

Corticoides inhalados

Nils Linus Holmgren

Departamento de Pediatría
Pontificia Universidad Católica de Chile

Resumen

Durante muchas décadas, los corticoides inhalados han sido las drogas de elección para el manejo y control del asma crónica, tanto en niños como en adultos. Diversas guías y consensos de manejo (internacionales y nacionales) recomiendan su uso; sin embargo existe pocas revisiones publicadas en nuestro medio de sus aspectos más básicos. En el presente artículo se revisan los mecanismos de acción y el rol del receptor para glucocorticoides intracitoplasmático, así como sus interacciones moleculares con otros receptores importantes para la expresión de genes que codifican para la síntesis de proteínas específicas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias. Se revisan las equivalencias - en términos de dosis - y las principales diferencias entre los corticoides disponibles actualmente, para finalmente describir brevemente los efectos adversos más frecuentes descritos en niños.

Palabras Claves: Asma, corticoides, receptor glucocorticoide, aspectos básicos.

INTRODUCCIÓN

Los corticoides inhalatorios (CI) son la terapia de primera línea en el tratamiento del asma bronquial, habiéndose demostrado su utilidad en evitar las hospitalizaciones, disminuir las consultas al servicio de urgencia, disminución de síntomas asmáticos, mejoría en las pruebas de función pulmonar y un estudio que demostró disminución en el riesgo de morir por asma. La gran mayoría de los pacientes que los utilizan, no presentan efectos adversos significativos, existiendo aparentemente una susceptibilidad individual en la aparición de estos. A pesar de su confirmada utilidad, su uso es cuestionado por los padres de los pacientes, por los potenciales efectos adversos que pueden ocurrir, especialmente en lo que se refiere al tema de la talla final. El desarrollo de CI con mayores perfiles ha ocurrido en las últimas décadas, determinando un progreso en este ámbito, pero estos aún están lejos de alcanzar la perfección terapéutica.

MECANISMO DE ACCIÓN

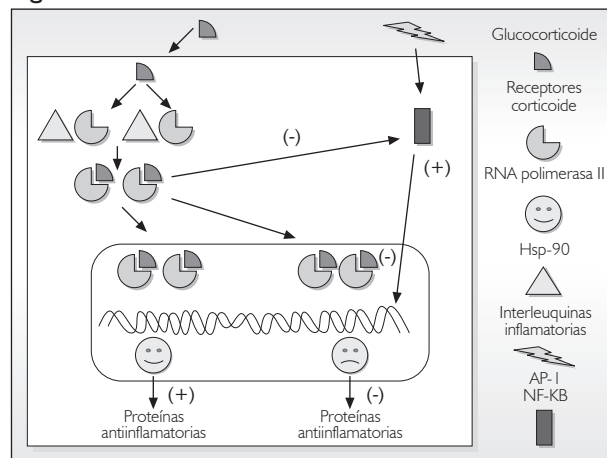
Los glucocorticoides (GCs) son hormonas con potentes efectos antiinflamatorios. Su mecanismo de acción determina la descompactación o compactación de la cromatina, con la consiguiente expresión de genes que producen sustancias antiinflamatorias y la supresión de genes proinflamatorios⁽¹⁾. Los GCs difunden fácilmente a través de la membrana celular uniéndose a receptores de glucocorticoides (RG) a nivel citoplasmático. El RG se mantiene inactivo, gracias a su unión con moléculas chaperonas, como la proteína de choque de calor 90 (HSP-90), la cual previene su migración al núcleo. Al unirse el GC al RG, este se disocia de la proteína chaperona,

quedando en condiciones de rápidamente migrar al núcleo. El complejo GC-RG forma un dímero con otro complejo similar, uniéndose a las zonas promotoras de los genes, conocidas como elementos de respuesta a GCs (ERGCs). (Figura 1). Clásicamente la interacción de GC con ERGCs determina un aumento de la transcripción de genes (transactivación), pero a su vez se han descrito sitios de ERGCs, en los cuales se inhibe su transcripción (cis-represión), siendo este efecto el determinante de la gran mayoría de efectos adversos producidos por esta hormona. Los GCs a su vez pueden interactuar a nivel nuclear inhibiendo la acción transcripcional de moléculas coactivadoras, como la proteína de unión-respuesta a AMP cíclico (PAMPc). La PAMPc es activada por agentes que determinan la síntesis de sustancias proinflamatorias como el factor nuclear Kappa B (NF-KB) y la proteína activadora 1 (AP-1). El efecto inhibitorio determinado a este nivel por los GC es conocido como trans-represión (Figura 2).

