

Nuevos corticoides inhalados

Carolina García C.

Unidad de Enfermedades Respiratorias
Hospital Roberto del Río

Resumen

El asma es la enfermedad inflamatoria crónicas más frecuente en niños. Diversas guías clínicas nacionales y extranjeras recomiendan a los corticoides inhalados (CI) como el tratamiento de elección, de manera independiente de la severidad de la enfermedad. Nuevos CI han ingresado al mercado nacional, con características particulares que ameritan una revisión apropiada para su empleo. Este trabajo resume algunos aspectos farmacológicos básicos del uso de CI en niños así como su mecanismo de acción en sujetos con asma.

Palabras Claves: Asma, esteroides inhalados, corticoides niños.

INTRODUCCION

A pesar de las múltiples alternativas de tratamiento, el asma continúa siendo un gran desafío clínico dado que es una causa importante de morbilidad y mortalidad, que afecta a alrededor de 300 millones de personas en el mundo y que tiene una prevalencia en la población pediátrica de 5-15%, recordando que en países como Australia y Nueva Zelanda, ésta es significativamente mayor. Los corticoides inhalatorios (CI) son el tratamiento más efectivo del que se dispone actualmente para el manejo de la enfermedad atópica y van a ejercer su acción al unirse al receptor de glucocorticoides que se encuentra ampliamente distribuido en el citoplasma de las células del epitelio de la vía aérea.

Es importante recordar que existe una sola clase de receptores, cuya estimulación va a regular la transcripción de ciertos genes: aumentando la expresión de genes anti-inflamatorios y disminuyendo la transcripción de los genes de las principales citocinas inflamatorias. Es así como los CI van a actuar en todos los factores inherentes a la inflamación, hipersecreción bronquial y broncoconstricción.

Desde la introducción de la beclometasona hace 30 años atrás, la confianza creciente en el manejo de pacientes asmáticos severos hizo que se utilizaran dosis cada vez mayores, lo que permitió el conocimiento y posterior evaluación científica de los efectos secundarios, los cuales se detallan a continuación.

A nivel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS)

Estudios a largo plazo muestran que los CI en dosis equivalente a 400 µg o menos de budesonida no se asocian a compromiso del eje HHS.

A nivel óseo

En adultos se ha observado que el uso de CI en dosis altas por tiempo prolongado se asocia a una disminución de la masa y a una alteración de la microarquitectura ósea, lo que llevaría a un mayor riesgo de fractura, principalmente a nivel del hueso trabecular.

En los niños no hay efectos demostrados con dosis de 400 ug o menos de budesonida, pero no existen estudios a largo plazo, por lo que nadie sabe que pasará con estos niños cuando alcancen la edad adulta.

A nivel del crecimiento

Se sabe que el asma moderada a severa se asocia a una disminución de la velocidad de crecimiento al final de la primera década y a un retraso de la pubertad.

El efecto de CI a largo plazo ha sido demostrado en tres estudios clásicos: CAMP (Childhood Asthma Management Program): estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, realizado en 1.047 niños entre 5 a 12 años con asma leve a moderada, que se randomizaron para recibir budesonida 200 ug 2 v/día, nedocromil o placebo por 4 a 6 años, observándose en el grupo tratado con CI una disminución de la velocidad de crecimiento durante el primer año y un promedio de incremento talla al final del tratamiento < 1,1 cm; comparado con el grupo tratado con placebo. El incremento de talla fue similar para el grupo tratado con placebo y con nedocromil; START (Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in early Asthma Study): estudio multicéntrico, prospectivo, doble-ciego, realizado en cerca de 7.000 pacientes con asma leve entre 5 a 66 años, que se randomizaron para recibir budesonida o placebo por 3 años, observándose que el grupo tratado con budesonida presentó una disminución significativa en el promedio de crecimiento de 0,43 cm por año. Vale la pena mencionar el estudio de Agertoft y Pedersen, aunque se trate de evidencia tipo III, ya que es el único que reporta datos de niños que alcanzan la talla adulta. Este estudio

fue realizado en niños asmáticos entre 3 a 13 años que recibieron budesonida en una dosis promedio 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ por un promedio 9,2 años, observándose una reducción en la velocidad de crecimiento durante el primer año. Estos cambios en la velocidad de crecimiento no se asociaron significativamente a un compromiso de la talla final.

En resumen, dosis equivalentes a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ o menos de budesonida, no se asociarían a retardo del crecimiento. Es importante recordar que la knemometría, es una herramienta poderosa para investigar la influencia de los glucocorticoides exógenos en el crecimiento lineal de la extremidad inferior. Esta, mide los cambios en la longitud de extremidad inferior, con la precisión de 0,1 mm. Como se mencionó anteriormente, el efecto supresor de los CI en el crecimiento es dosis dependiente y difiere para cada corticoide y técnica de inhalación. Se sabe que la beclometasona en dosis de 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ inhibe completamente la velocidad de crecimiento después de dos semanas de tratamiento.

A nivel tejido conectivo

El uso CI, sobretodo de beclometasona, en dosis altas en adultos, estaría asociado a un mayor riesgo de adelgazamiento de la piel y aparición de telangectasias y equimosis.

