciones en la dieta materna, mayor crecimiento fetal, disminución de las infecciones infantiles y aumento en el uso de antibióticos, paracetamol y vacunas; todos estos factores se han correlacionado con un mayor riesgo de asma en la infancia, pero ninguno puede explicar por sí solo el aumento de la prevalencia.

Es posible que este conjunto de factores represente más que la suma de sus partes y que estos cambios sociales y del medio ambiente modifiquen nuestros sistemas inmunitarios en la misma dirección. Con el objeto de identificar esta dirección, es necesario elaborar teorías más adecuadas sobre la etiología del asma, a fin de reemplazar

Cuadro II. Prevalencia de síntomas de asma en niños de 13 a 14 años de edad (N = 52,549).

Centro	Número de sujetos	Código de la enfermedad						
		A	B	C	D	E	F	G
México (Cuernavaca)	3,102	18.1	6.6	4.4	2.4	5.5	4.0	13.6
Costa Rica	3,200	37.6	23.7	15.2	10.1	18.5	24.2	31.1
David Panamá	2,885	31.3	17.6	14.6	6.7	16.9	14.6	21.7
Recife	3,086	39.0	19.7	13.0	4.8	20.9	20.5	30.9
Lima	3,158	48.6	26.0	14.1	6.9	28.0	35.9	33.6
Salvador	3,162	44.3	27.0	9.6	5.4	12.5	27.6	29.6
São Paulo	3,007	45.4	23.3	12.0	2.7	10.0	20.5	33.0
Asunción	2,966	39.9	19.4	10.2	5.2	12.2	15.3	31.3
Curitiba	3,004	40.4	18.4	9.1	4.6	8.6	19.8	30.1
Porto Alegre	3,195	47.0	24.7	15.2	5.7	21.9	29.0	39.2
Rosario	3,008	23.9	11.8	7.6	4.4	7.9	16.5	41.9
South Santiago	3,051	27.8	11.1	7.0	4.9	11.5	25.3	32.8
Central Santiago	2,944	32.3	11.7	5.3	2.0	12.4	15.0	23.1
Buenos Aires	2,996	19.5	9.9	6.2	3.1	6.6	13.8	36.2
Montevideo	3,072	31.2	19.0	9.8	5.1	15.3	18.4	28.1
Valdivia	3,231	22.8	11.5	5.0	2.2	11.9	18.0	16.2
Punta Arenas	3,482	21.9	6.8	3.9	1.3	7.3	6.3	15.5

Código de la enfermedad:

A = Sibilancias alguna vez;

B = Sibilancias en los últimos 12 meses;

C = Trastornos del sueño debido a sibilancias, 1 o más veces por semana en los últimos 12 meses;

D = Sibilancias suficientemente severas como para limitar el habla en los últimos 12 meses;

E = Asma alguna vez;

F = Sibilancias con ejercicio en los últimos 12 meses;

G = Tos seca nocturna en los últimos 12 meses. Se ha mantenido la nomenclatura (sigla) de ISAAC internacional para las preguntas del cuestionario central.

Cuadro III. Prevalencia de síntomas de asma en niños de 6 a 7 años de edad (N = 36,254).

Centro	Número de sujetos	Código de la enfermedad						
		A	B	C	D	E	F	G
Cuernavaca	3,097	21.7	8.6	5.7	2.8	5.1	4.0	19.9
Costa Rica	3,942	48.8	32.1	26.4	11.3	26.9	16.1	38.3
David Panamá	3,043	35.7	23.5	21.2	6.2	19.3	12.3	29.2
Recife	1,410	44.3	27.2	23.3	9.6	20.4	13.0	34.8
São Paulo	3,005	49.3	21.3	12.9	2.3	6.1	5.5	34.3
Porto Alegre	2,846	47.3	23.5	16.4	4.0	18.8	6.9	33.8
Rosario	3,007	33.2	17.3	11.3	5.4	6.5	7.5	41.5
South Santiago	3,182	36.5	16.9	11.1	3.6	10.5	9.3	24.0
Central Santiago	1,458	40.3	16.5	9.1	1.9	9.7	8.0	23.7
Buenos Aires	3,005	29.9	15.4	9.2	3.2	4.1	4.9	37.5
Montevideo	3,071	38.1	18.0	10.2	3.3	12.0	7.0	26.4
Valdivia	3,138	40.3	20.5	14.4	3.3	16.5	15.2	IGN = .7
Punta Arenas	3,060	38.9	17.1	8.9	2.6	10.4	10.1	29.5

Código de la enfermedad:

A = Sibilancias alguna vez;

B = Sibilancias en los últimos 12 meses;

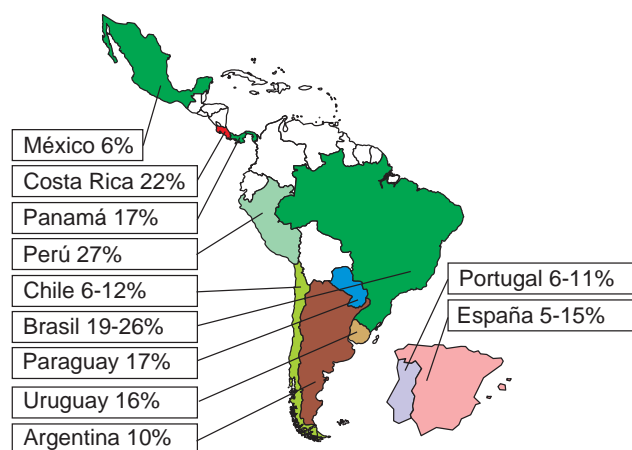
C = Trastornos del sueño debido a sibilancias, 1 o más veces por semana en los últimos 12 meses;

D = Sibilancias suficientemente severas como para limitar el habla en los últimos 12 meses;

E = Asma alguna vez;

F = Sibilancias con ejercicio en los últimos 12 meses;

G = Tos seca nocturna en los últimos 12 meses.

**Figura 2.** Estudio ISSAC. Prevalencia de síntomas de asma infantil en países latinoamericanos (método: cuestionario escrito). *Lancet* 351, 1998.

## La tercera fase: Segunda medición mundial

En la fase 3 de ISAAC se repetirá la fase 1, además de la aplicación de cuestionarios que evalúan factores de riesgo ambientales. En esta oportunidad participarán 58 centros de la región, de países como México, Honduras, Guatemala, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Panamá, Cuba, República Dominicana, Colombia, Ecuador, Bolivia, Perú, Chile, Argentina, Uruguay, Paraguay y Brasil.

Las cifras encontradas en América Latina sugieren la necesidad de modificar los programas nacionales de asma en niños debido a la alta prevalencia actual, implementando nuevos y mejores sistemas de registro de morbilidad y asignando mayores recursos para desarrollar la educación e investigación en relación con el asma. No se sabe si la prevalencia de asma está aumentando también en América Latina como ocurre en países de regiones desarrolladas. ISAAC fase 3 nos entregará la respuesta a esa interrogante, y a otras fundamentales como son la influencia de los factores ambientales de riesgo de distintas regiones del mundo con diverso grado de desarrollo, algunos de los cuales están claramente relacionados con el nivel socioeconómico de las poblaciones que se estudiarán.

zar la teoría de los alérgenos o aceptarla como un caso especial.

Las comparaciones de la prevalencia de asma a nivel mundial y la evaluación de sus tendencias a lo largo del tiempo seguirán teniendo una función primordial en este proceso.

En aquéllos donde se ha realizado tenemos que:

España, Portugal, México, Chile y Argentina sitúan su prevalencia entre el 5-10%; Uruguay, Panamá y Paraguay entre el 15-20%; por encima de este porcentaje aparecen Perú, Costa Rica y Brasil (*Figura 2*).

Los factores sociales y económicos deben integrarse para entender el asma y su manejo, ya sean vistos desde la perspectiva del individuo que la sufre, del profesional del cuidado médico, o de las organizaciones que pagan por el cuidado de la salud.