El mecanismo de transactivación por GCs, se logra a través de la activación de proteínas que acetilan las histonas, permitiendo abrir la cromatina y exponer los ERGCs, facilitando así la acción de las RNA polimerasas II con la consecuente transcripción de mRNA de proteínas antiinflamatorias como la anexina (lipocortina-1) que es una proteína inhibidora de la lipooxigenasa, inhibidor de la leucoproteasa secretoria, receptores B₂, e inhibidor de factor NF-KB, entre otros. Para lograr estos efectos se requieren dosis altas de GCs, por lo que se cree que no todos los efectos terapéuticos de los CI se pueden explicar por la activación de esta vía. El mecanismo de cis-represión no se conoce en detalle, pero si se sabe que los GCs determinan la disminución de la transcripción de mRNA de moléculas como la pro-opiomelanocortina (POMC), factor de liberación de la corticotropina, osteocalcina y queratina; explicando así los efectos adversos endocrinológicos y cutáneos.

Correspondencia: Nils Linus Holmgren. Pediatra Broncopulmonar.
Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.
E-mail: holmgren@med.puc.cl

Figura 1.-



El mecanismo de trans-represión se lograría gracias a la inhibición de los efectos de agentes proinflamatorios como la AP-1 y NF-KB, a través de la de-acetilación de las histonas, con lo cual la cromatina se compacta e impide la síntesis de agentes transcripcionales proinflamatorios. Lo anterior se logra con dosis bajas de GCs. Probablemente este efecto explica gran parte de la acción de los CI en pacientes asmáticos que tienen activada esta vía. Los GCs tienen efectos no transcripcionales, determinando una menor síntesis proteica a través de la disminución de la estabilidad del mRNA. Los mRNA de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y del factor de estimulación de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF), serían especialmente susceptibles a esta acción.

A dosis altas los GCs, además tienen un efecto no genómico, determinando cambios físico-químicos de la membrana citoplasmática, modificando los flujos de calcio y sodio. El GC ideal para uso terapéutico, debería tener efectos de trans-activación y de trans-represión, pero con nulos o mínimos efectos de cis-represión.

CORTICOIDES INHALATORIOS (CI)

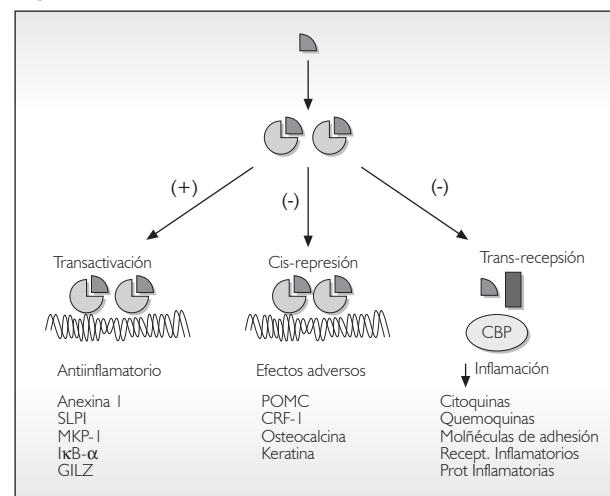
Los CI se han ido modificando en el transcurso de los años, en búsqueda de una mayor potencia terapéutica y a su vez una menor cantidad de efectos adversos. La primera generación CI correspondió al dipropionato de beclometasona (BDP), medicamento que es metabolizado a su forma más activa, que es el monopropanato de beclometasona (BMP). En este grupo de CI de primera generación, también se incluye a Budesonida (BUD). Los CI de primera generación demostraron su utilidad clínica, pero presentaban efectos adversos al ser usados en dosis moderadas-altas y/o por tiempos prolongados. Una segunda generación fue producida, correspondiendo al propionato de fluticasona (FP) y furoato de mometasona (FM), los que tienen una menor biodisponibilidad sistémica y una mayor potencia, con el consecuente mejor índice terapéutico. Los estudios clínicos realizados en estos CI de segunda generación, han demostrado ser capaces de producir supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, alteración del crecimiento y aumento de peso a dosis

