

REVISIONES

Repercusión de los corticoides sobre el crecimiento de los niños asmáticos.

II. Aspectos clínicos

M. E. GARRIDO BELLIDO y J. M. ALMARAZ ROMO

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad crónica infantil más común y más grave. Llega a afectar al 5-10 % de los niños. Aunque en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad leve, un 25 % de los niños asmáticos tiene manifestaciones crónicas y deben ser, por ello, tratados de forma profiláctica. Aunque muchos de estos niños pueden ser controlados con fármacos como el cromoglicato disódico o el redocromil sódico, aproximadamente un tercio de los casos de asma crónico 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 (1).

Hasta 1970 esta necesidad terapéutica debía cubrirse empleando ACTH por vía parenteral o administrando corticoides por vía oral, en dosis únicas matutinas, a días alternos. El primero ha sido desechado para el tratamiento del asma por su notable interferencia del eje hipófiso-suprarrenal. Los corticoides, administrados por vía oral, en días alternos, continúan siendo una alternativa válida para el tratamiento de los niños con asma crónico, por su coste reducido, la sencillez de su administración, su gran eficacia y los escasos efectos secundarios a que dan lugar en la

mayoría de los casos, cuando son administrados correctamente. Con todo, aún están lejos de representar el tratamiento ideal (1).

En la década de los 70 esta situación cambió al introducirse los corticoides activos por vía tópica y que se pueden administrar por inhalación. La gran eficacia y la escasa o nula repercusión sistémica que conllevan, han multiplicado extraordinariamente sus indicaciones y, con ello, se ha incrementado su interés en conocer con certeza los eventuales efectos adversos que pueden originar en los niños así tratados (1). (Tabla I).

Los corticosteroides pueden afectar el crecimiento por sus efectos inhibitorios directos sobre el metabolismo del colágeno en los tejidos periféricos. La síntesis de colágeno implica un número de modificaciones postranslacionales en la cadena inicial del polipéptido procolágeno. Los corticosteroides pueden disminuir la producción de colágeno no sólo por los efectos en la síntesis del mismo (a través de la síntesis de somatomedinas), sino también por medio de una disminución en las actividades relacionadas con las modificaciones postranslacionales de las cadenas precursoras del procolágeno (2).

El control endocrino del crecimiento está mediado por diversas hormonas, entre

TABLA I. PROBLEMAS DEL TRATAMIENTO DEL ASMA CON GLUCOCORTICOIDES

Mecanismo	Consecuencias
Disminución de la secreción de STH (?)	Detención del crecimiento (estatura)
Menor acción periférica de la STH	(Normal la maduración sexual)
Inhibición de la síntesis proteica	(Normal la maduración psíquica)

Prevención

Administración en dosis única por la mañana
Administración en días alternos.

las que se incluyen la hormona de crecimiento, hormonas tiroideas y esteroides sexuales. Teóricamente, los efectos inhibitorios de los corticoides sobre el crecimiento estatural pueden deberse a su influencia sobre la secreción y la acción de alguna de estas hormonas (2).

Los corticoides ejercen un efecto negativo sobre el crecimiento. Sin embargo, puede ser difícil separar los efectos de los corticoides de los de la enfermedad subyacente para la que se emplean. De hecho, cuando se emplean adecuadamente, los corticoides pueden tener un efecto promotor del crecimiento, al controlar oportunamente la enfermedad que podría afectarle negativamente (2).

Los corticoides inhiben el crecimiento por su naturaleza catabólica, que promueve una pérdida de masa tisular y un balance nitrogenado negativo. La mayoría de los estudios a este respecto se han centrado en los eventuales efectos de los corticoides exógenos sobre la secreción de hormona de crecimiento (GH). El nivel de GH en niños tratados con corticoides, medido tras estimulación con insulina es similar al de los niños asmáticos que no reciben corticoides y la interrupción del tratamiento con éstos no produce cambios significativos en los niveles de GH. Es po-

sible que los corticoides sean capaces de inhibir transitoriamente la secreción de GH, pues los niveles de ésta tras estimulación con insulina son menores cuanto más próxima haya sido la administración precedente de corticoides. (2).