El ausentismo escolar y los días perdidos del trabajo son reportados como una problemática social y económica importante del asma en estudios en India, región Asia-Pacífico, Estados Unidos, Reino Unido y Latinoamérica. En la bibliografía internacio-

nal se reporta que el asma es causa de más de 10 millones de días de inasistencia escolar. La asistencia a clases es una actividad rutinaria para todos los niños en edad escolar, necesaria para el desarrollo social y educativo que puede expresarse cuantitativamente. En estudios realizados se ha encontrado que entre 53 y 58% de los pacientes con asma refirieron inasistencia escolar debido a los síntomas respiratorios y 19% refirieron un periodo mínimo de ausencia de 6 días, y un 12% relacionadas con ausencia mayor a 30 días.<sup>3</sup>

En el Instituto Nacional de Pediatría la crisis asmática representa la tercera causa de ingreso al Departamento de Cuidados Intermedios e Intensivos de Urgencias, reportando anualmente la admisión de 434

**Cuadro IV. Factores que influyen en el desarrollo y expresión del asma.**

Factores del huésped	Factores ambientales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genéticos               <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Genes que predisponen a la atopia</li> <li>b) Genes que predisponen a la hiperreactividad de la vía aérea</li> </ul> </li> <li>• Obesidad</li> <li>• Sexo (género)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alérgenos               <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Intradomiciliarios: ácaros, animales domésticos, alérgenos de cucarachas, hongos, levaduras</li> <li>b) Extradomiciliarios: pólenes, hongos, levaduras</li> </ul> </li> <li>• Infecciones (predominantemente virales)</li> <li>• Sensibilizantes ocupacionales</li> <li>• Humo de tabaco: fumador pasivo o activo</li> <li>• Contaminación ambiental</li> <li>• Dieta</li> </ul>

**Cuadro V. Factores del huésped.**

Genéticos	Obesidad	Sexo
<p>El asma tiene un componente hereditario. Los datos actuales demuestran que múltiples genes pueden estar implicados en la patogénesis del asma y distintos genes pueden estar involucrados con diferentes grupos étnicos. La búsqueda de los genes ligados al desarrollo del asma se ha centrado en cuatro áreas importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Producción de los anticuerpos IgE antígeno-específicos (atopia)</li> <li>• Expresión de la hiperreactividad de la vía aérea</li> <li>• Generación de mediadores inflamatorios, tales como citoquinas, quimioquinas, y factores de crecimiento</li> <li>• Determinación de la relación de la respuesta inmuno Th1 y Th2 (en relación con la hipótesis de la higiene del asma)</li> </ul>	<p>La obesidad también ha demostrado ser un factor de riesgo para el asma. Ciertos mediadores, tales como las leptinas, pueden afectar la función pulmonar y aumentar el desarrollo probable de asma</p>	<p>El ser del sexo masculino es un factor de riesgo para tener asma en la infancia. Antes de los 14 años de edad, la prevalencia del asma es casi dos veces mayor en niños que en niñas. Cuando los niños van creciendo la diferencia entre los sexos se hace menor, y en la edad adulta la prevalencia del asma es mayor en mujeres que en hombres. Las razones de esta diferencia en la relación de los sexos no están claras. Sin embargo, el tamaño del pulmón es más pequeño en varones que en niñas al nacer, pero es mayor en edad adulta</p>

Cuadro VI. Factores ambientales.

Alérgenos	Infecciones	Sensibilizantes ocupacionales	Tabaquismo	Contaminación extra-intra domiciliar	Dieta
<p>Los estudios de cohorte al nacimiento han demostrado que la sensibilización a los alérgenos del ácaro del polvo, al pelo del gato, del perro, y el del <i>Aspergillus</i> son factores de riesgo independientes para el desarrollo del asma en niños de hasta 3 años de edad.</p> <p>La relación entre la exposición del alérgeno y la sensibilización alérgica en niños no es directa. Depende del alérgeno, de la dosis, del tiempo de exposición, de la edad del niño, y probablemente también de la genética.</p> <p>Para algunos alérgenos, como aquellos derivados del ácaro del polvo casero y cucarachas, la prevalencia de la sensibilización parece ser correlacionada directamente con la exposición</p>	<p>Durante la infancia, diversos virus se han relacionado al inicio del fenotipo asmático. El virus sincicial respiratorio (VSR) y el virus de parainfluenza producen un patrón de los síntomas, incluyendo bronquiolitis, que son similares a muchas características del asma en la niñez.</p> <p>Un número de estudios prospectivos a largo plazo en los niños admitidos en el hospital con infección documentada de VSR han demostrado que aproximadamente el 40% continuarán con sibilancias o desarrollar asma al final de la niñez.</p>	<p>Más de 300 sustancias se han asociado al asma ocupacional, que se define como el asma causada por la exposición a un agente encontrado en el ambiente del trabajo. Estas sustancias incluyen las moléculas pequeñas altamente reactivas, tales como isocianatos, los irritantes que pueden causar una alteración en la reactividad de la vía aérea, inmunógenos conocidos como sales de platino, y los productos biológicos complejos de plantas y animales que estimulan la producción de IgE.</p>	<p>El tabaquismo se asocia a la rápida disminución de la función pulmonar en los pacientes con asma, aumenta la severidad de los síntomas, puede hacer que los pacientes respondan menos a los tratamientos con esteroides inhalados y sistémicos, y reduce la posibilidad de que el asma sea controlada.</p> <p>La exposición al humo del tabaco en las etapas prenatal y postnatal se asocia a efectos dañinos, incluyendo un mayor riesgo de desarrollar síntomas similares a asma en la niñez temprana. Sin embargo, estudios de la función pulmonar inmediatamente después del nacimiento han demostrado que el tabaquismo materno durante el embarazo tiene una influencia en el desarrollo pulmonar. Además, los lactantes de madres que fuman son 4 veces más propensos a desarrollar enfermedad sibilante en el primer año de vida.</p>	<p>Los niños criados en un ambiente contaminado tienen una función pulmonar disminuida, pero la relación de esta pérdida de función y el desarrollo de asma es aún desconocida.</p> <p>Se ha demostrado que los brotes de exacerbaciones del asma están relacionados con los niveles elevados de contaminación ambiental, y esto puede relacionarse con el aumento de agentes contaminantes o a los alérgenos específicos a los cuales el paciente está sensibilizado. Asociaciones similares se han observado en lo referente a los agentes contaminantes intradomiciliarios, por ejemplo el uso del gas y los combustibles para la calefacción y el aire acondicionado, los hongos, y las infestaciones por cucarachas.</p>	<p>El papel de la dieta, particularmente la leche materna, en lo referente al desarrollo del asma se ha estudiado extensamente y, en general, los resultados revelan que los lactantes alimentados con fórmulas de leche de vaca intacta o proteína de soya comparada con la leche materna tienen una incidencia más alta de tener enfermedades sibilantes en la niñez temprana.</p> <p>Ciertos datos también sugieren que ciertas características de las dietas occidentales, tales como uso creciente de alimentos procesados y reducción de antioxidantes (frutas y vegetales), aumento n-6 de ácido grasos poliinsaturados (encontrados en margarina y el aceite vegetal), y disminución de productos poli-insaturados del ácido graso n-3 (encontrado en pescados) hayan contribuido a los aumentos recientes en asma y enfermedades atópicas.</p>

casos, clasificados como moderados a severos, con mayor incidencia en los meses de otoño e invierno, y un promedio mensual de 36 casos, generando hospitalizaciones con una estancia de 3 a 5 días.

#### Factores de riesgo para desarrollar y expresar asma

Los factores que influyen en el riesgo de desarrollar asma pueden ser divididos en aquellos que provocan el desarrollo de asma y aquellos que precipitan los síntomas de asma; algunos participan en ambas situaciones. Los primeros son relacionados a factores del huésped y los otros son usualmente factores ambientales<sup>4</sup> (*Cuadro IV*).

Los mecanismos que conducen al eventual desarrollo y expresiones del asma son complejos e inte-

ractivos. Por ejemplo, los genes interactúan con otros genes y con factores ambientales para determinar la susceptibilidad al asma.

Además, aspectos de desarrollo tales como la maduración de la respuesta inmune y la exposición a infecciones durante los primeros años de vida están emergiendo como factores importantes que modifican el riesgo del asma en la persona genéticamente susceptible.

En los *cuadros V y VI* se hace una breve descripción de cada uno de estos factores de riesgo.<sup>1</sup>

#### DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DEL ASMA

El diagnóstico clínico del asma es realizado a menudo por síntomas tales como disnea episódica, sibi-

**Cuadro VII. Clasificación en asma leve, moderada y grave**

Parámetro	Leve	Moderada	Grave	Paro respiratorio inminente
Disnea	Al caminar	Al hablar (lactante con llanto más débil y corto; dificultad para alimentarse)	En reposo (el lactante no puede seguir alimentándose)	
	Puede permanecer acostado	Prefiere estar sentado	Se encorva hacia delante	
Habla con	Oraciones	Frases	Palabras	
Estado de alerta	Puede estar agitado	Suele estar agitado	Suele estar agitado	Soñoliento o confuso
Frecuencia respiratoria	Aumentada	Aumentada	A menudo > 30/min	
	Edad		Frecuencia normal	
	< 2 meses		< 60/min	
	2-12 meses		< 50/min	
	1-5 años		< 40/min	
	6-8 años		< 30/min	
Músculos accesorios y retracciones supraesternales	Por lo general no	Habitualmente	Habitualmente	Movimiento toracoabdominal paradójico
Sibilancias	Moderadas a menudo sólo al final de la espiración	Audibles	Por lo general se oyen intensas	Ausencia de sibilancias
Pulso/minuto	< 100	100-120	> 120	Bradicardia
	Guía para los límites de la frecuencia del pulso normal en niños			
	Edad		Frecuencia normal	
	Lactantes (2-12 meses)		< 160/min	
	Niños pequeños (1-2 años)		< 120/min	
	Preescolar/edad escolar (2-8 años)		< 110/min	
Pulso paradójico	Ausente < 10 mmHg	Puede estar presente 10-25 mmHg	Suele estar presente > 25 mmHg (adultos) 25-40 mmHg (niños)	Su ausencia sugiere fatiga de los músculos respiratorios
Flujo espiratorio máximo tras dosis inicial de broncodilatador % previsto o % mejor valor personal	> 80%	Aproximadamente 60-80%	< 60% del valor previsto o mejor valor personal (< 100 l/min adultos) o respuesta que dura < 2 horas	
PaO <sub>2</sub> con aire y/o PaCO <sub>2</sub>	Normal; por lo general no se necesita prueba < 45 mmHg	> 60 mmHg < 45 mmHg	< 60 mmHg posible cianosis > 45 mmHg posible insuficiencia respiratoria	
SaO <sub>2</sub> %	> 95%	91-95%	< 90%	

lancias, tos y dolor de pecho. La variabilidad estacional de los síntomas y los antecedentes familiares positivos del asma y de una enfermedad atópica son también guías de diagnóstico provechosas. El asma se asocia con síntomas que pueden ocurrir en forma intermitente, con el paciente asintomático entre las temporadas o pueden incluir empeoramiento estacionario en el paciente con antecedente de asma persistente.