altas. Recientemente apareció una CI de tercera generación, que es la ciclesonina (CIC), la cual tendría un mayor perfil de seguridad. La CIC es una pro-droga que tiene una baja actividad al nivel de orofaringe. Es activada por esterasas pulmonares a la droga activa, la des-isobutiril-ciclesonida (DES-CIC). La DES-CIC tiene una actividad similar a FP y BUD, pero se caracteriza por ser altamente lipofílica, lo que permitiría su dosificación una vez al día. Este medicamento a la fecha está autorizado para uso en niños mayores de 12 años, existiendo estudios que muestran su utilidad en niños de 6 a 15 años^(2,3). La cuarta generación está en progreso, existiendo al menos 2 medicamentos en estudio. Estos corresponden a los corticoides disociados RU24858 y RU40066, que tendrían la ventaja de trans-reprimir, sin tener efectos significativos en transactivar o cis-reprimir, permitiendo así disminuir o suprimir la elevada actividad de AP-1 y NF-KB, que está presente en pacientes asmáticos, sin los temidos efectos adversos.

Al realizar una evaluación comparativa de las características farmacodinámicas y farmacológicas de los distintos CI, debemos incluir las siguientes variables en el análisis:

- 1) Afinidad al receptor de GC y la capacidad de blanqueo de la piel, que indirectamente hablan del mayor o menor efecto farmacológico.
- 2) Actividad local, tanto al nivel de oro-faringe, como pulmonar.
- 3) Biodisponibilidad oral, que se refiere al porcentaje del medicamento que es deglutido y que finalmente se absorbe, ejerciendo efectos sistémicos.

Figura 2.-



Anexina I = [] porcotina 1 y fosfolipasa A2
 SLPI [] = [] secretory leucoprotease inhibitor
 MKP-1 [] = [] mitogen activated protein kinase phosphatase (inhibe las kinasas anivel ribosomal) [] alterando la traducción
 IB- [] = [] inhibidor de factor kappa b
 GILZ [] = [] glucocorticoid - induced zipper protein
 POMC [] = [] proopiomelanocortina
 CRF [] = [] corticoid releasing factor
 Se calcula que en las células hay entre 10-100 genes sensibles a corticoides

Mecanismo de Resistencia al Asma:
 P38 Map Kinasa que fosforila al receptor de corticoides.
 Alt en recept de corticoide favoreciendo de GR alfa que no puede migrar al nucleo
 Inhibición inefectiva de AP-1 por receptor de corticoide. Habría una hiperproducción de AP-1, no pudiendo ser inhibida. Acetilación defectiva de Histonas a dosis altas. Secundaria a una fosforilación aumentada. Los corticoides disociados tendrían un efecto de trans-reprimir, sin cis-reprimir o transactivar. La mometasona y fluticason tendrían un mayor efecto transrepresso y transactivador que cisrepresso.

4) Porcentaje de depósito pulmonar, que dependerá de la edad del paciente, espaciador utilizado, formas de presentación (suspensión, solución o polvo) y propelente utilizado. Las nuevas presentaciones de CI que vienen con hidrofluoroalcanos (HFA) como propelente y en forma de solución, han aumentado el depósito pulmonar del medicamento. El tamaño de la partícula generada es menor a la de CI con clorofluorocarbono (CFC). La BDP y CIC están disponibles en forma de solución, con HFA como propelente alcanzando un depósito pulmonar superior a un 50% de la dosis administrada en adultos⁽⁴⁾.

5) Capacidad de esterificación, que permite que el CI sea almacenado a nivel del territorio bronquial-pulmonar, siendo liberado lentamente, aumentando el tiempo de efecto terapéutico local. La BUD junto con CIC son los CI con capacidad de esterificación, pudiendo teóricamente ser administrados una vez al día⁽⁵⁾.

