

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen **8**
Volume

Número **5**
Number

Septiembre-Octubre **1999**
September-October




Artículo:

Esteroides inhalados.




Farmacología y aplicación clínica

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Esteroides inhalados. Farmacología y aplicación clínica

Ma. Trinidad Hernández Venegas*

RESUMEN

Los corticosteroides son potentes antiinflamatorios que se han utilizado en el tratamiento de enfermedades respiratorias desde 1950. Aunque su mecanismo de acción en las enfermedades pulmonares no es muy claro, se ha demostrado *in vitro*, que inducen la producción de lipocortina 1, que facilita la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A2, enzima que favorece la movilización del ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana, con esto se disminuye la producción de mediadores como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. En cuanto a su forma de administración, contamos con 3 dispositivos: inhalador de dosis medida, nebulizador e inhalador presurizado. Los esteroides se han utilizado en enfermedades como el asma, croup, bronquiolitis, fibrosis quística, etc. El presente artículo de revisión resume los mecanismos de acción de los esteroides, forma de administración, enfermedades en que se han utilizado y los efectos secundarios que se pueden presentar con su uso.

Palabras clave: Esteroides inhalados.

ABSTRACT

Corticosteroids are potent anti-inflammatory drugs that have been used in the treatment of respiratory diseases since 1950. The exact mechanisms of action in pulmonary diseases are still not well defined corticosteroids in vitro induce the production of lipocortin 1, which facilitates inhibition of the synthesis of phospholipase A2, the rate-limiting enzyme in the mobilization of arachidonic acid from membrane phospholipids. As a consequence, the production of many mediators, such as prostaglandins, thromboxane, and leukotrienes is reduced. The rationale for using the inhaled route is that medication is delivered directly to the airways, allowing for a rapid onset of action, lower, dosage requirements, and fewer systemic side effects compared with oral therapy. At the present time, three inhalation systems are available for delivery of steroids: meter dose inhalers, dry powder inhalers and nebulizer. There are many respiratory diseases in which corticosteroids may be useful: asthma, croup, bronchiolitis, cystic fibrosis, etc.

Key words: Inhaled corticosteroids.

HISTORIA DE LOS ESTEROIDES INHALADOS

Los esteroides son potentes drogas antiinflamatorias que han sido usadas en el tratamiento de las enfermedades res-

piratorias desde 1950, cuando Shortly, Canyer y cols. utilizaron la cortisona en aerosol como tratamiento en el asma, sin buenos resultados ya que aparentemente no fue lo suficientemente potente y era rápidamente depurada del bronquio además de que los sistemas de liberación eran ineficientes.

En 1960 se prueba el fosfato de dexametasona en inhalador de dosis medida con potencia tópica 8 veces ma-

* Pediatra Alergóloga egresada INP.



yor que la del cortisol, la cual tuvo pocas ventajas sobre el tratamiento oral, ya que la dosis requerida para el control del asma era similar, produciendo los mismos efectos colaterales. Posteriormente, en 1972 se inicia el estudio de dipropionato de beclometasona en 200 pacientes que recibieron 400 µg/d por día en una sola dosis en inhalador de dosis medida, teniendo buenos resultados y reemplazando la administración oral en pacientes con asma crónica, moderada y severa no produciendo efectos sistémicos.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS ESTEROIDES INHALADOS

Las propiedades fisicoquímicas de las moléculas de glucocorticoides desempeñan un papel central en la determinación de la farmacocinética a nivel tisular y celular y una de las más importantes es la lipofiliidad, la cual es un índice del potencial de participación de los lípidos y está inversamente relacionado con la hidrosolubilidad, el orden de clasificación de la lipofiliidad de mayor a menor es: propionato de fluticasona (PF), dipropionato de beclometasona (DBP), budesonida, acetónido de triamcinolona y flunisolide.¹

Por otro lado Högger y cols.² demostraron que la flunisolide (el menos lipofílico de todos se disolvía con mayor rapidez que los demás seguido por la budesonida. Actualmente se sabe que los 2 esteroides altamente lipofílicos son DBP y PF ya que se disuelven en forma muy lenta (DBP < 5 h; PF > 8 h.), por lo tanto los hallazgos de Högger sugirieron que los corticosteroides más lipofílicos podrían depositarse como «microrreservorios» en la mucosa de las vías aéreas, prolongando así la duración de acción de sus efectos a antiinflamatorios locales.