El diagnóstico del asma se basa generalmente en la presencia de síntomas característicos. Sin embargo, las medidas de la función pulmonar, y particularmente la reversibilidad de las anomalías de la función pulmonar, aumentan la certeza en el diagnóstico.

Diversos métodos están disponibles para determinar la limitación al flujo de aire, pero dos métodos han encontrado una extensa aceptación para su uso en pacientes mayores de 5 años de edad. Éstos son: espirometría, particularmente la medición del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) y de la capacidad vital forzada (FVC), al igual que el pico flujo durante la espiración.

En los cuadros V, VI y VII se presenta la clasificación del asma, basada en la severidad, es útil de establecer cuando las decisiones se están tomando sobre el manejo en la evaluación inicial de un paciente. Es importante reconocer, sin embargo, que la severidad del asma implica ambas: la severidad de la enfermedad subyacente y su sensibilidad al tratamiento<sup>1,5,6</sup> (Cuadro IX).

## CRECIMIENTO LINEAL DEL NIÑO

El crecimiento de un niño constituye un signo de gran utilidad para determinar el estado de salud de los pacientes en edad pediátrica.<sup>7</sup>

El cuerpo humano está constituido por moléculas continuamente cambiantes que se encuentran organizadas estructural y funcionalmente en un patrón característico, cuyo balance depende de la relación entre las velocidades de síntesis o producción y la destrucción de la materia.

Crecimiento es «el movimiento de la materia viva que se desplaza en el tiempo y el espacio». Es sólo la manifestación de la capacidad de síntesis de un organismo y de cada una de sus células.

El crecimiento lineal se define como el crecimiento de la masa corporal a través del tiempo, es decir, de la composición corporal de acuerdo a la edad.<sup>8</sup>

El balance entre la velocidad de síntesis y la velocidad de destrucción, se manifiesta como aumento, mantenimiento o disminución de la masa que conforma al organismo, esto se denomina «signo de crecimiento» y puede expresarse como:

1. Signo positivo. Se caracteriza por un incremento de la masa con respecto a la previa debido a que la síntesis es mayor que la destrucción. Este aumento de la masa puede manifestarse por la combinación de:
  - Hiperplasia celular: aumenta el número de células que constituyen un tejido, pero cada una de éstas conserva su volumen.
  - Hipertrofia celular: aumento del volumen de cada una de las células que forman al tejido, pero el número de éstas se conserva.
  - Acreción: aumenta la cantidad de tejido intercelular secundario a una mayor síntesis celular, pero tanto el número de células como su volumen se conservan.
2. Signo neutro: se debe a un balance entre la síntesis y la destrucción, de tal manera que la masa corporal se mantiene estable; depende de periodos en los que el crecimiento tiene signos negativos seguidos por etapas con signo positivo. Se observa desde el término de la pubertad y hasta el inicio de la senectud.
3. Signo negativo: consiste en una pérdida de la masa corporal con respecto a la etapa inmediata anterior, sea porque disminuye la capacidad de síntesis, porque aumenta la destrucción o por la combinación de ambas. Se observa a partir de la senectud, pero es posible encontrarlo durante enfermedades catabólicas.

El crecimiento inicial de muchos tejidos se caracteriza por un rápido incremento en el número de células, con un aumento en la relación de DNA/proteínas, y una disminución en la cantidad de citoplasma formado en cada célula, fenómeno al que también se le denomina hiperplasia, y que representa un «momento crítico de crecimiento», es decir, una etapa en la que el organismo es más susceptible de sufrir daños permanentes, malformaciones o crecimiento anormal.

Al analizar la progresión de estatura de un individuo, debemos saber que estamos realizando un estudio del periodo de crecimiento con signo positivo durante el cual se presentan momentos críticos, y que, por lo tanto, la vigilancia prospectiva de este fenómeno nos permitirá asegurar la expresión fisiológica de las características del organismo, así como analizar, en su caso, las desviaciones que en el pasado se han presentado.

Entonces podemos decir que el «crecimiento es un signo de salud, objetivo y fácil de estudiar, que se presenta de manera universal en los humanos».

Los factores de crecimiento estimulan el desarrollo y el crecimiento, y mantienen la viabilidad celular

sólo si el medio ambiente intra y extracelular es adecuado para permitir la expresión de las características genéticas y de las funciones metabólicas y energéticas para ese momento celular en particular.

La expresión del crecimiento está modulada por la interacción de una gran cantidad de factores neuroendocrinos que actúan de manera autocrina, paracrina y endocrina, algunos de los cuales desempeñan un papel prioritario a las distintas edades.

1. Durante la vida intrauterina, el crecimiento está modulado por la relación entre el aporte calórico y proteico que regular la cantidad de insulina producida por el feto, existiendo una relación entre ésta y la síntesis del factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-1) y de éste a su vez con la velocidad de crecimiento fetal.
2. A partir del momento del nacimiento las hormonas tiroideas ejercen sus efectos sobre el crecimiento, modulando la energética.
3. De los 12-24 meses de edad en adelante, el sistema de la hormona de crecimiento parece ser el principal modulador de la velocidad de crecimiento de un individuo.

#### EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA INFANCIA

La monitorización del crecimiento se realiza a través de la somatometría y del análisis de las características corporales, comparando los hallazgos con los parámetros poblacionales que para cada uno de ellos se han descrito como habituales, de acuerdo al sexo y edad.

En América Latina, el diagnóstico antropométrico nutricional se basa en valores de referencia, indicadores y puntos de corte diversos a nivel clínico y poblacional.

Los indicadores de salud y nutrición son mediciones y observaciones, que en forma indirecta reflejan lo grave o extenso de la malnutrición. El indicador se refiere al uso o aplicación de los índices, y los índices son la combinación de medidas. Se considera medida básica el valor absoluto de cada variable.

El diagnóstico antropométrico del estado nutricional comprende el análisis de dimensiones corporales diversas. Los indicadores se pueden agrupar según reflejen dimensiones corporales:

- Indicadores de dimensiones corporales: peso para la edad, peso para la talla, talla para la edad, circunferencia del brazo para la edad, circunferencia cefálica para la edad en índice de masa corporal.
- Indicadores de composición corporal: pliegues cutáneos para la edad, área grasa para la edad, área muscular para la edad, e índice energía/proteína.

El seguimiento del estado nutricional de la población tiene como objetivo primordial: observar en el tiempo el progreso, estabilidad o deterioro de variables o indicadores antropométricos, con el fin de alertar sobre situaciones no deseables, medir las consecuencias de planes y programas.

El crecimiento se debe seguir a intervalos cortos para constatar si la velocidad baja persiste. En el caso de los niños en riesgo, una velocidad debe considerarse como una señal de alerta de un retardo del crecimiento que debe investigarse de inmediato para la intervención y seguimiento. En todo niño con riesgo (socioeconómico, infecciones respiratorias y gastrointestinales reiteradas, alteraciones en la conducta alimentaria, bajo peso al nacer, enfermedades crónicas) y, en particular, en todo niño con valores bajos de peso para la edad en las curvas de distancia, se debe hacer el seguimiento de la velocidad de peso.

En el seguimiento, el peso es la medida de elección para medir los efectos inmediatos de agentes desfavorables sobre el crecimiento, mientras que la talla es la medida de elección para medir el efecto prolongado de estos agentes.<sup>8</sup>

En relación a las características somatométricas, se utilizan las centilas poblacionales, entendiendo que una gráfica de crecimiento es un instrumento que permite visualizar objetivamente el proceso dinámico del crecimiento. Esta estrategia permite visualizar el crecimiento o la falta del mismo, a través de una medición regular y secuencial de cada niño, facilitando la detección oportuna de algún problema, y evitando que factores modificadores del mismo continúen lesionando al individuo (*Cuadro VIII*).