6) La magnitud de la obstrucción bronquial, es un claro determinante del potencial efecto terapéutico y de la biodisponibilidad sistémica del medicamento. En un estudio de adultos con asma bronquial y voluntarios sanos, se demostró que aquellos asmáticos con obstrucción bronquial tenían una biodisponibilidad sistémica mucho menor que los voluntarios sanos⁽⁶⁾. Por tanto aquellos pacientes asmáticos, en los cuales existe una mejoría clínica y espirométrica, aumentan el riesgo de tener de efectos adversos, si se mantienen las mismas dosis de CI una vez controlada la enfermedad.

7) Porcentaje de unión a proteínas y velocidad de depuración (clearance) de la droga en sangre. Aquellos con mayor unión a proteínas y mayor velocidad de depuración deberían tener menores efectos sistémicos.

El análisis comparativo de los CI de uso clínico más frecuentes se ven en la tabla 1.

EFICACIA CLÍNICA

Las superiores características farmacocinéticas y farmacológicas de un CI sobre otro, no siempre se traducen en una superioridad terapéutica o menores efectos adversos. La revisión COCHRANE del año 2005⁽⁷⁾, que comparó dosis nominales de FP con BUD/BDP en adultos y niños, en una relación de 1 a 2, demostró solamente una leve mayor capacidad vital forzada, posterior a la terapia en el grupo de FP, pero no hubo diferencias en VEF₁, PEF, variabilidad de PEF, síntomas asmáticos o de calidad de vida, uso de B₂ o número de exacerbaciones. Al realizar la misma comparación en una dosis nominal de 1/1, demostró marginalmente mayores valores de VEF₁ y CVF de PEF matinal como vespertino, pero no se demostró un menor número de exacerbaciones o uso de B₂. En un estudio recientemente publicado que comparó CIC 160 ug/día con FP 176 ug/día, ambos administrados con HFA como propelente en niños entre 6 -15 años, se demostró similares efectos terapéuticos en ambos grupos⁽³⁾.

La mayor parte de los síntomas y pruebas de función pulmonar mejoran con dosis bajas de CI. El uso de dosis

moderadas o altas determina un efecto terapéutico adicional muy bajo, aumentando los efectos adversos locales y sistémicos. En el caso de FP en pediatría, la curva dosis respuesta para VEF₁, PEF, disminución de síntomas nocturnos y disminución de uso de B₂, tiende a alcanzar una meseta con dosis de 200 ug/día. Dosis mayores a 400 ug/día, solo serían útiles en asmáticos severos, pero a costa de aumentar el riesgo de producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis adrenal⁽⁸⁾. BUD inhalada en niños en su presentación en polvo ha demostrado alcanzar la meseta para síntomas clínicos con dosis de 400 ug/día⁽⁹⁾.

EFFECTOS ADVERSOS DE CI

Los efectos adversos están directamente relacionados a la susceptibilidad individual, tipo de CI, dosis, forma de administración, biodisponibilidad sistémica y local. Los efectos adversos pueden dividirse en locales (orofaríngeos) y sistémicos. Los efectos locales corresponden a disfonía, candidiasis orofaríngea, tos e irritación orofaríngea. Estos usualmente son más frecuentes con CI en forma de polvo y cuando no se realiza un adecuado enjuague bucal. La disfonía se puede encontrar hasta en el 33% de los pacientes tratados. Usualmente revierte con la suspensión del medicamento. Especial cuidado debe tenerse en personas que realicen actividades de canto o locución, en las cuales este efecto adverso puede llegar a ser invalidante. La candidiasis orofaríngea es más frecuente en ancianos, pero puede observarse entre el 4 al 10 % de los niños que utilizan CI⁽¹⁰⁾. La incidencia de candidiasis orofaríngea reportada para CIC con dosis de 160 y 320 ug/día fue de 4,1%⁽¹¹⁾.