A nivel ocular

El uso prolongado de CI, se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollo de glaucoma de ángulo abierto y de catarata subcapsular posterior.

A nivel local

El uso de CI se ha asociado a un mayor riesgo de candidiasis oral, disfonía, tos e irritación local. Estos efectos han disminuido significativamente con el uso de espaciadores y con la formulación en polvo seco.

EFICACIA CLÍNICA DE LOS CI

Uno de los avances clínicos claves estudiados en los últimos años, ha sido el conocimiento de que el efecto antiinflamatorio de los CI alcanza un *plateau* en dosis relativamente bajas, a diferencia de lo que ocurre con los efectos secundarios, por lo tanto, el aumento de la dosis de los CI va a llevar a una aparición cada vez más importante de efectos secundarios, sin que esto implique una mejoría clínica del paciente.

Otros de los avances importantes demostrados en los últimos años, pero sólo con respecto a la budesonida, es que ésta es efectiva en régimen de una dosis diaria administrada en forma de polvo seco, para el manejo de pacientes con asma leve a moderada controlada. No hay acuerdo aún si la dosis diaria se debe administraren la mañana o en la noche. Por lo tanto, la mayor parte de los pacientes asmáticos en pediatría deben controlarse con bajas dosis de CI (100-200

$\text{g}/\text{día}$ de budesonida o equivalente) e incluso con una dosis diaria.

CORTICOIDE INHALATORIO IDEAL

Considerando que los corticoides actuales son eficaces y bastante seguros, todavía se asocian a efectos adversos, por lo tanto, aún se sigue buscando el llamado corticoide tópico ideal, el cual debiera alcanzar un alto índice terapéutico, es decir, un importante efecto clínico y un nulo efecto sistémico. Para esto debiera cumplir con las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas ideales. Para obtener un mayor efecto clínico debe presentarse como una prodroga, lo que disminuiría los efectos secundarios locales, permanecer por periodos prolongados en el pulmón y, por lo tanto, tener una elevada biodisponibilidad pulmonar dada por alta conjugación con lípidos y lipofiliidad, tener una gran afinidad por el receptor de glucocorticoides.

Para obtener un menor efecto sistémico, debe tener una baja biodisponibilidad oral y sistémica, alta unión a proteínas plasmáticas, tener un gran volumen de distribución y un clearance sistémico rápido. En los últimos años, se ha desarrollado un corticoide tópico de nueva generación que cumple con la mayoría de las propiedades de un corticoide ideal, me refiero a la ciclesonida (CIC), que se presenta como partículas de pequeño tamaño (1,1 - 2,1 μm).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE CIC

Corresponde a una prodroga definida por la presencia de un grupo ester a nivel del carbono 21, lo que la hace inactiva. Al llegar al pulmón es hidrolizada por carboxyl estereasas presentes en la mucosa de la vía aérea, formando el metabolito activo, que se conoce como desisobutyryl-ciclesonida (des-CIC); es éste el que ejercerá la acción antiinflamatoria al unirse al receptor glucocorticoides. En cuanto a la biodisponibilidad oral, se ha demostrado que ésta es mínima ($< 1\%$) para el caso que la fluticasona, la CIC y des-CIC, comparada con la de la beclometasona (26%) e incluso con la de la budesonida, que alcanza un 11%.

En sujetos sanos y con asma persistente leve, se ha demostrado que la CIC tiene una alta biodisponibilidad pulmonar (52%) y se distribuye en forma difusa a nivel pulmonar, principalmente en la periferia, es decir en la vía aérea pequeña. Estudios muestran que el uso de espaciador no influiría en la farmacocinética de la des-CIC. Se piensa que el depósito pulmonar puede ser similar cuando se usa CIC en inhalador dosis medida con o sin espaciador.

Al estudiar la afinidad por el receptor de glucocorticoides, se ha visto que la fluticasona es la que tiene mayor afinidad por el receptor. Es importante destacar que la des-CIC tiene 100 veces más afinidad por el receptor que la CIC, que

Tabla 1.- Afinidad relativa al receptor

Droga	Relación dexametasona (standard= 1)
Fluticasona	18
Becló-17-mp	13,5
des-CIC	12
BUD	9
CIC	0,12

corresponde a la prodroga. En la tabla 1, se detallan las afinidades de los distintos CI por el receptor de glucocorticoides en relación a la dexametasona que es el standard.

EN RELACIÓN A LA CONJUGACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS

El grupo hidroxilo presente en el carbono 21 de la budesonida y la des-CIC va a formar ésteres reversibles con los ácidos grasos de cadena larga en el pulmón, estos ésteres conjugados no son activos y no son absorbidos en la circulación sistémica. Dado que la conjugación es reversible se producirá una lenta liberación del componente activo. El ácido graso conjugado de la des-CIC es 5 veces más lipofílico que el de la budesonida, lo que le permite un mayor volumen de distribución pulmonar y, por lo tanto, una vida media más larga. Dado que la des-CIC, forma un depósito local de lenta liberación y persiste por largo tiempo a nivel pulmonar, se puede administrar en una sola dosis diaria.