Existe una gran variedad de parámetros antropométricos que se pueden obtener en la revisión habitual de un paciente, los más importantes son:

1. *Talla o estatura de pie*: Distancia del vértex al suelo. A partir de los dos años de edad o una vez que el sujeto tenga una longitud mayor a 100 cm todo niño debe medirse de pie.
2. *Longitud o estatura en decúbito*: Distancia vértex-calcáneo. En todo niño menor de dos años.
3. *Talla sentado*: Distancia vértex-mesa, vigilando que la espalda se encuentre perpendicular a la mesa y en extensión fisiológica la columna vertebral.
4. *Peso*: Idealmente el sujeto debe estar desnudo, con la vejiga y el recto vacíos, y parado en el centro de la base de la báscula.
5. *Índice de masa corporal*: Se obtiene al dividir el peso (en kilos) entre el cuadrado de la talla (en metros). Muestra la masa en función de la estatura y permite analizar las relaciones entre estas dos variables.

Cuadro VIII. Clasificación del asma por el gradiente de severidad y características clínicas del tratamiento

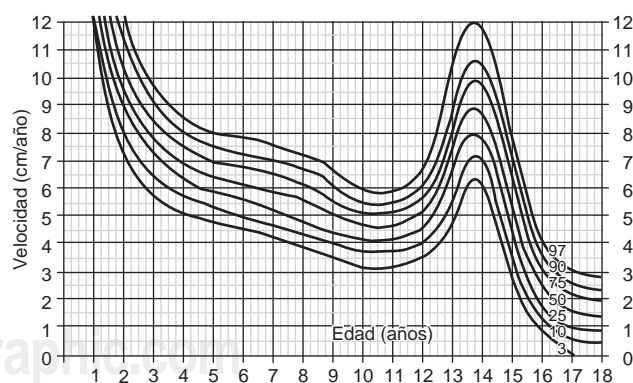
Intermitente	Persistente Leve	Moderada persistente	Severa persistente
Síntomas menos de una vez por semana Mes Exacerbaciones de corta duración	Síntomas más de una vez por semana pero menos de una vez al día Exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño	Síntomas diarios Exacerbaciones afectan la actividad y el sueño	Síntomas diarios Exacerbaciones frecuentes
Síntomas nocturnos no más de dos veces al día	Síntomas nocturnos más de dos veces por mes	Síntomas nocturnos más de una vez a la semana Uso diario de inhaladores con B-2 agonistas de acción corta	Síntomas frecuentes de asma nocturna Limitación de realizar actividades físicas
FEV1 o PEF > 80% de valor predicho Variabilidad en el PEF o FEV1 < 20%	FEV1 o PEF > 80% del valor predicho Variabilidad en el PEF o FEV1 < 20-30%	FEV1 o PEF 60-80% valor predicho Variabilidad en el PEF o FEV1 > 30%	FEV1 o PEF < 60% valor predicho Variabilidad en el PEF o FEV1 > 30%

Cuadro IX. Características de los niveles del control del asma.

Características	Controlada	Parcialmente controlada	No controlada
Síntomas en el día	Ninguna, 2 o menos veces por semana	Más de dos veces por semana	3 o más características de la parcialmente controlada presente en cualquier momento
Limitación en las actividades	Ninguna	Alguna	
Síntomas nocturnos/se despierta	Ninguna	Alguna	
Necesidad de tratamiento de rescate	Ninguna	Dos o más veces por semana	
Función pulmonar FEV1-PEF	Normal	< 80% valor predicho	
Exacerbaciones	Ninguna	1 o más por año	1 en cualquier semana

6. *Perímetro cefálico*: Circunferencia de la cabeza, pasando una cinta métrica flexible por la glabella (punto más saliente del entrecejo), eurión (punto lateral más saliente del cráneo), opistocráneo (punto más saliente del occipital), eurión y glabella. Se utiliza para valorar la lateralidad de la estructura.
7. *Brazada*: Distancia dactilion-dactilion, teniendo el sujeto los brazos estirados al máximo fisiológico y perpendiculares a la columna vertebral. Permite evaluar la proporcionalidad del crecimiento.
8. *Segmento inferior*: Distancia sinfisión a calcáneo. Evalúa proporcionalidad del crecimiento.
9. *Segmento superior*: Se determina restando la longitud (talla en decúbito) y la longitud del segmento inferior.

**Velocidad de crecimiento:** Es el mejor parámetro para valorar el crecimiento de un niño. Los registros de los incrementos en talla en el tiempo del mismo niño, permiten calcular la velocidad de crecimiento, es decir, cuántos centímetros creció en un periodo determinado, se registra como cm/año ganado (*Figura 3*).



**Figura 3.** Gráfica de velocidad de crecimiento cm/año expresado en percentilas. Tomada de M. Hernández y colaboradores, Fundación F. Obregozo. Bilbao 2002.

## TRATAMIENTO

Aunque en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad leve, un 25% de los niños asmáticos tie-

ne manifestaciones crónicas y deben ser controlados con fármacos como el cromoglicato disódico o salbutamol, y un tercio de los casos de asma crónica en niños requiere tratamiento con corticoides. Es decir, del 0.5 al 1% de la población infantil general va a precisar tratamiento esteroideo para tratar un proceso asmático crónico.

Los glucocorticoides ocupan un lugar preferente en el manejo de diversas enfermedades, porque su rendimiento terapéutico es muy elevado, pero con frecuencia, su utilización en la clínica se acompaña de consecuencias no deseadas que, en ocasiones, son graves<sup>9</sup> (*Cuadro X*).

Cuando se indica la administración de glucocorticoides por vía sistémica (oral o parenteral) son conocidos los numerosos efectos secundarios que pueden provocar en el paciente<sup>4</sup> (*Figura 4*).

Cuando se utiliza por vía inhalatoria, sólo se consigue el depósito pulmonar de aproximadamente el 20% de la dosis de glucocorticoides utilizada. Del 80% restante, una parte variable se deglute, existiendo, en cualquier caso disponibilidad sistémica de una fracción del fármaco (*Figura 5*).

Es por eso que los esteroides inhalados no se encuentran libres de efectos secundarios. Los riesgos de efectos sistémicos dependen de algunos factores: biodisponibilidad del fármaco, potencia supresora del eje hipotálamo hipofisario adrenal del mismo, metabolismo de primer paso en el hígado, vida media y dosis empleada<sup>9</sup> (*Figura 3*).

En dosis fisiológicas los esteroides son inductores del crecimiento, actuando sinérgicamente con otros factores. En dosis elevadas y sobre todo cuando se administran en largos periodos se hace evi-

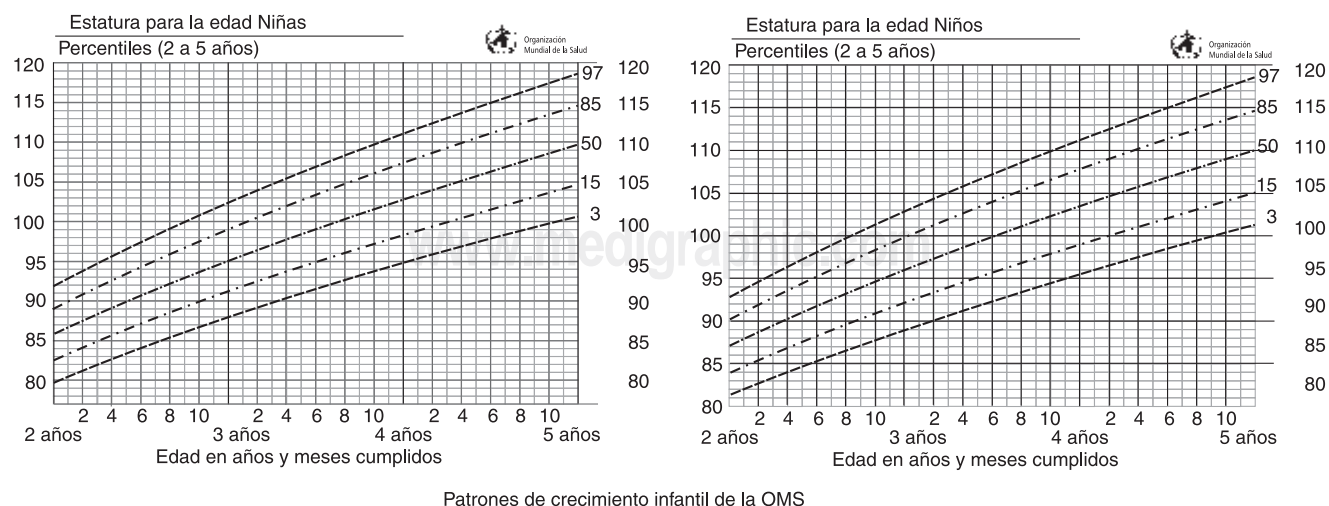
dente un efecto catabólico e inhibidor del crecimiento lineal. Hay evidencias de que estos efectos pueden producirse de forma directa o indirecta.<sup>10</sup>

Los efectos indirectos son mediados por citoquinas, factores de crecimiento y hormonas calciotrópicas, así como niveles disminuidos de la proteína de unión al factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGFBP-1). Existen receptores para glucocorticoides tanto en fibroblastos como osteoblastos, lo que nos indica un efecto directo de estas drogas. Las altas concentraciones de esteroides inhiben la producción de colágeno tipo I y III por los fibroblastos, así como de glucosaminoglicano, afectando por tanto la formación de la matriz y el colágeno extracelular.