Las ventajas potenciales que se han encontrado por la mayor lipofiliidad en una molécula de glucocorticoides son:

1. Depósito de mayores cantidades en tejido pulmonar.
2. Liberación lenta por consiguiente en el lipídico pulmonar.
3. Mayor afinidad por el receptor de glucocorticoides.
4. Ocupación prolongada del receptor de glucocorticoides.

En cuanto a la captación y distribución tisular Högger y cols. examinaron fragmentos del pulmón humano *in vitro* y observaron variaciones en la captación tisular del esteroide ya que encontraron que el PF y luego el DPB exhibieron la velocidad de captación más rápida y más alta seguido por el monopropionato de beclometasona (metabolito activo del dipropionato de beclometasona), budesonida, flunisolide e hidrocortisona.

En otro estudio³ se vio el equilibrio de esteroides entre tejido pulmonar y plasma, teniendo la fluticasona y dipropionato de beclometasona el nivel más alto de re-

tención tisular en comparación con los agentes menos lipofílicos (budesonida y flunisolide).

La relevancia de esto se demostró por Van den Bosch y cols. que demostraron que a los 90 min después de la administración de 1.6 mg de budesonida inhalada las concentraciones en tejido pulmonar eran 8 veces más que las concentraciones en el plasma permaneciendo esta relación hasta por 4 horas. después de la dosis administrada.⁴ Y posteriormente Högger y cols. demostraron que después de la administración de 1 mg de PF su concentración era alta en tejido pulmonar y baja en el plasma con una relación 70:1.⁵

Receptores de glucocorticoides

Los datos de Högger y Rohdewald⁶ obtenidos de los estudios de fijación realizados con receptores aislados de glucocorticoides en la fracción citosólica del tejido pulmonar humano, demuestran que el PF tiene una afinidad por los receptores de glucocorticoides aproximadamente 20 veces mayor que la dexametasona y dos y tres veces mayor que la del DPB y budesonida respectivamente.

La afinidad de un corticosteroide por su receptor puede ser afectada por varios factores, en particular la configuración; en el caso de la budesonida sus enantiómeros tienen diferentes afinidades relativas de fijación a los receptores, la budesonida por otro lado tiene una máxima afinidad relativa. El propionato de fluticasona es un enantiómero simple y, por tanto, la afinidad relativa observada es la afinidad real.

Los glucocorticosteroides son considerablemente diferentes en términos de su cinética en los receptores. En fracciones citosólicas de pulmón humano, la velocidad de asociación del PF con el receptor de esteroides fue mayor que la exhibida por la dexametasona, la metilprednisolona o la triamcinolona. Por otro lado su velocidad de disociación es extremadamente lenta, por lo tanto, se puede concluir que hay diferencias en la estabilidad del complejo activo esteroide-receptor, la cual media la actividad biológica y terapéutica del glucocorticoide.

Farmacodinamia por los receptores y potencia relativa

En los estudios realizados por English y cols.⁷ se investigó la inhibición producida por los esteroides sobre la respuesta proliferativa de los linfocitos T humanos al anti-CD3. Las potencias de dexametasona, PF, DPB y budesonida, medidas en términos de la concentración requerida para reducir 50%. La inhibición de la respuesta IC (IC 50) fueron 5.9, 0.03, 2.0 y 0.8 nmol/l respectivamente. Es interesante destacar que las diferencias observadas en las afinidades por los receptores en la misma variedad de esteroides reflejan muy estrechamente estas diferencias en los valores de las IC 50.

Cuadro I. Biodisponibilidad de los corticosteroides.

	Oral (%)	Inhalado (%)	Intranasal (%)
DPB	< 20	20	—
Triamcinolona	22.5	21.5	—
Budesonida	11.0	25.0	100
PF	< 1	20	1.8

El mismo estudio comparó las potencias relativas de los corticosteroides y encontró que el PF fue el más potente de todos, aumentando las concentraciones de transcripción del SLPI (inhibidor de la leucocito proteasa secretora —en las células del epitelio de las vías respiratorias humanas—) en 50% en concentraciones tan bajas como 0.1 nmol/l.