Los efectos adversos sistémicos están determinados por la biodisponibilidad sistémica de los CI. Lo anterior es la suma del CI absorbido al nivel pulmonar, más el porcentaje del CI que es deglutido, absorbido y que finalmente pasa a la circulación sistémica. Los potenciales efectos adversos sistémicos de los CI son múltiples; destacando entre los más importantes los efectos en la talla, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), efectos en el metabolismo óseo, como los de mayor relevancia. Otros complicaciones potenciales son las alteraciones en el tejido conectivo y en el sistema nervioso central (psicosis), que son muy poco frecuentes⁽¹²⁾. Los CI a dosis terapéuticas no serían causantes de cataratas⁽¹³⁾ o alteraciones metabólicas significativas⁽¹⁴⁾.

La alteración del crecimiento ha sido hasta la fecha el efecto adverso de los CI más temido por los familiares de los pacientes y médicos tratantes. Los corticoides en general pueden afectar el crecimiento por múltiples vías, como la estimulación de somatostatina, que inhibe la secreción de hormona de crecimiento (GH), disminución de la expresión del receptor de GH al nivel hepático, disminución de la proteína ligante de GH en el plasma, disminución de mitosis de condrocitos y síntesis de colágeno en la placa de crecimiento. A la fecha sólo se ha demostrado que los CI en dosis terapéuticas determinan una disminución en la velocidad de crecimiento con dosis moderadas y altas⁽¹⁵⁾. Este efecto se va atenuando con los años de uso. Las dosis bajas de FP

Tabla I.- Comparación de las propiedades farmacológicas de los CI

Variable	BDP / BMP	BUD	FP	FM	CIC/ DESCIC
Biodisp. Oral	< 1% / 26%	11%	< 1%	< 1%	< 1% / < 1%
Dep. Pulmón	51%	28%	16%	14%	52%
Presentación	Solución	Suspensión	Suspensión	Polvo	Solución
Afinidad [®]	53 / 1345	935	1800	1235	12 / 1200
Esterificación	No	Sí	No	No	Sí
Lipofilicidad	Mod / Alta	Baja	Alta	-----	Alta+
Unión a Prot.	87%	88%	90%	99%	99%
T1/2 Horas	0,5 / 2,7	1,5 - 2,8	3 - 7,8	4,5	0,36 / 3,4
CL (L / Hr)	150 / 120	84	69	53,5	152 / 228

no determinan una disminución en la velocidad de crecimiento de los pacientes tratados⁽¹⁶⁾. La talla final no se ha demostrado que se altere con el uso de CI a dosis terapéuticas^(17,18,19).

La supresión del eje HHS es el efecto adverso secundario al uso prolongado de los CI más temido. Se ha demostrado que dosis de FP superiores a 750 ug/día producen supresión adrenal de laboratorio⁽²⁰⁾. La experiencia nacional publicada por Milinarsky y colaboradores demostró que el 15% de los niños asmáticos que recibían BUD 800 ug/día en forma de inhalador de polvo, tenían pobre respuesta del cortisol posterior al estímulo con ACTH, compatible con una insuficiencia suprarrenal de laboratorio⁽²¹⁾. Es difícil saber si estos hallazgos de laboratorio podrían ser predictores de una crisis adrenal aguda en una situación de estrés, pero claramente los ponen en un grupo de riesgo. Existen descritos en la literatura casos de insuficiencia suprarrenal clínica, asociada al uso de CI en dosis elevadas, por sobre las recomendaciones pediátricas⁽²²⁾. Las dosis habituales de uso de CI no han demostrado afectar la densidad ósea en niños^(23,24). Este es un tema que requiere mayor análisis, ya que en ancianos se han descrito aumentos leves en las tasas de fracturas de caderas y extremidades superiores con dosis altas de CI^(25,26), pero no en aquellos que utilizan dosis bajas⁽²⁶⁾.

CONCLUSIONES

Los CI son medicamentos efectivos en el tratamiento del asma bronquial. Si se utilizan a las dosis terapéuticas bajas, la incidencia de efectos adversos es mínima. En casos que se utilicen dosis moderadas-altas, se debe considerar el potencial riesgo de insuficiencia suprarrenal, como el efecto adverso más probable y tomar las medidas para su diagnóstico y prevención. Cabe recordar que las dosis de CI recomendadas por las empresas farmacéuticas para uso en niños corresponden a 400 ug/ día para BDP, 800ug/día para BUD en niños menores de 12 años y 400 ug/día de FP para niños de 4-16 años⁽²⁷⁾. La dosis utilizadas de CIC en niños han sido de 160 ug/día^(2,3). Si nos mantenemos en los rangos recomendados, adicionando terapias combinadas, descartando problemas de técnica inhalatoria, factores ambientales y causas secundarias en pacientes asmáticos de difícil tratamiento, probablemente no tendremos efectos secundarios y lograremos un mejor control de la enfermedad en estos pacientes.