Ante la hipótesis de que el retraso del crecimiento que se aprecia en niños tratados con corticoides se debe a una disminución significativa de la secreción de GH, se investigó la administración exógena de la misma. Los resultados han sido contradictorios. En algunos casos se observa una aceleración del crecimiento, en otros el tratamiento con GH carece de efectos benéficos (2). Esta aparente resistencia periférica a la administración de GH ha hecho suponer que el sistema somatomédico puede jugar algún papel en el retraso del crecimiento inducido por los corticoides. Pues bien, en estos niños se han hallado niveles normales de somatomedina C y somatomedina A, pero su actividad biológica se encuentra disminuida, lo que sugiere que en el suero de estos pacientes pueden hallarse inhibidores de tal actividad. La actividad biológica disminuye notablemente cuando se administran corticoides, de manera que, si se hace en días alternos, es menor en tales días que en los que no se administra el fármaco.

Por ello, se cree que serían los corticoides actuando a nivel hepático, los que inducirían la liberación de los factores inhibidores de las somatomedinas allí formadas (2).

EFFECTO DE LOS CORTICOIDES SISTEMÁTICOS SOBRE EL CRECIMIENTO

Casi todos los sistemas orgánicos resultan afectados por los efectos adversos de los corticoides. Por alteración de la función endocrina y de la inmunidad, pueden producir efectos diabéticos y efectos catabólicos sobre el metabolismo de las proteínas, así como un enlentecimiento del crecimiento de los niños, una mayor susceptibilidad a las infecciones, y una cicatrización retardada (3).

El efecto de los corticoides sobre el crecimiento depende de la dosis, de la duración de la terapia y de la enfermedad subyacente (2). Dosis de 45 mg/m²/día de cortisona pueden disminuir el índice de crecimiento y la maduración ósea en niños sin anomalías endocrinas subyacentes (2).

El uso de prednisona en niños asmáticos se ha asociado con la supresión del crecimiento cuando el fármaco se ha dado a una dosis diaria de 4-6 mg/m². Esta dosis se corresponde con la de 20 a 30 mg/m² de hidrocortisona, lo cual sugiere que la prednisona tiene una capacidad inhibitoria del crecimiento mayor que la hidrocortisona. Esto puede ser debido a la mayor vida media de los glucocorticoides sintéticos (prednisona en comparación con hidrocortisona) (2).

La inhibición del crecimiento del niño difiere cuantitativamente, dependiendo del glucocorticoide. En diversos estudios se ha demostrado que el deflazacort repercute menos sobre el retardo del creci-

miento que la prednisona. Además, los niños con enfermedad activa tratados con deflazacort tienen mayor capacidad para mantener su contenido óseo mineral en columna a un nivel apropiado para su talla y peso. Por otro lado, los niños tratados con prednisona mostraron una pérdida significativa de la mineralización en columna (4).

La frecuencia con que se administran los corticoides también parece tener un efecto significativo en la capacidad de supresión del crecimiento. La terapia a días alternos a diferencia del tratamiento diario, está asociada con una velocidad de crecimiento normal en niños con asma, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal o hepatitis crónica (2). Si los corticoides son usados a altas dosis durante tiempo prolongado, aunque sea en días alternos, sí repercuten sobre el crecimiento (5-8). Esto no es sorprendente en vistas de la actividad catabólica natural de estos agentes, promoviendo la pérdida de masa tisular y el balance nitrogenado negativo. El exceso de corticoides produce osteopenia, que es particularmente importante en el hueso trabecular, especialmente en la vértebra (2).

Se debe tener también presente que algunas enfermedades de la infancia que pueden necesitar tratamiento con corticoides, como por ejemplo los reumatismos crónicos o el asma, llevan consigo un enlentecimiento del crecimiento (9, 10).