Farmacocinética de los corticosteroides inhalados

Cuando cualquier fármaco es inhalado apropiadamente, aproximadamente 20% de la dosis se deposita en el pulmón y alrededor de 80% se deglute. Si la última porción es absorbida por el tracto gastrointestinal, entonces el fármaco podría experimentar metabolismo de primer paso en el hígado para transformarse en varios metabolitos. Si es absorbido a través del pulmón, el fármaco también sería metabolizado con el tiempo ya fuese por el hígado o por otros tejidos extrapulmonares o en el plasma.

Por otro lado, los esteroides que son ligeramente lipofílicos, tales como la flunisolide y la triamcinolona, tienen volúmenes de distribución que son más bajos que los esteroides que tienen mayor lipofilicidad, tales como budesonida y el PF. Además, con el incremento de la lipofilicidad hay una prolongación correspondiente de la vida media. Sin embargo, las velocidades de aclaramiento de los glucocorticoides son semejantes.

Biodisponibilidad

Hay diferencias notables en la biodisponibilidad sistémica de los glucocorticoides. Cuando se administran por vía oral, Brattsand y Selroos⁹ han reportado que la

biodisponibilidad del DPB, flunisolide, triamcinolona y budesonida son de menos de 20, 21, 22.5 y 11% respectivamente. En contraste, la biodisponibilidad oral del PF ha sido medida en varios estudios y se ha encontrado que es menor de 1%. Se ha sugerido que estos valores del PF podrían ser bajos debido a la fijación a los eritrocitos; sin embargo, la fijación eritrocítica del PF es bastante débil, variable y totalmente reversible. No hay indicación de que la fijación a los eritrocitos tenga algún efecto significativo sobre los valores de la biodisponibilidad oral de los corticosteroides.

En contraste con las notables diferencias de biodisponibilidad oral, todos los glucocorticoides, cuando se administran por vía inhalatoria, son igualmente absorbidos desde el pulmón. Los datos del *cuadro I* indican que esta absorción es completa y que por lo tanto, representa aproximadamente 20% de las dosis administradas.

Biodisponibilidad de los corticosteroides

Pocos estudios han investigado la biodisponibilidad sistémica de los glucocorticoides administrados por vía intranasal para rinitis alérgica. Los datos disponibles indican 100% de biodisponibilidad de la budesonida y 1.8% para el PF.^{9,10,12}

Metabolismo

Rohdewald y Rehder¹¹ determinaron que después de la administración de una dosis inhalada de 2 mg, las concentraciones plasmáticas de beclometasona no eran detectables.

En contraste, el metabolito activo 17 monopropionato de beclometasona (17-MPB) alcanzó concentraciones plasmáticas significativas de 1.8 a 2.5 ng/mL.

Los metabolitos de la budesonida inhalada son 6-hidroxi-budesonida y 16-alfa-hidroxiprednisolona.

El propionato de fluticasona cuando es metabolizado, genera sólo un metabolito en los humanos, el ácido 17-beta-carboxílico.

La actividad sistémica potencial de los metabolitos de los fármacos puede ser evaluada con el uso de la afinidad de fijación a los receptores de esteroides como índice. En el *cuadro II* se comparan las afinidades de fijación a los receptores (AFR) relativas.

Cuadro II.

Esteroides	Metabolito activo	AFR antes de metabolizarse	AFR después del metabolismo
DPB	17-MPB	3.2	16.1
Budesonida	6-hidroxi-budesonida	7.8	0.06
	16-alfa hidroxiprednisolona		0.03
PF	Ac. 17 beta-carboxílico	18.8	< 0.01



Por lo tanto se concluye que hay notables diferencias en la biodisponibilidad sistémica global de los corticosteroides inhalados, la cual resulta de una combinación de los componentes oral (la fracción deglutida) y pulmonar.

El cortisol se considera el marcador sistémico utilizado más comúnmente para monitorear los efectos sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal en los humanos, con una potencia relativa reportada cuatro veces más alta que el marcador óseo llamado osteocalcina sérica y 10 veces mayor que la glucosa plasmática. El cortisol plasmático, el cortisol urinario y las respuestas a la hormona adrenocorticotrópica (por ejemplo, cosintropina) han sido utilizados como puntos finales en la evaluación de seguridad de los glucocorticoides inhalados. Aunque se han reportado cambios estadísticos del cortisol después de la administración de dosis altas, en relativamente pocos casos las concentraciones plasmáticas han bajado fuera de los límites normales, y pocos pacientes han dejado de mostrar una respuesta fisiológica adecuada a la provocación con hormona adrenocorticotrópica sintética. Por lo tanto, el valor del cortisol como marcador de la actividad sistémica de los glucocorticoides sigue siendo obscuro.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ESTEROIDES

El esteroide después de pasar a la circulación se une a un receptor que se encuentra en el citoplasma de las células blanco, sólo así puede penetrar hasta el núcleo.

