

Temas de Revisión**Seguridad de corticoides inhalados en asma**

NILTON YHURI CARREAZO PARIASCA*

RESUMEN

La eficacia de los corticoides inhalados en el manejo del asma persistente ha sido comprobada fehacientemente; sin embargo, a medida que su uso se ha ido masificando, se han recibido diversos reportes que han cuestionado la seguridad de su uso en la población pediátrica. El presente artículo pretende -a través del análisis de su mecanismo de acción y farmacocinética- realizar una breve revisión de los principales efectos secundarios indeseables atribuidos a los corticosteroides inhalados.

INTRODUCCIÓN

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en los niños. Cifras en países desarrollados indican que esta afección es la principal causa de absentismo escolar y una de las más importantes de consulta ambulatoria, visita al servicio de emergencia y hospitalización. La continua presencia de síntomas diurnos y nocturnos, se traducen en trastornos del sueño, bajo rendimiento escolar y días de trabajo perdidos por los padres.

Los corticoides inhalados han sido reconocidos como la medicación antiinflamatoria más efectiva para el tratamiento del asma (¹); estudios dosis-respuesta han demostrado su eficacia en mejorar la función pulmonar, disminuir

Tabla 1. Potencias equivalentes estimadas de corticoides inhalados (¹).

Droga	Baja dosis	Dosis media	Dosis alta
Beclometasona	100-400 ug	400-800 ug	> 800 ug
Fluticasona	100-200 ug	200-500 ug	> 500 ug
Budesonida	100-200 ug	200-400 ug	> 400 ug

la reactividad de la vía aérea, reducir la sintomatología, reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, y mejorar la calidad de vida (²), con relativas bajas dosis de corticosteroide (e.g., 100 ug/día de budesonida). Sin embargo, la aparición de efectos adversos tales como: disminución de la velocidad de crecimiento, pérdida de peso, hipoglicemia, convulsiones, coma y la insidiosa presentación de insuficiencia suprarrenal, subrayan la necesidad de actuar con sumo cuidado al momento de “etiquetar” al paciente como asmático persistente (Tabla 1).

ACCIONES DE LOS CORTICOIDES**Mecanismo molecular**

Los glucocorticoides ejercen la mayoría de sus efectos mediante la interacción con su receptor localizado en el citoplasma celular. El receptor de glucocorticoide (RG) inactivo se encuentra asociado con varias proteínas; entre ellas, dos proteínas de shock por calor (hsp90). Al unirse el glucocorticoide, el receptor cambia su forma y se combina con otro para formar un homodímero y de esta manera translocarse al

* Médico Asistente del Hospital de Emergencias Pediátricas.

Palabras claves: Corticoides inhalados, asma.

núcleo. Una vez en el núcleo, el receptor se une a la secuencia de ADN conocida como “elementos de respuesta glucocorticoide” (ERG) y activa la transcripción de genes (*transactivación*), responsable del inicio y mantenimiento de la respuesta anti-inflamatoria, así como de la *up-regulation* de los receptores₂ adrenérgicos. No obstante, es causa de los principales efectos metabólicos indeseables de los glucocorticoides, como intolerancia a la glucosa e hipertensión arterial⁽³⁾.

Los glucocorticoides también pueden inhibir la *transcripción* de genes (*transrepresión*). La *transrepresión* ocurre por unión del RG a la secuencia de ADN llamada “elementos de respuesta glucocorticoide negativa” (ERGN), o por interacción directa de este receptor con factores de *transcripción* nuclear como el factor nuclear κ , el factor nuclear activador de células T y la proteína activadora (AP-1) (Figura 1). Muchas de las acciones anti-inflamatorias de los glucocorticoides son mediadas a través de la interacción con estos factores de *transcripción* nuclear (Figura 2).