EFFECTO DE LOS CORTICOIDES TÓPICOS SOBRE EL CRECIMIENTO

La efectividad de la terapia en aerosol depende primariamente de la capacidad de alcanzar las vías aéreas las partículas del mismo. Las partículas pequeñas tienen mayor capacidad de penetración en la vía aérea central, mientras que las partículas

grandes chocan con los dientes, encías y faringe, y por tanto no son aptas para llegar al árbol bronquial. Sólo un 10 % de las partículas inhaladas son efectivas clínicamente (8).

Muchas de las acciones antiasmáticas son, por tanto, ejercidas durante el breve contacto del esteroide con el tejido bronquial, aunque puede ser suficiente para suprimir alguna de las manifestaciones del asma y pueden tener incluso mayor potencia que los esteroides sistémicos, que no llegan a la luz bronquial. Así, gracias a su alta concentración, el esteroide inhalado puede jugar a nivel de la mucosa un papel importante, modificando la liberación de mediadores y los efectos de éstos desde la superficie de las células cebadas en la luz bronquial.

El rápido aclaramiento bronquial de los esteroides inhalados justifica la baja incidencia de efectos locales adversos serios (2), sin embargo, hay que tener en cuenta los posibles efectos colaterales de la terapia con corticoides.

El dipropionato de beclometasona fue el primer corticoide inhalado que proporcionaba una relación ventajosa efectos tópicos «versus» efectos sistémicos, por su rápida inactivación, que comienza ya en el mismo pulmón. Este corticoide tópico tiene pocos efectos sistemáticos, ya que la única porción del mismo que puede ejercerlos es la que se absorbe en los pulmones y que circula en forma de dipropionato de beclometasona y monopropionato de beclometasona, biológicamente activos, pero fuertemente ligados a las proteínas plasmáticas (87 %) antes de ser metabolizados e inactivados en el hígado. Además, esta porción es mínima, ya que representa menos del 25 % del total de la dosis administrada. La rápida inactivación

hepática hace que los efectos sistémicos sean inexistentes a dosis terapéuticas (11).

La budesonida, otro corticoide inhalable, no se metaboliza en el pulmón, lo que contribuye a que alcance una concentración local elevada en el órgano de choque. Como tiene un primer paso metabólico muy eficiente a nivel del hígado puede proporcionar una mejor relación entre los efectos locales —deseados— y los efectos sistemáticos —indeseables— (12, 13). Sin embargo, se ha observado que la función adrenal basal se encuentra deprimida tras la inhalación de un esteroide tópico como el dipropionato de beclometasona, a dosis situada dentro del margen terapéutico. Esta supresión de la función adrenal, aunque sea discreta, hace suponer la existencia de una actividad sistémica de los esteroides tópicos (13-25).

Otros autores no han encontrado en los pacientes estudiados por ellos que la terapéutica corticosteroidea por vía inhalatoria interfiera en la función del eje hipotálamo-hipofítico-adrenal (8, 12, 26-34).

La actividad tópica parece estar relacionada con la esterificación de las posiciones 17 y 21, y la formación de derivados 16, 17 acetónida. Existen preparados de valerato de betametasona, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona y budesonida, aunque sólo los dos últimos están comercializados en nuestro país.

En estudios realizados en niños asmáticos que habían sido previamente tratados con corticoides orales, la introducción progresiva del dipropionato de beclometasona en aerosol produjo una mejoría evidente en la sintomatología de su asma, y permitió disminuir o eliminar el esteroide oral. Sin embargo, su crecimiento en talla estuvo por debajo de la media, probable-

mente debido a la terapia continua con esteroides (11).

En niños asmáticos no dependientes de los corticoides la introducción del dipropionato de beclometasona en aerosol produjo una mejor respuesta y un control más fácil de su enfermedad, y aunque algunos de estos niños tuvieron un menor crecimiento, presumiblemente como resultado del asma crónico, la introducción del dipropionato de beclometasona llevó a un aumento proporcional de su crecimiento (11).