La biosíntesis de colágeno tipo I es un proceso complejo que involucra la transcripción de 2 diferentes genes procolágeno (pro-A1 y pro-A2), el procesamiento de pre ARN mensajero al respectivo ARN mensajero, la formación de cadenas preprocolágeno A y, por último, de una molécula madura de colágeno.

El cortisol reduce la acumulación intracelular de ARN mensajero para ambas cadenas, e incrementa su degradación. La administración *in vivo* de altas dosis de glucocorticoides a niños, produce caída en niveles séricos de procolágeno tipo 1 en 24 horas, lo que conlleva a un bloqueo del crecimiento lineal, en un efecto relacionado con la dosis y el intervalo de administración.

Los esteroides también pueden actuar sobre el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF 1) de forma directa, suprimiendo su síntesis al nivel celular (hígado, fibroblastos y otros tejidos periféricos) o actuando directamente sobre los condrocitos, lo que disminuye su respuesta a IGF-1 y otros mitógenos.



**Figura 4.** Tablas de percentilas en niñas y niños. Desarrollados por la Organización Mundial de la Salud.

Cuadro X. Efectos secundarios del tratamiento con glucocorticoides.

<b>Metabólicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad central</li> <li>• Intolerancia a la glucosa</li> <li>• Coma hiperosmolar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso en la cicatrización de las heridas</li> <li>• Adelgazamiento de la piel</li> </ul>
<b>Endocrinos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supresión del eje hipotálamo- hipofisario-suprarrenal</li> <li>• Retraso del crecimiento</li> <li>• Alteración del metabolismo calcio/fósforo</li> <li>• Irregularidades menstruales</li> </ul>	<b>Oculares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cataratas subcapsulares posteriores</li> <li>• Glaucoma</li> </ul>
<b>Musculoesqueléticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporosis</li> <li>• Necrosis avascular</li> <li>• Miopatía</li> </ul>	<b>Sistema nervioso central</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones psiquiátricas</li> <li>• Pseudotumor cerebral</li> </ul>
<b>Cutáneos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Púrpura</li> <li>• Estrías</li> <li>• Acné</li> <li>• Hirsutismo</li> </ul>	<b>Cardiovasculares y renales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retención de sodio y agua</li> <li>• Alcalosis hipocalémica</li> <li>• Hipertensión arterial</li> </ul>
	<b>Gastrointestinal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Úlcera péptica</li> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Perforación intestinal</li> </ul>
	<b>Disminución de la respuesta inmune</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones por bacterias, virus, hongos y parásitos</li> </ul>

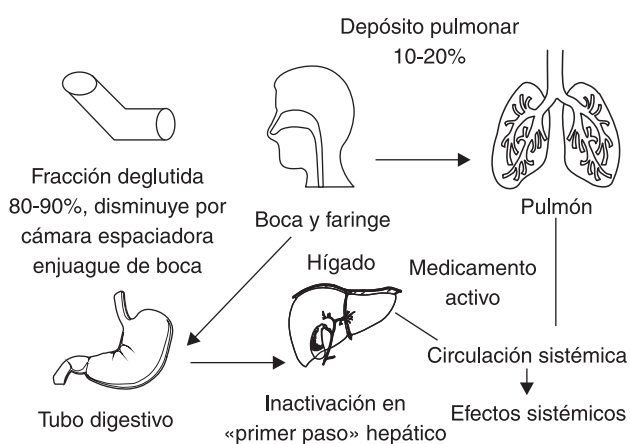


Figura 5. Farmacología de los esteroides inhalados.

Al nivel del hueso, en dosis fisiológicas los esteroides incrementan la actividad osteoblástica, promoviendo la diferenciación y maduración de células óseas, con un incremento en la producción de colágeno. En altas dosis el efecto es totalmente contrario, con disminución de los niveles de osteocalcina y un balance negativo de calcio. La absorción intestinal, así como su transporte, se reduce, oponiéndose a la acción de la vitamina D. También puede haber reducida síntesis de una proteína de unión del calcio

Cuadro XI. Potencias equivalentes estimadas de corticoides inhalados.

Droga	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
Beclometasona	100-400 $\mu\text{g}$	400-800 $\mu\text{g}$	> 800 $\mu\text{g}$
Fluticasona	100-200 $\mu\text{g}$	200-500 $\mu\text{g}$	> 500 $\mu\text{g}$
Budesonida	100-200 $\mu\text{g}$	200-400 $\mu\text{g}$	> 400 $\mu\text{g}$

intestinal y posible inhibición de otro gen controlado por la vitamina D. El hipercorticismismo promueve también el incremento en la excreción urinaria de calcio, probablemente por efecto directo sobre los riñones. Hay hiperparatiroidismo secundario en respuesta a la disminución del influjo de calcio del intestino. La combinación de elevadas concentraciones de parathormona y disminuidos niveles de calcitonina favorecen la elevada reabsorción ósea asociada con altas dosis de esteroides.

También se ha señalado que los esteroides disminuyen la síntesis endógena de prostaglandina E, lo que interfiere con la proliferación de los osteoblastos.

Los esteroides retardan el cierre epifisario, contribuyendo a la maduración ósea retrasada que es característica de niños tratados con altas dosis.

El efecto esteroideo depende no sólo de la dosis, ya que persiste en los tejidos, aunque se haya elimi-

nado en sangre, toda vez que su biodisponibilidad excede su vida media en el plasma. Una vez que la expresión de un gen es modificada por la presencia de un receptor esteroideo activado y que la síntesis de proteína y el ARN mensajero han sido activados, estos cambios persistirán por horas o días, aunque ya los esteroides hayan desaparecido de la sangre.

Sin embargo, al suprimirse los esteroides, está descrito un crecimiento de recuperación, que puede normalizar el ritmo de crecimiento en niños que los reciben en ciclos cortos, y no en aquéllos a los que se les administra en altas dosis y de forma prolongada.

Cuando los esteroides inhalados se emplean en pediatría, uno de los aspectos más preocupantes es la posible disminución de la velocidad de crecimiento, cuando se emplea por largo tiempo. Estos efectos podrían conducir a que un niño que reciba esteroides en dosis que alteren su metabolismo óseo, tenga una talla baja.<sup>11</sup>

### JUSTIFICACIÓN

Los esteroides inhalados tienen una correlación negativa sobre el crecimiento lineal en niños con asma. Los escenarios de investigación deben dirigirse a evaluar los efectos a largo plazo de los esteroides inhalados, de los efectos de otros medicamentos de esteroides inhalados y del efecto de diferentes dosis.

Existe una amplia preocupación mundial para identificar los factores de riesgo asociados a la frecuencia y gravedad del asma, así como al desarrollo de Guías de Práctica Clínica que permitan homogeneizar la práctica clínica. Pese a ello, las políticas internacionales comprendidas por las Metas de Desarrollo de Milenio y Programa Sectorial de Salud 2007-2012 no tienen como principios la vigilancia del asma como un problema de salud público pediátrico.<sup>12</sup> El Programa de Acción Investigación en Salud (PAIS), en su Capítulo III, Estrategias y Líneas de Acción, la Estrategia I, indica como línea prioritaria de salud a las *enfermedades crónicas o degenerativas como es el asma*.<sup>13</sup>

En consonancia con el Instituto Nacional de Pediatría y el Servicio de Alergia, se lleva el control de un gran número de pacientes asmáticos, por lo que se considera importante el poder generar el conocimiento necesario para determinar la asociación de esteroides inhalados de manera crónica y su implicación en el crecimiento lineal del niño asmático.

El conocimiento obtenido en este nuevo estudio sobre el efecto a largo plazo, permitirá ofrecer información sobre la permanencia, constancia y tamaño del efecto negativo de los esteroides inhalados. De la misma manera, es escenario de oportunidad para formalizar la cohorte de niños asmáticos del Instituto Nacional de Pediatría y poder estudiar diversos fac-

tores de riesgo y vigilancia a corto, mediano y largo plazo de intervenciones de las que no se sabe o duda su eficacia sobre la salud pediátrica.

### OBJETIVOS

#### OBJETIVO GENERAL

Determinar si la terapia con esteroide inhalado causa disminución del crecimiento lineal en niños con asma.

#### OBJETIVO ESPECÍFICO PRIMARIO

Estudiar la relación inversa entre el esquema de tratamiento (dosis, frecuencia y tipo) de los esteroides inhalados y el crecimiento lineal en niños con asma a largo plazo.

Identificar el riesgo de uso de esteroides inhalados en el crecimiento lineal del niño asmático.

Identificar la dosis terapéutica de los esteroides inhalados que no alteran el crecimiento del niño asmático.

#### OBJETIVO ESPECÍFICO SECUNDARIO

Determinar si los esteroides administrados mediante nebulizador, inhalador de dosis graduadas (MDI), Diskhaler, Rotahaler, o Turbuhaler causan un retraso significativo en el crecimiento lineal de niños con asma.

Determinar si existen pruebas de la eficacia del cromoglicato de sodio inhalado como tratamiento de mantenimiento de niños con asma.