Farmacocinética

La *transactivación* es responsable de los principales efectos atribuidos a los glucocorticoides; a tal punto que, se considera la potencia de *transactivación* como una medida útil de la capacidad de inducir efectos secundarios. Estudios *in vitro* han demostrado que una *transactivación* óptima ocurre luego de 24 horas de la estimulación con glucocorticoides, en el siguiente orden de potencia: propionato de fluticasona > budesonide > beclometasona. Para la capacidad de *transrepresión* el orden de potencia es el mismo. Por consiguiente, el desarrollo de glucocorticoides con mayores propiedades *transrepresivas* y propiedades de *transactivación* disminuidas, proveerá potentes glucocorticoides inhalados con menos efectos adversos.

La potencia terapéutica de los glucocorticoides inhalados esta determinada por varios factores. Solo la porción libre es capaz de interactuar con el receptor; la proporción de unión a proteí-

nas se da en el siguiente orden: propionato de fluticasona (90%) > budesonida (88%) > beclometasona (87%). De esta manera, el propionato de fluticasona altamente lipofílico y con una gran afinidad por el RG tendrá una buena distribución y larga vida media.

Debido a que una importante cantidad de medicamento es absorbida en la mucosa oral, la biodisponibilidad del glucocorticoide estará determinada por el grado de metabolismo hepático. El propionato de fluticasona es casi completamente metabolizado (99%) en los hepatocitos, por lo que cualquier efecto sistémico estará determinado por la absorción pulmonar. La beclometasona es rápidamente hidrolizada en hígado y pulmón a monopropionato de beclometasona, el cual conserva el 72% de potencia de la molécula inicial y tiene mayor vida media (6,5 vs 0,5 horas). La budesonida prácticamente no sufre transformación en el nivel alveolar, siendo inactivada en el hígado.

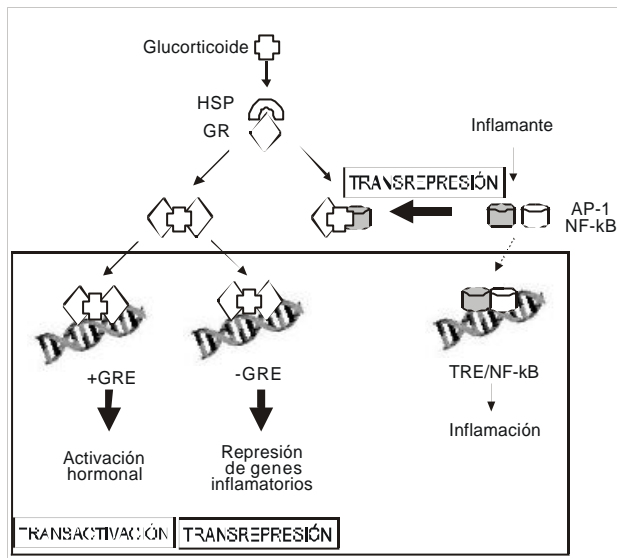
La eficacia del tratamiento está directamente relacionada con el grado de absorción pulmonar, y ésta es directamente dependiente del grado de inflamación de las vías aéreas. Por consiguiente, el sobretratamiento del asma intermitente es factible que produzca mayores efectos secundarios.

VARIABLE PACIENTE

La sensibilidad a los glucocorticoides varía entre tejidos y entre individuos. Esto puede ser debido a: diferencias en el metabolismo de los corticoides, polimorfismos del receptor, además de una variación circadiana.