La sustitución de los corticoides orales por corticoides inhalados ha llevado a una aparente ausencia de supresión del crecimiento, aunque, dosis elevadas de esteroides inhalados pueden producir graves efectos adversos sistémicos, (13, 35), y así, niños tratados con esteroides inhalados, han alcanzado una talla media en torno al percentil 25 para su edad y sexo, e incluso, en el 30 % de los casos, por debajo del percentil 10 (2).

No obstante, los estudios que se han llevado a cabo para conocer los efectos que pueden ejercer sobre el crecimiento los corticoides inhalados han deparado resultados dispares. Mientras algunos autores (22, 36) han apreciado un retraso en el crecimiento de los niños así tratados, otros no han observado ningún efecto adverso en tal sentido (8, 37-40) y otros, en fin, han comprobado que el empleo de dipropionato de beclometasona no interfiere con la secreción de GH (41). Esta diversidad de resultados ha sido atribuida a la diferente duración del seguimiento de estos niños, de forma que un efecto perjudicial sobre el crecimiento sería apreciable cuando el seguimiento fuese suficientemente prolongado. En contra de estos criterios, BALFOUR-LYNN, en un grupo de ni-

ños que ha controlado durante más de 10 años, no ha apreciado que la inhalación de dipropionato de beclometasona, incluso durante la pubertad, fuese causa de un menor crecimiento en estos pacientes (48, 40).

Estas discrepancias acerca de la inocuidad de los esteroides inhalados han llevado a numerosos autores a intentar conseguir un mejor conocimiento de los procedimientos terapéuticos más seguros a este respecto.

Se ha observado que los efectos sistémicos del dipropionato de beclometasona son menores cuando el paciente enjuaga su boca tras la inhalación, seguramente porque así se limita su absorción a nivel oral (24). Con la misma pretensión profiláctica se ha considerado el papel que puede jugar la administración de estos fármacos por medio de una cámara espaciadora. Los resultados que ha proporcionado su empleo no han sido concordantes, pues mientras hay quien no ha apreciado ningún efecto reductor de la actividad sistémica (25), en otros casos la administración del corticoide mediante este dispositivo ha ocasionado una interferencia significativamente menor de la función adrenal (32, 42). Estas diferencias podrían derivar de una técnica de inhalación distinta, pero también de una actividad biológica diferente de los fármacos ensayados.

Algunos autores han referido una mayor actividad antiasmática de la budesonida respecto al dipropionato de beclometasona (43) que permitiría su empleo en dosis menores, y, con ello, una menor corticopresión. Otros, en cambio, subrayan que tal esteroide induce una menor actividad sistémica por sí mismo. (17, 30, 39, 43). Este criterio no es sustentado por algunos (13, 15, 20, 21), por lo que parece

que serían necesarios estudios adicionales en este sentido.

En conclusión, los corticoides inhalados son un considerable progreso en la te-

rapéutica del asma y, si se confirma su carencia de efectos adversos, podrían ocupar un lugar prioritario en el tratamiento del asma crónico en la infancia.