Determinar si el uso de corticosteroides inhalados tiene un efecto dañino sobre el hueso, en términos de desarrollo de fracturas, reducción en la densidad mineral ósea (DMO), o cambios en los marcadores bioquímicos especificados. Un objetivo secundario fue explorar el potencial de los marcadores bioquímicos para predecir pacientes con un aumento en el riesgo de osteoporosis y fracturas.

Comparar la seguridad y eficacia de los antileucotrienos orales diarios con la de los glucocorticoides inhalados en el tratamiento de niños y adultos con asma crónica y determinar la dosis mínima requerida de glucocorticoides de mantenimiento inhalados equivalente al efecto de los agentes antileucotrienos.

Evaluar la eficacia y los efectos adversos de la ciclosonida en relación con los de otros corticosteroides inhalados, para el tratamiento del asma crónica.

Comparar la eficacia y la seguridad de la ciclosonida en adultos (mayores de 18 años) y niños (menores de 18 años) con asma persistente de cualquier gravedad comparada con el tratamiento con placebo, y con dosis alternativas de ciclosonida.

Determinar si el ketotifeno solo, o en combinación con otras cointervenciones, produce un mejor control

en los niños con asma y/o sibilancias y examinar su perfil de seguridad.

Conocer el mecanismo de acción de esteroides inhalados y las dosis disponibles.

Tiempo de administración en el que causan efectos sobre el crecimiento lineal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizarán revisiones de: Metaanálisis, revisiones sistematizadas aleatorizadas doble ciego controlados, estudios transversales, casos y controles, de cohorte, ensayos clínicos y revisiones narrativas dentro de los cuales se incluyan los siguientes criterios: sujetos de menores de 18 años, ambos sexos, con diagnóstico establecido de asma leve y moderada, que no hayan recibido esteroides de forma sistémica y que tengan uso de esteroides inhalados por un mínimo de 3 meses, y tiempo de búsqueda de 10 años a la fecha. Las palabras clave: Asma, niños o escolares o adolescentes, crecimiento lineal, glucocorticoides o esteroides o corticosteroides, beclometasona, fluticasona, budesonide, triamcinolona. Utilizaremos el nivel de evidencia según los lineamientos de Oxford.

Se realizarán las siguientes tablas para la recolección de datos (*Cuadro XII*).

### TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

#### Revisión sistemática de la literatura

Se utilizará el diseño, estructura y metodología de la revisión sistemática Cochrane (Systematic Review), de acuerdo a Clarke M, Oxman AD, editores. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. En: The Cochrane Library, Número 1, 2003. Oxford: Update Software.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

A. TIPOS DE ESTUDIOS. Metaanálisis, revisiones sistematizadas aleatorizadas doble ciego controlados, estudios transversales, casos y controles, de cohorte, ensayos clínicos y revisiones narrativas.

### B. TIPOS DE PARTICIPANTES

- Sexo: ambos sexos
- Edad: menores de 18 años
- Diagnóstico: asma leve y moderada
- Tratamiento: esteroides inhalados por más de 3 meses

### C. TIPOS DE INTERVENCIONES

Para nuestro protocolo no aplica

### D. TIPOS DE MEDIDAS DE RESULTADO

- Autores, año de publicación/realización, país
- Diseño de estudio
- Niños y niñas menores de 18 años de edad con diagnóstico establecido de asma leve o moderada
- En tratamiento con esteroides inhalados con un mínimo de tiempo de 3 meses
- El resultado primario de interés fue la velocidad del crecimiento lineal. Se consideraron todos los estudios cuyos resultados podían ser convertidos a una medida de velocidad del crecimiento lineal

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

#### A) Bases de datos a consultar:

- Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL)
- MEDLINE
- ARTEMISA
- LILACS
- SCIELO

#### B) Periodo de búsqueda: 20 años.

#### C) Palabras clave (términos Mesh) (DECS y PUBMED)

- Asma
- Niños
- Crecimiento lineal
- Esteroides
- Glucocorticoides

Cuadro XII. Tablas para la recolección de datos.

Efectos de esteroides inhalados en niños con asma							
Referencia y año de publicación	Diseño de estudio	Número de pacientes	Gradiente de severidad de asma	Tipo de esteroide	Dosis	Tiempo de tratamiento	Reducción de crecimiento

- f. Corticosteroides
- g. Beclometasona
- h. Fluticasona
- i. Budesonide
- j. Triamcinolona

- D) Tipo de población: humanos
- E) Sexo y/o género: femenino y masculino
- F) Idiomas: todos los idiomas
- G) Tipo de artículo: Metaanálisis, revisiones sistematizadas, aleatorizadas, doble ciego, controlados, estudios transversales, casos y controles, de cohorte, ensayos clínicos y revisiones narrativas

### MÉTODOS DE REVISIÓN

La búsqueda bibliográfica del título, resumen o los descriptores se realizará para cada estudio seleccionado para identificar los ensayos potencialmente pertinentes para la revisión completa. Se realizará una tabla en Word 2007 con las siguientes variables:

- Autores, año de publicación/realización. País.
- Diseño del estudio.
- Características de la población.
- Tamaño de la muestra.
- Nivel de evidencia según los lineamientos de Oxford.

### CALIDAD METODOLÓGICA

La calidad metodológica se evaluará mediante escala de evaluación de la calidad metodológica de los artículos:

CASP: en relación a estudios transversales, casos y controles y cohorte. Dirección electrónica: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm>

Escala de evaluación del nivel de evidencia y recomendación clínica: Se asignará a cada estudio un nivel de evidencia y grado de recomendación acorde a los lineamientos de Oxford (*Cuadro XIII*).

### DISCUSIÓN

#### REVISIONES SISTÉMICAS COCHRANE

La información científica disponible para determinar el efecto de los esteroides inhalados sobre el crecimiento lineal en niños con asma, es difusa, ya que aquellos niños con asma controlada de manera deficiente tienden a presentar retraso en el crecimiento, tienen periodos mayores de tasas de retraso en el crecimiento antes de la pubertad, llegan a la pubertad de manera más tardía en comparación con los sujetos no asmáticos y a menudo requieren de esteroides sistémicos de manera intermitente, los cuales son conocidos como causantes de retraso en el crecimiento.

**Cuadro XIII. Escala de evaluación de evidencia y recomendación clínica.**

Tipo de estudio	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas	A	1 a
Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico		1 b
Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico		1 c
Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección	B	2 a
Estudios exploratorios que, a través de p. e. una regresión logística, determinan qué factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas		2 b
Comparación cegada u objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio		3 b
• Los estándares de referencia no son objetivables, cegados o independientes.		
• Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes		
• El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido con pacientes diagnosticados de otra condición	C	4
Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales	D	5

Cuadro XIV. Revisiones sistemáticas Cochrane sobre diferentes intervenciones farmacológicas en asma.

Título Autores Año publicación	Características del paciente	Intervención	Comparación	Padecimiento	Conclusiones
Ciclesonida <i>versus</i> placebo para el asma crónica en adultos y niños Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ <sup>15</sup> 2008	Adultos > 18 años y niños < 18 años con diagnóstico de asma crónica	Ciclesonida inhalada a cualquier dosis <i>vs</i> placebo o comparación de diferentes dosis de ciclesonida. Se realizó por separado una segunda revisión de ciclesonida en comparación con otros corticosteroides inhalados, como budenosina, beclometasona, fluticasona, triamcinolona y flunisolida al menos por 4 semanas	Ciclesonida <i>vs</i> placebo	Asma crónica	La ciclesonida fue más efectiva que el placebo, a corto plazo para mejorar la función pulmonar en los pacientes con asma leve a moderada tratados anteriormente con corticosteroides inhalados
Ciclesonida <i>versus</i> otros esteroides inhalados para el tratamiento del asma crónica en niños y adultos Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ <sup>16</sup> 2008 Fecha de última modificación 2007	Adultos > 18 años y niños < 18 años con diagnóstico de asma	Se evalúan 2 esteroides de comparación, cada uno a una proporción de dosis 1:1 y 1:2, por al menos 4 semanas	Budesonida y fluticasona	Asma crónica	Los resultados de esta revisión brindan cierto apoyo a la ciclesonida como un tratamiento equivalente a otro corticosteroide inhalado a dosis nominales similares. Los estudios evaluaron dosis bajas de esteroides en pacientes con asma que requirieron tratamiento con dosis bajas de esteroides. A la mitad de la dosis de fluticasona, budesonida, beclometasona, los efectos de la ciclesonida fueron más inconsistentes. El efecto en la candidiasis puede ser de importancia para las personas que la consideren problemática. La función de la ciclesonida en el tratamiento del asma requiere estudios adicionales, especialmente en pacientes pediátricos. Es una prioridad realizar evaluaciones adicionales <i>versus</i> PF a una proporción de dosis de 1:2
Agentes antileucotrienos comparados con corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma recurrente y crónica en adultos	Pacientes asmáticos mayores de 2 años a 17 años y adultos con asma crónica	Antileucotrienos orales diarios en dosis habituales autorizadas, mientras la interacción de control fue cualquier tipo de glucocorticoide	Antileucotrienos <i>vs</i> corticosteroides inhalados	Asma persistente leve a moderada	Los esteroides inhalados en 1 dosis de 400 µg de beclometasona o equivalente son más efectivos que los agentes antileucotrienos administrados en