El receptor de esteroides (GR) se encuentra unido a 2 moléculas de proteínas que actúa como chaperona evitando la unión de otras moléculas, al unirse el esteroide al receptor, estas proteínas se separan. Los glucocorticoides van a producir su efecto directamente en el núcleo regulando la transcripción, produciendo una inducción o represión del gen para diferentes sustancias.

Efecto de glucocorticoides en la transcripción de genes

Aumenta la transcripción de:

- Lipocortina-1
- B2-adrenorreceptor
- Endonucleasas
- Proteína inhibidora de secreción leucocitaria

Disminuyen la transcripción de:

- Citocinas: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, TNF alfa
- Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
- Ciclooxygenasa
- Fosfolipasa A2
- Moléculas de adhesión

EFICACIA ANTIASMÁTICA DE LOS ESTEROIDES

Hay 2 puntos a considerar en la eficacia antiasmática de los esteroides inhalados.

- Es la evidencia de un efecto dosis respuesta de la acción de los antiasmáticos
- Las diferentes potencias farmacológicas se trasladan directamente a los efectos clínicos cuando se comparan diferentes tipos de corticosteroides.

En cuanto a los resultados de los estudios donde valoran dosis se ha visto que altas dosis de corticosteroides inhalados son benéficas comparado con dosis bajas. Diferentes estudios han demostrado que la respuesta de las vías aéreas aumenta hasta un 25% en los pacientes que reciben altas dosis (> 1000 µg/día) de esteroide inhalado como tratamiento. Toogood y cols.¹³ estudiaron los efectos del propionato de beclometasona en dosis dobles de 200 a 1600 µg/día con incremento de la dosis por un periodo de 2-8 semanas en pacientes con asma severa dependiente de esteroides. Los resultados de este estudio demostraron que el incremento de la dosis de los corticosteroides inhalados tienen actividad antiasmática en el control del asma.

Smith y Hodson¹⁴ reportaron el control del asma en 293 pacientes que tomaron beclometasona 400 µg/día, como promedio entre 500 y 2000 µg/día. Se observó una notable mejoría en los pacientes que recibieron 1000 mg/día siendo lo opuesto en los que recibieron 400 µg/día.

Por otro lado Dahl y cols.¹⁵ estudiaron un grupo de 672 pacientes con asma moderada que recibieron 3 diferentes dosis de fluticasona en rangos de 50-400 µg dos veces al día comparado con el dipropionato de beclometasona 200 µg dos veces al día y se encontró una relación con el incremento de la dosis que se reflejó en las pruebas de función respiratoria y el FEV1 entre las diferentes dosis de fluticasona.

Ayres y cols.¹⁶ realizaron un estudio con fluticasona de 1 y 2 mg por día con budesonide de 1.6 mg/día, cada uno aplicado en inhalador de dosis medida. Los resultados fueron clínicamente irrelevantes en cuanto a pruebas de función respiratoria y el FEV1 al administrarse dosis de budesonida 1.6 mg/día vs fluticasona 2 mg y tampoco hubo diferencias entre fluticasona de 1 y 2 mg. En contraste, fluticasona 2 mg/día produce un alto incremento en la supresión adrenal comparado con fluticasona 1 mg o budesonida 1.6 mg.

MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN

Por mucho tiempo el tratamiento con esteroides en enfermedades respiratorias se administró en forma sistémica ya fuera oralmente, intravenoso o por vía intramuscular. Favoreciendo el desarrollo de fórmulas que



pudieran ser inhaladas como una mejor forma de tratamiento en las enfermedades pulmonares.

El propósito del uso de la vía inhalatoria es la aplicación directa del fármaco a las vías aéreas, seguido de una rápida acción, con dosis bajas del fármaco y mínimos efectos sistémicos comparados con un tratamiento oral.