BIBLIOGRAFIA

1. BARAN, D.: *Budesonida utilizada en el asma infantil*. En: Godfrey S. (ed.) *Budesonida, suspensión para inhalación*. Barcelona. Prous. 1992; 24-27.
2. HYAMS, S.; CAREY, D. E.: *Corticosteroids and growth*. J. Pediatr. 1988; 113: 249-254.
3. AHERENS, Y.: *Kortikoidtherapie in der täglichen praxis. Verminderte kortikoid-induzierte osteoporose mit Deflazacort*. Therapie woche schwertz 1990; 6: 193-6.
4. LOFTUS, J.; ALLEN, R.; HESP, R. y cols.: *Randomized double-blind of deflazacort versus prednisone in Juvenile Chronic (or Rheumatid) Arthritis: A relatively Bone-Sparing Effect of Deflazacort*. Pediatrics 1991; 8: 428-436.
5. SIEGEL, S. C.: *Overview of corticosteroid therapy*. J. Allergy Clin Immunol 1985; 76: 312-320.
6. FRITZ, K. A.; WESTON, W. L.: *Topical glucocorticosteroids*. Ann Allergy 1983; 50: 68-75.
7. LARSEN, G. L.: *Asthma in children*. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 1540-1554.
8. FRIGANG, B.; ASCHFORD, D. R.: *Adrenal cortical function after longterm beclomethasone aerosol therapy in early childhood*. Ann Allergy 1990; 64: 342-4.
9. MORRIS, H. G.: *Growth of asthmatic children*. J. Asthma 1989; 26: 215-16.
10. KRISTMUNDSOTTI, F.; DAVID, T. J.: *Growth impairment in children with atopic eczema*. J. Royal Soc. Med. 1987; 80: 9-12.
11. BROWN, H. M.; BHOWMIK, H.; JACKSON, F. A. y cols.: *Beclomethasone dipropionate aerosols in treatment of asthma in childhood*. Clinical trials. Practitioner 1980; 224: 847-851.
12. BISGAARD, H.; DAMKJAER NIELSEN, M.; PEDERSON, S.; OSTERBALLE, O.: *Función adrenal en niños asmáticos tratados con budesonida inhalada*. Acta Pediatr. Scand. (ed. esp.) 1991; 7: 466-8.
13. BISGAARD, H.; DAMKJAER NIELSEN, M.; ANDERSON, B. y cols.: *Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclometa-*
sone dipropionate or budesonide. J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 81: 1088-1095.
14. PRIFTIS, K.; MILNER, A. D.; CONWAY, E.; HONOUR, J. W.: *Adrenal function in asthma*. Arch. Dis. Child. 1990; 65: 838-840.
15. PRAHL, P.; JENSEN, T.; BJERREGAARD-ANDERSEN, H.: *Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy*. Allergy. 1987; 42: 541-4.
16. RIBEIRO, L. B.: *A twelve month tolerance study with budesonide in asthmatic children*. En: Godfrey S (ed.) *Corticosteroids in childhood asthma*. Amsterdam, Excerpta Médica, 1987; 95-108.
17. RIBEIRO, L. B.; CÉSAR-RAMOS, J. M.; SOUSA, J. G. y cols.: *Budesonide dans l'asthma bronchique de l'enfant*. Med. et Hyg. 1987; 45: 1929-1033.
18. WYATT, R.; WASCKEK, J.; WEIMBERGER, M. y cols.: *Effects of inhaled beclomethasone dipropionate and alternate-day prednisone on pituitary-adrenal function in children with chronic asthma*. N. Engl. J. Med. 1978; 299: 1387-1392.
19. VAZ, R.; SENIOR, B.; MORRIS, M. y cols.: *Effects of beclomethasone inhalation therapy in asthmatic children*. J. Pediatr. 1982; 100: 660-2.
20. EBDEN, J.; JENKINS, A.; HOUSTON, G. y cols.: *Comparison of two high dose corticosteroid aerosol treatments, beclomethasone dipropionate (1500 µg/day) and budesonide (1600 µg/day) for chronic asthma*. Thorax. 1986; 41: 869-874.
21. SRINGER, C.; ARINTAL, A.; MAAYAN, C. y cols.: *Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate for treatment of asthma*. Arch. Dis. Child. 1987; 62: 815-9.
22. NASSIF, E.; WEINBERGER, M.; SHERMAN, B. y cols.: *Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma*. J. Allergy Clin. Immunol 1987; 80: 518-529.