REFERENCIAS

- Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J* 2006;27:413-416.
- Pedersen S, García M, Manjra A, Vermeulen J et al. Ciclesonide is as effective as fluticasone in the treatment of children with persistent asthma. *Allergy* 2004; 113:5921.
- Pedersen S, García M, Manjra A; M Theron I, Engelstatter R. A Comparative Study of Inhaled Ciclesonide 160 ug/day and Fluticasone Propionate 176 ug/day in Children With Asthma. *Ped Pulmonol* 2006; 41:954-61.
- Leach CL. The CFC to HFA. Transition and Its Impact on Pulmonary Drug Development. *Respiratory Care* 2005;50:1201-06.
- Szeffler S, Pedersen S. Role of Budesonide as Maintenance Therapy for Children With Asthma. *Ped Pulmonol* 2003;36:13-21.
- Brutsche M, Brutsche I, Munavvar M, Langley S et al. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised cross over study. *Lancet* 2000;356:556-61.
- Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children (Review). *The Cochrane Library* 2005;3:1-16.
- Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Systematic review of dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child* 2004;89:902-07.
- Shapiro G; Bronsky E, Laforce C et al. Dose related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to persistent Asthma. *J Pediatr* 1998; 132: 976-82.
- Biggaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The Effect of Inhaled Fluticasone Propionate in the Treatment of Young Asthmatic Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:126-31.
- Berger W. Ciclesonida: Un novedoso corticosteroide inhalatorio para el tratamiento del asma persistente – perfil farmacológico y clínico. *Therapy* 2005;2:167-78.
- Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma: report of a workshop held in Eze, France, October 1992. *Am Rev Respir Dis* 1990;148:1-26.
- Simons FE, Persaud MP, Gallespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993; 324:776-8.
- Turpeinen M, Sorva R, Juntunen-Backman K. Changes in carbohydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:384-9.
- Pawles R, Pedersen S, Busse W, Tan C, Chew YZ et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361:1071-76.
- Price J, Russell G, Hindmarsh P, Weller P et al. Growth During One Year of Treatment with Fluticasone Propionate or Sodium Cromoglycate in Children With Asthma. *Ped Pulmonol* 1997;24: 78-186.
- Silverstein M, Yunginger J, Reed C, Petterson T et al. Attained adult height after childhood asthma: Effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:466-74.
- Agertoft L, Pedersen S. Effect of long term-treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-69.
- Pedersen S. State of the Art. Do Inhaled corticosteroid Inhibit Growth in Children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:521-35.
- Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C et al. Adrenal suppression from high dose inhaled fluticasone in children with asthma. *Eur Respir J* 2003;21:633-36.
- Milinarsky A, Fischer S, Giadrosich V, Lezana S, Torres MA. Efecto de dosis altas de budesonida y función suprarrenal de niños asmáticos severos. *Rev Méd Chile* 2006; 134:60-64.
- Patel L, Wales JK, Kibirige MS, Massarano AA, Couriel JM, Clayton PE. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child* 2001; 85:330-34.
- Agertoft L, Pedersen S. Bone Mineral Density in Children with Asthma Receiving Long-term Treatment with Inhaled Budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:178-83.
- Griffiths A, Sim D, Strauss B, Rodda C et al. Effect of High-Dose Fluticasone Propionate on Bone Density and Metabolism in Children With Asthma. *Ped Pulmonol* 2004;37:116-21.
- Hubbard R, Smith C, Smeeth L, Harrison T, Tattersfield A. Inhaled Corticosteroids and Hip Fracture. A Population-based Case-Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1563-66.
- Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and Nasal Corticosteroid Use and the Risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:83-88.
- Crowley S. Inhaled glucocorticoids and adrenal function: an update. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:153-161.