Cuadro XIV. Revisiones sistemáticas Cochrane sobre diferentes intervenciones farmacológicas en asma. (Continuación)

Y niños NgD, Di Silvio, Hicks G. <sup>17</sup> 2008 Fecha de última modificación 2004	inhalado durante por lo me- nos 30 días			las dosis autorizadas usadas. La equivalencia exacta de la do- sis de los agentes antileucotrie- neos en $\mu\text{g}$ de corticosteroides permanece sin ser determinado. Los glucocorticoides inhalados deben permanecer como la mo- noterapia de primera línea de asma persistente No se ha comprobado que el cromoglicato de sodio sea más eficaz que el placebo
Tratamiento con cromogli- cato de sodio inhalado para el asma en los niños Van der Wouder JC, Tasche MJA, Bernsen RMD <sup>18</sup> 2008 Fecha de última modificación 2003	Niños entre 0 y 18 años con asma	Cromoglicato de sodio inha- lado administrado mediante cualquier instrumento	Placebo	Asma moderada a grave
Ketotifeno solo o con medi- cación adicional para el control a largo plazo de as- ma y sibilancias en niños Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forstar J. <sup>19</sup> 2008 Fecha de última modificación 2003	Niños de 0 a 18 años con episodios crónicos o recu- rrentes de sibilancias	Ketotifeno: se administra por vía oral, solo o en combina- ción con otro fármaco para el asma durante al menos 8 semanas a una dosis no menor de 1 mg diario	Ketotifeno vs placebo	Asma leve a moderada
Beclometasona para el asma en niños: efectos sobre el crecimiento lineal Sharek PJ Bargmon DA <sup>14</sup> 2008 Fecha de última modificación 1999	Niños < de 18 años con diagnóstico de asma, que hayan suspendido el tratamiento con esteroide inhalados y orales por un mínimo de 3 meses antes del estudio	Los pacientes deben haber participado en estudios que utilicen la aleatorización pa- ra asignarlos a beclometa- sona, a un medicamento no esteroideo (grupo control). Los esteroides deben haber sido administrados mediante nebulizador, inhalados de dosis graduada, Diskhaler por un mínimo de 3 meses, se aceptaron todas la dosis, las cuales fueron calificadas como baja, media y alta	Se limitó a beclometasona por ser conocido por tener niveles significativos de absorción sistémica	Asma leve a moderada
				El ketotifeno solo o en combi- nación con otras co-intervencio- nes mejora el control del asma y las sibilancias en los niños con asma leve a moderada. Debido a la alta proporción de niños con atopía, los resultados necesariamente no pueden generalizarse a todos los niños asmáticos. Costo-beneficio es el de efectos secundarios me- nores, tales como sedación y aumento de peso La beclometasona de 200 $\mu\text{g}$ 2 veces por día produce una dis- minución en el crecimiento li- neal de -1.54 cm por año. Estos estudios tuvieron una du- ración máxima de 54 semanas, por lo que no queda claro si la disminución en crecimiento se mantiene o se invierte con una dosis para el día después que se suspende el tratamiento. Se recomienda usar dosis mínima que controle eficazmente el asma del niño y seguir el crecimiento muy cerca

El metaanálisis de Allen de 1994, que tuvo varios errores de medición, y los de Tinkelman 1993, Doull 1995, Simons 1997, son importantes considerarlos, ya que entre ellos se pueden encontrar conclusiones diferentes. Este conjunto de estudios con resultados contradictorios, las debilidades del único metaanálisis publicado y la persistente incertidumbre en los sectores clínicos y de investigación sobre si los corticosteroides inhalados causan un retraso significativo en el crecimiento lineal de niños con asma permitieron a Sharek PJ Bargmon DA la realización de una RS.<sup>14</sup>

El estudio de Sharek PJ y Bargmon DA, se centra en el efecto de la beclometasona y su influencia en el crecimiento lineal en niños con asma, de leve a moderada.

Esta RS Cochrane, indica:

1. Que una dosis de 200  $\mu$ g de beclometasona con dos dosis diarias en niños con asma leve y moderada reduce significativamente la velocidad del crecimiento lineal durante 7-12 meses.
2. No se conoce si se producen efectos similares con otros esteroides inhalados (budesonida o fluticasona), que tienen una baja biodisponibilidad sistémica.
3. Tampoco se sabe qué sucede en el crecimiento si se suspende el uso de beclometasona.
4. Estos datos sugieren que el uso de esteroides inhalados debe mantenerse en las dosis más bajas.
5. Se aconseja utilizar un esteroide inhalado con efectos sistémicos potencialmente menores que la beclometasona.

6. Vigilancia regular y frecuente del crecimiento lineal en niños con asma que usan estos medicamentos puede orientar las decisiones del tratamiento en pacientes individuales.

7. Los estudios de investigación deben evaluar los efectos a largo plazo de los esteroides inhalados, de los efectos de otros medicamentos de esteroides inhalados y del efecto de diferentes dosis.

En el *cuadro XIV* se describen sus principales características de información de las RS Cochrane encontradas en la Biblioteca Cochrane. BIREME.OPS, análogas al tema de estudio de este trabajo. Se identificaron 6 RS. De las intervenciones realizadas, cinco se centran en la eficacia de la cicleconida, budesonida, fluticasona, antileucotrienos, corticosteroides, cromoglicato de sodio, ketotifeno y su efecto en el gradiente de gravedad del padecimiento de asma.

En los *cuadros XV, XVI y XVII* se sintetizan otras RS *No Cochrane* identificadas. Se encontraron: 2 Revisiones sistémicas, 10 ensayos clínicos y 2 revisiones narrativas, en todas ellas se menciona el efecto de esteroides inhalados en niños con asma. Dentro del grado de severidad se encontraron las modalidades leve, moderada y severa; los esteroides estudiados fueron beclometasona, fluticasona y budesonida, las dosis entre 200 y 400 mg/día, el tiempo de estudio entre 2 a 54 semanas, el parámetro de medida fue centímetro por año, excepto 3, en donde la medida fue milímetro por semana; en la variabilidad se encontró una reducción de crecimiento entre 0.43 hasta 8.4 centímetros por año.

Cuadro XV. Síntesis de revisiones sistemáticas sobre efectos de esteroides inhalados en niños con asma.

Referencia Año publicación	Diseño de estudio	Número de pacientes	Gradiente de severidad de asma	Tipo de esteroide	Dosis	Tiempo del tratamiento	Reducción Crecimiento (cm/año)
Beclometasona para el asma en niños: efectos sobre el crecimiento lineal Sharek P J, Bergman DA <sup>14</sup> 1999	RS Cochrane	273	Asma leve a moderada	Beclometasona	200 $\mu$ g/día	7-12 meses	-1.54
Los corticoides inhalados administrados durante un periodo mínimo de tres meses producen una disminución de la velocidad de crecimiento lineal en niños asmáticos J Sharek y D. Bergm N <sup>20</sup> 2000	RS No Cochrane	231 (209 p)	Moderada	Beclometasona	328-400 $\mu$ g/día	7 meses a 54 semanas	-1.51
		96 (87 p)		Fluticasona	200 $\mu$ g/día		-0.43

Cuadro XVI. Síntesis de ensayos clínicos sobre efectos de esteroides inhalados en niños con asma.

Referencia Año publicación	Diseño de estudio	Número de pacientes	Gradiente de severidad de asma	Tipo de esteroide	Dosis	Tiempo del tratamiento	Reducción Crecimiento (cm)
Crecimiento del niño asmático durante el tratamiento con budesonida Wolthers, Pederson <sup>21</sup> 1991	Doble ciego	15	Moderada	Budesonida	200 µg/día 400 µg/día 800 µg/día	18 días	-0.11 mm/sem -0.17 mm/sem -0.36 mm/sem
Estudio controlado del crecimiento lineal en niños asmáticos durante el tratamiento con glucocorticoides inhalados Wolthers, Pederson <sup>22</sup> 1992	Controlado	43	Moderado	Budesonida	800 µg/día	12 semanas	-0.26 mm/sem
Detención del crecimiento durante el tratamiento con propionato de fluticasona y dipropionato de beclometasona inhalados Wolthers, Pedersen <sup>23</sup> 1993	ECA cruzado	19	Moderada-Severa	Fluticasona Beclometasona Beclometasona	200 µg/día 400 µg/día 800 µg/día	2 semanas	-0.34 mm/sem -0.09 mm/sem -0.6 mm/sem
Una comparación de beclometasona, salmeterol y placebo en niños con asma Estelle, Simons. <sup>24</sup> 1997	EC Doble ciego controlado	241	Moderada	Beclometasona Salmeterol Placebo	200 µg 50 µg	1 año	3.96 cm/año 5.40 cm/año 5.04 cm/año
Efectos sistémicos del uso de corticosteroides inhalados en el crecimiento y el hueso en niños asmáticos: comparación de fluticasona con beclometasona Rao, Gregson UK <sup>25</sup> 1999	ECAC Prospectivo, doble ciego	23	Moderada-severa	Beclometasona  Fluticasona	400 µg/día  200 µg/día	20 meses	-4.94 cm/año  -5.75 cm/año
Crecimiento, protección sistémica y eficacia durante 1 año en el tratamiento para asma con beclometasona: en una comparación al azar de aerosol convencional y extrafino en niños S. Pedersen, J. Warner. <sup>26</sup> 2002	ECA multicéntrico	300	Moderado	Beclometasona	200 µg  400 µg	12 meses	5.23 cm/año  5.66 cm/año
Efectos a largo plazo con el uso de corticosteroides inhalados en el crecimiento lineal, función adrenal y densidad mineral ósea Ufuk Altintas y cols <sup>27</sup> 2005	ECA	30	Moderada	Budesonida	400 µg/día Fluticasona	1 año 250 µg/día	-8.4 ± 4.6 cm/año -8.2 ± 5.1 cm/año
Crecimiento lineal en niños prepúberes asmáticos tratados con Montelukast, beclometas-	ECA doble ciego	360	Moderada	Beclometasona Montelukast	200 µg/día 5 µg	56 semanas	-0.78 cm/año 0.81 cm/año