23. LAW, C. H.; MARCHANT, J. L.; HONOUR, J. W. y cols.: *Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate*. Lancet 1986; I: 1942-4.
24. LÖFDAHL, C. G.; MELLSTRAND, T.; SVEDMYR, N.: *Glucocorticoids in asthma studies of resistance and systemics effects of glucocorticoids*. Eur. J. Respir. Dis. 1984; 65 (suppl. 136): 69-79.
25. TOOGOOD, J. H.; BASKERVILLE, J.; JENNINGS, B. y cols.: *Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma*. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 129: 723-9.
26. JOHANSSON, S. A.: *Effect on adrenal function of long-term treatment with budesonide*. En: Ellul-Micallef R., Lam W. K., Toogood, J. H. (eds.) *Advances in the use of inhaled corticosteroids*. Hong Kong. Draco 1897; 170-5.
27. IBERO, M.; RIDADO, M.; ARTIGAS, R.: *Budesonida inhalada en el asma infantil. Ausencia de efectos sistémicos*. Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin. 1991; 6 (supl. 4): 16.
28. SCHÜLLER, C. F.: *Budesonide: A twelve months tolerance study in children*. En: Rizatto G. (eds.) *Bronchitis and emphisema*. Proceedings 4th Congress. Eur. Soc. Pneumol. Milano y Stresce. Septiembre. 1985; 152.
29. GOLDSTEIN D. E.; KONIG, P.: *Effect of inhaled beclomethasone dipropionate or hypotalamipituitary. Adrenal axis functions in children with asthma*. Pediatrics 1983; 72: 60-4.
30. PEDERSEN, S.; FUGLSANG, G.: *Urine cortisol excretion in children treated with high doses of inhaled corticosteroids: Comparison of budesonide and beclomethasone*. Eur. Respir. J. 1988; 433: 435.
31. SMITH, M. J.; HODSON, M. E.: *Effects of long-term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function*. Thorax 1983; 38: 676-681.
32. PEDERSEN, S.: *The safety of inhaled steroids in children*. En: Royal Soc. Med. (ed.) *Controversies in inhaled steroid therapy*. Suffolk. 1989; 29-36.
33. KATZ, R. M.; RACHELEFSKY, G. S.; SIEGEL, S. C. y cols.: *Twice daily beclomethasone dipropionate in the treatment of childhood asthma*. J. Asthma 1986; 23: 1-7.
34. FRANCIS, R. S.: *Long-term beclomethasone dipropionate aerosol therapy in juvenile asthma*. Thorax 1986; 31: 309-314.
35. BARNES, P.: *Los esteroides como tratamiento de primera línea en el asma*. Barcelona. Prous. 1991.
36. LITTLEWOOD, J. M.; JOHNSON, A. W.; EDWARDS, P. A. y cols.: *Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate*. Lancet 1988; i: 115-6.
37. GODFREY, S.; BALFOUR-LYNN, L.; TOOLEY, A.: *Three to five year followup of the use of inhaled beclomethasone in childhood asthma*. J. Allergy Clin. Immunol 1978; 62: 335-9.
38. BALFOUR-LYNN, L.: *Growth and childhood asthma*. Arch. Dis. Child. 1986; 61: 1049-1055.
39. WOOL-COCK, A. J.: *Asma bronquial. Avances en corticoterapia inhalada*. Barcelona. Prous. 1992.
40. BALFOUR-LYNN, L.: *Effect of asthma on growth and puberty*. Pediatrician 1987; 14: 237-241.
41. WILKEN-JENSEN, K.: *The effect of inhalations of beclomethasone dipropionate on plasma cortisol levels and growth hormone production*. Postgrad Med. J. 1975; 51 (suppl. 4): 31-32.
42. PRAHL, P.; JENSEN, T.: *Decreased adrenocortical suppression utilizing the Nebuhaler for inhalation of steroid aerosols*. Clin. Allergy 1987; 17: 393-8.
43. BARAN, D. A.: *A comparison of inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate in childhood asthma*. Br. J. Dis. Chest. 1987; 81: 170-5.

Petición de Separatas:

M.^a EMMA GARRIDO BELLIDO
 Cañalejas, 161, 2.º A
 37008 SALAMANCA