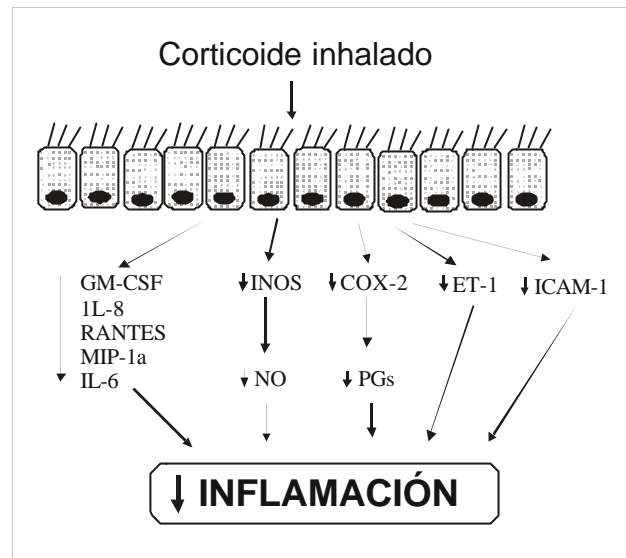
Metabolismo del cortisol

El cortisol endógeno es inactivado mediante su conversión a cortisona; para esto, es necesaria la acción de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2. Existen dos isoformas: la tipo I (11?-HSD1) es capaz de funcionar bidireccionalmente, produciendo corticoides activos a partir de cortisona. La variación interindividuo de la expresión tisular de esta



HSP: proteína de shock por calor, GR: receptor glucocorticoide, AP-1: proteína activadora, NF: factor nuclear, GRE: elementos de respuesta glucocorticoide. (Tomado de Paediatric Respiratory Reviews 2003, 4: 153-161).

Figura 1.- Interacción del glucocorticoide con su receptor.



(Tomado de Am. J. Respir. Crit. Care Medicine 1998, 157: S1-S53) (8).

Figura 2.- Los corticoides inhalados inhiben la transcripción de genes “inflamatorios” en las células del epitelio respiratorio.

enzima, explica —en parte— la susceptibilidad a los efectos secundarios. El tipo II de esta enzima (11 β -HSD2), ha sido localizado en diversos tejidos, tanto en pacientes asmáticos como en controles sanos.

Polimorfismo del RG

En cualquier población de pacientes asmáticos existe un balance entre la acción terapéutica y los efectos secundarios producidos por los corticosteroides inhalados. La mayoría de pacientes responden de una manera predecible; sin embargo, ciertos pacientes con variantes de RG presentan mayor sensibilidad, caracterizada por una respuesta exagerada. Este polimorfismo no afecta el número ni la capacidad de unión a la molécula. Los portadores experimentan una mayor supresión adrenal en respuesta a bajas dosis de dexametasona. No se conoce aún si este polimorfismo se encuentra presente con mayor frecuencia en aquellos

pacientes asmáticos que experimentan efectos indeseables.

FUNCIÓN ADRENAL

Andrógenos adrenales

Los efectos secundarios de los glucocorticoides no están limitados a la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Los andrógenos adrenales dehidroepiandrosterona (DHEA) y su precursor sulfato inactivo (DHEAS) circulan en grandes cantidades luego de la pubertad, cumpliendo una función inmunológica muy importante (producción de IgE, por ejemplo) En pacientes asmáticos usuarios de glucocorticoides inhalados los niveles séricos de DHEAS se encuentran disminuidos, desconociéndose las consecuencias a largo plazo de los niveles reducidos de estos andrógenos en pacientes asmáticos niños y adultos.

Glucocorticoides

La presentación del síndrome de Cushing en pacientes tratados con glucocorticoides inhalados no es frecuente, y a su vez fácil de diagnosticar. En contraparte, la insuficiencia suprarrenal aguda que causa hipoglicemia, convulsiones e incluso la muerte es más frecuente y puede tener un inicio insidioso difícil de reconocer. Todd et al (⁴) reportaron 33 casos en el Reino Unido, de los cuales 28 fueron niños. Once de los quince niños estaban recibiendo propionato de fluticasona 500 – 2000 ug/día, tres budesonida 400 ug/día y uno beclometasona 600 ug/día; los autores concluyen que la insuficiencia adrenal es más frecuente con propionato de fluticasona y recomiendan administrar con cautela dosis superiores a 400 ug/día. En este sentido, cabe mencionar que la preferencia clínica —en países industrializados— por el uso de propionato de fluticasona sobre beclometasona o budesonida cuando son necesarias dosis altas de glucocorticoides inhalados, explicaría en parte la mayor morbilidad asociada a la primera.