Cuadro XVI. Síntesis de ensayos clínicos sobre efectos de esteroides inhalados en niños con asma (continuación).

na en 56 semanas Backer, Kuznetsona <sup>28</sup> 2006							
Beclometasona inhalada y velocidad de crecimiento Palenque, Sierra <sup>29</sup> 2007	EC	105	Moderada	Beclometasona	200-300 $\mu$ g/día	1 año	A esta dosis no mostró alteración de crecimiento
Evaluación a largo tiempo de la seguridad de ciclesonida in- halada en el niño asmático Skoner, Maspero <sup>30</sup> 2008	ECA multicéntrico doble ciego controlado	661	Moderada	Ciclesonide	40 $\mu$ g  160 $\mu$ g	6 meses	6.59 cm/año  6.20 cm/año

Cuadro XVII. Síntesis de revisiones narrativa sobre efectos de esteroides inhalados en niños con asma.

Referencia Año publicación	Diseño de estudio	Número de pacientes	Gradiente de severidad de asma	Tipo de esteroide	Dosis	Reducción Crecimiento (cm/año)
Efectos de los corticosteroi- des inhalados en el hueso y crecimiento J. Efthimiou, Barnes <sup>31</sup> 1998	Revisión	1,240	Moderada	Budesonida Fluticasona	200-400 $\mu$ g/día 200-400 $\mu$ g/día	
Glucocorticoides inhalados y efectos sobre el crecimiento de los niños Danés, Agustí <sup>32</sup> 2000	Revisión	848	Leve- moderada	Beclometasona  Budesonida	400 $\mu$ g/día  200 $\mu$ g/día	A estas dosis no altera el crecimiento

## CONCLUSIONES

- La terapia con esteroide inhalado causa disminución del crecimiento lineal en niños con asma, de acuerdo a los diferentes estudios encontrados, en total 14, dentro de los años comprendidos entre 1991 y 2008 (14 años), con un número de pacientes en total de 4,525, el promedio de disminución de crecimiento en 14 meses fue:

- 4.7 cm/año en 11 estudios
- 0.27 mm/semana en 3 estudios

- Los fármacos estudiados fueron: beclometasona, fluticasona y budesonida, las dosis de 200 hasta 800 mg por día; dentro de éstos el de mayor impacto y más estudiado por su efecto en el crecimiento fue la beclometasona.
- Las dosis recomendadas de cada esteroide inhalado para no causar efecto importante en el crecimiento lineal del niño fueron:

- Beclometasona < 400  $\mu$ g/día
- Fluticasona < 200  $\mu$ g/día
- Budesonida < 400  $\mu$ g/día

- Los estudios no determinan el tipo de dispositivo de inhalador, por lo tanto no se puede asociar un dispositivo específico.
- Faltan estudios que asocien el uso de esteroides inhalados, densitometría, niveles de fosfatasa y frecuencia de fracturas en niños con asma.
- Los estudios con ciclesonida no son determinantes para medir efectos adversos o nivel de seguridad con dosis equivalentes a los esteroides.
- En el caso del ketotifeno, a dosis menores de 1 mg diario durante al menos 8 semanas, solo o combinado, produce control del asma y sibilancias. Sin embargo, no hay comparación directa del ketotifeno con otros fármacos (esteroides inhalados); no se puede recomendar sobre la indicación de este fármaco junto a esteroides inhalados.

## REVISORES

El esteroide inhalado sigue siendo piedra angular del tratamiento de niños con asma, tanto de forma aguda como de mantenimiento. Los efectos adversos son dosis-dependiente y también depende del tiempo administrado; todo ello tiene que ver con el nivel de control del asma de acuerdo al uso de inmunoterapia específica, control ambiental, evitar infecciones, asociación con enfermedades concomitantes y uso racional de medicamentos.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Global Initiative for Asthma*. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, Bethesda. 2006.
2. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee*.
3. Crispido M, Cunha A. Ausentismo escolar y uso del servicio de salud en niños y adolescentes con sibilancias. *Revista Alergia de México* 2004; 51(6): 199-2005.
4. Rodríguez LM. Efecto de los corticoides inhalados sobre el crecimiento y el metabolismo calcio/fósforo. *Bol Pediatr* 1999; 39: 236-242.
5. Busquets MRM, Escribano MA, Fernández BM. Consenso sobre Tratamiento del Asma en Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(4): 365-78.
6. Ralston M, Hazinski M, Zaritsky A, Schexnayder S, Kleinman M. *Soporte vital avanzado pediátrico*. EUA: Proas Science, 2008: 45-53.
7. *Crecimiento y desarrollo*. 2002; 14(2): 18-51.
8. López BM, Hernández VY. Evaluación de crecimiento infantil. Nutrición y alimentación del niño en los primeros años de vida. *Publicación Organización Panamericana de la Salud* 1997; (4): 163-216.
9. Garrido BMB, Almaraz RJM. Repercusión de los corticoides sobre el crecimiento de los niños asmáticos. *Bol Pediatr* 1994; 35: 23-30.
10. Carreazo PNY. Seguridad de corticoides inhalados en asma. *Pediatría* 2003; 5(1): 25-29.
11. Abreu SG, González VJ. Esteroides y crecimiento. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1998; 12 (1): 40-45.
12. Argáiz P, Fuentes NR, Montes RA. *Metas de Desarrollo del Milenio: el caso de México*. Secretaría de Desarrollo Social. Serie Cuadernos de Desarrollo Humano 8 Agosto de 2003.
13. *Estrategias y Líneas de Acción*. Programa de Acción: Investigación en Salud 2001(3) 63-71.
14. Sharek PJ, Bergman DA. Beclometasone para el asma en niños: efectos sobre el crecimiento lineal. En: *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008; 2: 1-18.
15. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonida versus placebo para el asma crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008; 2: 1-146.
16. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonida versus otros esteroides inhalados para el tratamiento del asma crónica en niños y adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008; 2: 1-91.
17. Ng D, Di Salvo F, Hicks G. Agentes antileucotrienos comparados con corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma recurrente y/o crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008; 2: 1-146.
18. Van der Wouden JC, Tasche MJA, Bernsen RMD, Uijen JHJM, de Jongste JC, Ducharme FM. Tratamiento con cromoglicato de sodio inhalado para el asma en los niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008; 2: 1-46.
19. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifeno solo o como medicación adicional para el control a largo plazo de asma y sibilancias en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008; 2: 1-48.
20. Sharek P, Bergman D. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106(1): 1-7.
21. Wolthers OD, Paderson S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991; 303: 163-165.
22. Wolthers OD, Paderson S. Controlled study of linear Growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticoids. *Pediatrics* 1992; 89(5): 839-842.
23. Wolthers O, Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 68: 673-676.
24. Estelle F, Simons R. A comparison of Beclomethasone, Salmeteron, an Placebo in children with asthma. *The New Journal of Medicine* 1997; 337(23): 1659-1664.
25. Rao R, Gregson RK, Jones A, Miles E. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J* 1999; 13: 87-94.
26. Pedersen S, Warner J, Wahn E. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment different beclomethasone dipropionate formulations: an open label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002; 109(6): 1-10.
27. Ufuk D, Bingol G, Can S. The effects of long term use of inhaled corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. *Allergol et Immunopathol* 2005; 33(4): 204-209.
28. Becker A, Kuznetson O, Vermeulen J. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 2006; 96: 800-808.
29. Palenque M, Sierra R. Beclometasone inhalada y velocidad de crecimiento. *Revista Venezolana de Alergia, Asma e Inmunología* 2007; 15: 15-21.
30. Skoner D, Maspero J, Banerji D. Assessment of the long term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics* 2008; 121(1): 1-10.
31. Efthimiou J, Barner PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998; 11: 116-117.
32. Danes I, Agusti A. Glucocorticoides inhalados y efectos sobre el crecimiento de los niños. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 514-518.

## REFERENCIAS DE ESTUDIOS INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

Dirección para correspondencia:  
Dr. José Huerta López.  
E-mail: horace\_doc@yahoo.com.mx