Se sabe que al haber una mayor unión a proteínas plasmáticas, existe una menor posibilidad de unión al receptor sistémico una vez que el CI es absorbido desde el pulmón, ya que es la fracción libre la que se une a éste y, por ende, al haber una mayor unión a proteínas va a haber una menor probabilidad de efectos adversos. El porcentaje de droga libre de des-CIC que ingresa a la circulación sistémica es < 1%, comparado con un 10% o más en relación a los otros CI.

EFICACIA CLÍNICA DE CIC EN EL ASMA BRONQUIAL

Estudios de provocación bronquial en adultos, muestran que el aumento de dosis de CIC se asocia a una disminución significativa de la respuesta de la vía aérea a la adenosina-5-monofosfato en forma dosis dependiente, comparado con placebo. Al comparar la respuesta a metacolina en pacientes adultos con asma leve a moderada que recibieron CIC en dosis de 400 µg (HFA) 1 vez al día vs. fluticasona 250 µg 2 veces al día, se observó que no hubo diferencias significativas después de 4 semanas de tratamiento.

En comparación con la budesonida, se ha visto que la administración de 400 µg de CIC 1 vez al día en la tarde (HFA) fue superior a la administración de 400 µg de budesonida

1 vez al día con respecto VEF₁, CVF y comienzo de acción (CIC a los 3 días y budesonida a las 2 semanas). Un estudio doble ciego, randomizado realizado en pacientes entre 18-75 años con asma leve a moderada, que recibieron 8 semanas de tratamiento con CIC 200 µg (HFA) en 1 dosis diaria en la mañana o en la tarde, mostró que la CIC mejoró el control del asma, asociándose a un aumento del VEF₁ y CVF en forma significativa, una mejoría significativa en el score de síntomas, una disminución significativa en el uso medicamentos de rescate y a un aumento significativo en PEF matinal solo con CIC en dosis vespertina. Por lo tanto, la CIC puede ser administrada en la mañana o en la tarde según la preferencia del paciente.

Con respecto a la seguridad de la CIC, el estudio publicado por Pedersen, que corresponde a un estudio doble ciego, randomizado, placebo- controlado, cruzado, realizado en niños entre 6 a 12 años, con asma persistente leve, mostró que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en resultados de kenometría entre el tratamiento con CIC en dosis de 50, 100 o 200 µg/día comparado con placebo ni en los niveles de cortisol urinario. Esto es concordante con estudios realizados en adultos sanos, donde no se ha demostrado efectos significativos en la excreción de cortisol urinario con dosis de CIC de hasta 1600 µg/día. Por lo tanto, el tratamiento con CIC sería seguro y bien tolerado. Falta aún la publicación del resto de los estudios realizados en niños, por lo que todavía no se podría recomendar una dosis óptima. En Chile, hasta la fecha ya está aprobado su uso en adultos y está en trámite su aprobación pediátrica.

En resumen en relación a los corticoides tópicos existen tres grandes hitos en los últimos años: El primero y muy importante para nosotros los pediatras es el conocimiento que el efecto antiinflamatorio máximo de los CI, se alcanza con dosis bajas, en cambio los efectos adversos aparecen rápidamente al aumentar las dosis.

El segundo, es la demostración que la budesonida puede ser administrada en una dosis diaria para el manejo de pacientes con asma leve a moderada, lo que también constituye una ventaja en pediatría, ya que permite una mayor adherencia y menor probabilidad de efectos secundarios. En tercer lugar y lo más importante es el advenimiento de la CIC que es el CI más cercano al corticoide ideal.

Finalmente, aún cuando no es un corticoide, no puedo dejar de mencionar otro hito importante en el tratamiento del asma bronquial desarrollado en la última década, me refiero a los anticuerpos anti-IgE (Omalizumab). Estos corresponden a anticuerpos monoclonales recombinantes humanizados que se van a unir a la IgE libre, formando pequeños complejos que no pueden interactuar con los receptores de los mastocitos y de otras células inflamatorias, lo que va a bloquear la liberación de mediadores inflamatorios inhibiendo de manera dosis dependiente la respuesta alérgica temprana y tardía.

Se administra por vía subcutánea cada 2 a 4 semanas en dosis determinadas por los niveles séricos de IgE total. Esta

aprobado su uso para pacientes mayores de 12 años. Por lo tanto, los anticuerpos anti-IgE tendrían un rol como terapia aditiva, ya que su uso es seguro y eficaz para mejorar el control del asma y para poder disminuir los requerimientos de CI.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. 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: 1064-9.
2. Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 940-5.
3. Allen D, Bielory L, Derendorf H, et al. Inhaled corticosteroids: Past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S1-40.
4. Milgrom H, Berger W, Kayak A, et al. Treatment of Childhood Asthma Anti-Immunoglobulin E Antibody (Omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: 1-10.
5. Pauwels R, Pedersen S, Busse W, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-76.
6. Postma D.S, Sevette C, Martinat Y, et al. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given Esther in the morning or evening. *Eur Respir J* 2001; 17: 1083-88.
7. Szefer S, Weiss S, Tonascia A, et al. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma the childhood asthma management program research group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.