El verdadero problema estriba en la falta de manifestaciones propias del exceso de glucocorticoides: talla baja, obesidad e intolerancia a la glucosa. Se postula que la hipoglicemia presente en estos pacientes podría estar en relación con la vida media más corta que la esperada de los glucocorticoides inhalados. De esta manera, existiría un aporte insuficiente de corticosteroide durante ciertas horas del día. Sin embargo, es poco probable que este único mecanismo explique la presentación de la insuficiencia adrenal. En una posible explicación, podría estar implicado el polimorfismo del RG con marcada sensibilidad a la supresión adrenal y una secreción de insulina exagerada en respuesta al glucocorticoide inhalado.

Retardo del crecimiento

El efecto del uso de corticoides inhalados en el crecimiento lineal de los niños con asma leve a moderada ha sido motivo de diversas investi-

gaciones; en las cuales, obtener una conclusión firme ha sido dificultado por la superposición de las consecuencias de la misma enfermedad en la disminución de la estatura (⁵) (una reducción de la velocidad de crecimiento puede ser observada al final de la primera década de la vida). Un metaanálisis publicado por Sharek y Bergman (⁶) en el 2000 pretende disminuir las controversias en este sentido. Si bien sólo fueron evaluables 4 estudios con beclometasona y uno con fluticasona (855 pacientes en total), el estudio sugiere que dosis moderadas de beclometasona en niños con asma leve a moderada produce una disminución de la velocidad de crecimiento de 1,51 cm/año. Para el caso de la fluticasona (si bien los autores observan que un solo estudio no basta para ensayar una conclusión) ellos afirman que su utilización en dosis moderadas disminuye la velocidad de crecimiento 0,43 cm/año en niños con asma leve a moderada. El efecto final sobre la talla adulta y las consecuencias del uso de dosis bajas o altas no se conoce; así como las consecuencias derivadas de su administración por un período mayor de 54 semanas (⁷).

CONCLUSIONES

La falla de respuesta al tratamiento del paciente asmático con dosis mayores de 400 ug/día de budesonida (o su equivalente), implica la necesidad de replantear el diagnóstico. De la misma manera, la reevaluación constante de la dosis efectiva más baja para controlar los síntomas, permite disminuir la posibilidad de efectos adversos. Una sola dosis diaria (versus dos al día) de budesonide o propionato de fluticasona puede ayudar a reducir los efectos sistémicos. Una dosis matutina de glucocorticoide inhalado es menos probable que suprima la función adrenal; sin embargo, una dosis nocturna es más recomendable en términos de manejo del asma. El objetivo de la terapia es alcanzar el control de los síntomas con la mínima cantidad de medicación necesaria.

El control periódico (cada tres o cuatro meses) del peso y la talla del niño medicado con

glucocorticoides inhalados permitirá identificar tempranamente la aparición de efectos sistémicos indeseables: cualquier variación del patrón esperado de crecimiento reflejará la posibilidad de reevaluación del tratamiento o la pertinente referencia al endocrinólogo pediátra. La terapia conjunta con β -agonistas de acción prolongada con o sin antagonistas de leucotrienos disminuirá la probabilidad de insuficiencia adrenal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. Revised 2002.
2. Bazy-Assad A. Safety of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Current Opinion in Pediatrics* 2001; 13: 523-7.
3. Crowley S. Inhaled glucocorticoids and adrenal function: an update. *Paediatric Respiratory Reviews* 2003; 4: 153-61.
4. Todd GR, Acerini SL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-61.
5. Price J. The role of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82 (Suppl II); ii10-ii14.
6. Sharek P and Bergman D. The Effect of Inhaled Steroids on the Linear Growth of Children With Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2000, 106: e8.
7. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme F. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
8. Barnes P, Pedersen S, and Busse W. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157: S1-S53.