Inhalador de dosis medida

Los inhaladores de dosis medida (IDM) son portátiles, y son ideales para niños entre 6-7 años de edad. De cualquier forma con una técnica de inhalación adecuada sólo un 10% de la droga alcanza las vías aéreas, el resto del aerosol se impacta en orofaringe. Una limitación del IDM es la necesidad de una coordinación adecuada entre la realización del disparo y la inspiración. Desafortunadamente la aplicación incorrecta del IDM es una causa común de falla al tratamiento. Existen diferentes «tubos» que tienen la función de espaciadores, los cuales permiten una mejor liberación y una mejor distribución pulmonar del fármaco. Para reducir el riesgo de candidiasis orofaríngea y los efectos sistémicos secundarios a la absorción se deberá de utilizar un espaciador.

Inhalador de medicamento pulverizado. (DPIs)

Su uso es más fácil que el inhalador de dosis medida y además no contiene freón. Cuando son utilizados los pacientes deben de hacer una inspiración profunda sobre el dispositivo para tener una adecuada distribución del fármaco. El Rotahaler requiere una inspiración de 100 L/min comparado con 30 L/min del Turbuhaler. Por lo que con una adecuada distribución del fármaco con el Turbuhaler se puede combinar con una dosis baja de esteroide vía oral que teóricamente disminuiría el riesgo de efectos sistémicos. Debido a que la impactación del medicamento en orofaringe es alta se recomienda posterior a la aplicación realizar enjuague bucal.

Nebulizador

Las nebulizaciones requieren una pequeña coordinación durante su aplicación y es el método ideal para preescolares y lactantes. Desafortunadamente puede haber en ocasiones defectos del sistema para liberar el medicamento. Los niños deberán inhalar el medicamento por la boca por medio de una mascarilla facial, los efectos se reducen por la dispersión y en ocasiones puede producir efectos adversos al tener contacto con los ojos.

INDICACIONES CLÍNICAS DE LOS ESTEROIDES

Asma

Tratamiento a largo plazo.

Los esteroides inhalados debido a que tienen una importante actividad antiinflamatoria y absorción limitada a nivel sistémico contribuyen a un adecuado tratamiento

del asma. Estas presentaciones son efectivas para el control de los síntomas y mejoran la función pulmonar en la mayoría de los niños con asma. El uso regular de los esteroides inhalados disminuye la inflamación de la vía aérea y disminuye el número de células cebadas activadas, macrófagos, linfocitos T y eosinófilos en el epitelio bronquial, submucosa⁸⁻¹⁷ y lavado broncoalveolar. Se ha visto también que existen variaciones en la duración de la mejoría de la reactividad de las vías aéreas y se relaciona con la dosis y duración del tratamiento.^{19,20} Algunos investigadores han demostrado que esta reducción en la reactividad puede persistir hasta por 3 meses después de que se ha descontinuado el esteroide inhalado, aunque esto no siempre es el caso.²¹⁻²⁵

El papel de los esteroides inhalados durante periodos largos de tratamiento en niños con asma es discutido, en consenso general se acepta que se administren por un periodo de 4-6 semanas junto con cromolin sódico para el control de los síntomas respiratorios. En un estudio realizado en niños con inicio temprano de esteroides inhalados tuvieron una mejoría significativa en función pulmonar en comparación en aquellos en quienes se inició el tratamiento algunos años después de iniciados los síntomas de asma.²⁶ Existen diferentes tipos de esteroides inhalados. El flunisolide y triamcinolona han sido usados por varios años y la eficacia de los esteroides inhalados en general se ha basado por mucho tiempo en beclometasona y budesonida, los cuales son equivalentemente efectivos.

Recientemente el propionato de fluticasona que es un nuevo esteroide inhalado con alta potencia tópica es efectivo en el control de los síntomas respiratorios y mejora la función pulmonar en niños con asma, siendo dos veces más potente que la beclometasona o budesonida.

Las dosis óptimas del esteroide inhalado en un niño dependen de la severidad de la enfermedad. Una dosis inicial de beclometasona o budesonida de 400 µg/día es generalmente suficiente; esta dosis puede aumentarse o disminuirse dependiendo de la respuesta al tratamiento. Una dosis dos veces al día se administra en la mayoría de los niños, pero en pacientes inestables puede requerir hasta 4 dosis por día.

Para aquellos pacientes con una enfermedad leve, una dosis al día puede ser suficiente.²⁷ También se ha visto que dosis bajas (50 µg dos veces al día) de budesonida inhalada es efectivo para el control de los síntomas respiratorios en niños asmáticos y se ha observado un efecto en la dosis-respuesta como protector en los síntomas por ejercicio.²⁸ Cuando son utilizados a altas dosis el riesgo de supresión adrenal aumenta significativamente. Desafortunadamente la dosis óptima y eficaz de estos medicamentos no ha sido claramente establecida. Afortunadamente los esteroides orales son poco usados en el tratamiento prolongado de pacientes pediátricos con asma. En estos casos se utilizan pequeñas dosis de prednisona compati-



ble con el control de los síntomas y se deberá de administrar una sola dosis por la mañana, además los esteroides inhalados se deberán de utilizar conjuntamente. En pacientes dependientes de esteroides por tiempo prolongado las dosis bajas son una opción.

ASMA AGUDA

Por mucho tiempo se consideró controversial el uso de corticosteroides en el asma aguda, aunque estudios posteriores han demostrado su beneficio en los cuadros de exacerbación ya sea como tratamiento intrahospitalario o ambulatorio. Su eficacia se ha observado al disminuir los síntomas, mejorar la función pulmonar y disminuir el número de hospitalizaciones. Algunos estudios han demostrado que una sola dosis de esteroide oral puede ser efectiva en niños con asma aguda como tratamiento en el Servicio de Urgencias o tratamiento ambulatorio.^{29,30} En aquellos pacientes que se encuentren graves o que no toleren la vía oral se deberán de administrar intravenosos; por esta vía se ha visto que la metilprednisolona es la que tiene mejor penetración a pulmones que otros esteroides,³¹ sin embargo es más costosa que la hidrocortisona.

Las dosis a administrarse de esteroides sistémicos están bien establecidas; se considera una dosis de 1-2 mg/kg/día de prednisona/metilprednisolona administrada durante 2-3 días de tratamiento, pero dosis más altas en ocasiones son necesarias de acuerdo a la severidad de la enfermedad. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente y de los cuadros previos que haya presentado; independientemente del tipo de esteroide, frecuencia de la dosis, o vía de administración. Por otro lado la mejoría que hay en el asma aguda con el uso de esteroides no es inmediata y su efecto se puede presentar a las 4 horas o incluso más tiempo, por esta razón si se contempla el uso de esteroides, éstos deberán iniciarse en forma temprana, y no esperar a que se deteriore el paciente.

También se debe de tener en cuenta que constituyen un complemento y no son sustitutos del tratamiento broncodilatador, los cuales se deben de administrar siempre al inicio del tratamiento.

Un ciclo corto de esteroides orales en forma ambulatoria, sobre todo cuando se inician en forma temprana han demostrado ser efectivos en cuanto a mejoría de los síntomas y de la función pulmonar. Cuando no exista mejoría con el uso de esteroides inhalados en pacientes con cuadros severos se deberá valorar el uso de esteroides sistémicos.

INDICACIONES DE ESTEROIDES SISTÉMICOS EN ASMA AGUDA

- Síntomas respiratorios severos.
- Pacientes hospitalizados.

- Pobre respuesta a broncodilatadores.
- Uso crónico de esteroides inhalados.
- Antecedente de recaídas respiratorias rápidamente progresivas.

LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS (CROUP)

Por muchos años el uso de esteroides en el Croup ha sido controversial. En diferentes estudios se revela que el uso de esteroides sistémicos pueden disminuir la severidad de la enfermedad y reducir la necesidad de utilizar epinefrina racémica e incluso la intubación endotraqueal y una estancia intrahospitalaria más corta.^{32,33}

Una sola dosis de 0.6 mg/kg de fosfato de dexametasona es efectiva e incluso se han obtenido los mismos resultados clínicos con dosis más bajas.³⁴ Sin embargo el esteroide nunca deberá de sustituir el tratamiento habitual para el tratamiento del Croup.

El uso de esteroides sistémicos también es efectivo en periodos cortos durante la intubación para reducir el riesgo de una nueva reintubación en pacientes con Croup severo.

También se ha visto mejoría con nebulizaciones de budesonida a dosis de 2 mg presentándose pocas admisiones hospitalarias. En un estudio se demostró que budesonida inhalado es tan efectivo como la dexametasona vía oral en el Croup. La acción temprana de los esteroides inhalados (en las 2 primeras horas) probablemente sea el resultado de efecto de vasoconstricción local en el área subglótica.³⁵

Aunque los esteroides son efectivos tanto por vía oral como por vía sistémica son necesarios más estudios para comparar los efectos, dosis y las diferentes vías de administración.

BRONQUIOLITIS

Es bien sabido que una administración temprana de esteroides inhalados es más efectiva que la administración tardía durante el curso de la enfermedad. Se ha visto que 8 semanas de tratamiento con beclometasona nebulizada en lactantes con bronquiolitis reduce la frecuencia de sibilancias en los siguientes 12 meses comparado con el efecto del placebo.³⁶

FIBROSIS QUÍSTICA

Se ha demostrado que el proceso inflamatorio interviene en la evolución natural de la fibrosis quística pulmonar y puede preceder a la colonización bacteriana.

Se ha propuesto que al disminuir esta respuesta inflamatoria puede evitar el daño pulmonar en estos pacientes. Existen 2 estudios en donde se ha visto lo efectivo del tratamiento con prednisona en niños con fibrosis quística (FQ). En un estudio placebo controlado realiza-



do en 45 niños con enfermedad pulmonar de leve a moderada y que recibieron prednisona a 2 mg/kg/día en días alternos tuvieron un mejor desarrollo, pocas hospitalizaciones y bajos niveles séricos de IgG y poca alteración en la función pulmonar.³⁷

En otro estudio multicéntrico realizado por la Fundación de Fibrosis Quística (USA)³⁸ analizan la administración en días alternos de prednisona en 285 niños con edades comprendidas entre 6-14 años con enfermedad pulmonar de leve a moderada se les administró al azar: prednisona 2 mg/kg (tratamiento a dosis alta), prednisona 1 mg/kg (tratamiento a dosis baja) o placebo en días alternos. El seguimiento del grupo de pacientes que recibió dosis alta fue terminado en forma temprana por el riesgo del retardo en el desarrollo, las alteraciones de la glucosa y la formación de cataratas. El grupo que recibió dosis baja y placebo completaron el estudio. Los pacientes que recibieron dosis baja de prednisona tuvieron un incremento en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) durante los 48 meses de administración comparado con el placebo. La media del FEV1 en el grupo placebo disminuyó del 79 al 74% después de 48 meses ($P < 0.0015$), no encontrándose cambios significativos del FEV1 en el grupo con dosis bajas de prednisona.

No se observaron cambios entre alta dosis de prednisona y el grupo placebo durante los primeros 24 meses del estudio. La capacidad vital forzada (FVC) fue mejor en el grupo con bajas dosis de prednisona durante los 48 meses. Esta mejoría en el FVC se hizo evidente en los primeros 6 meses. Ambos grupos que recibieron prednisona tuvieron una reducción en las concentraciones séricas de IgG. Y en cuanto a los efectos adversos se observaron retardo en el crecimiento significativo a partir de los 24 meses de tratamiento.

En conclusión, se deberán de seleccionar los pacientes basados en la evolución clínica y la respuesta al tratamiento administrado y prednisona. Se ha visto que los efectos benéficos de la prednisona son a partir de los 6 meses de tratamiento y no incrementan posteriormente, esto sugiere que el tratamiento se deberá descontinuar si la función pulmonar no mejora después de 6 meses de tratamiento.

EFFECTO SOBRE LA DENSIDAD Y METABOLISMO ÓSEO

Los corticosteroides influyen tanto en la formación como la reabsorción de hueso. El aumento de la reabsorción se explica por el hiperparatiroidismo secundario que se desarrolla y el efecto directo sobre el hueso. Cuando se administran esteroides se incrementa la secreción de hormona paratiroidea, probablemente porque se reduce la absorción intestinal y se incrementan las pérdidas renales del calcio. También existe evidencia de que los esteroides aumentan la actividad de la hormona paratiroi-

dea en los osteoblastos, aunado a que también inhiben la absorción de calcio. También existe un efecto directo en la función gonadal por la inhibición de la secreción de gonadotropinas por la hipófisis con efecto directo sobre testículos y ovarios; además, al inhibir la secreción hormonal incluyendo estrógenos y testosterona contribuyen a una pérdida futura de hueso.

Sin embargo el efecto principal sobre el hueso es la disminución de la cantidad de hueso de nueva formación.

Esta reducción en la formación de hueso se atribuye a un efecto directo en la función de los osteoblastos que está bien documentado por estudios bioquímicos e histomorfológicos.

Existen estudios prospectivos recientes comparativos o placebo controlados con dosis bajas y medias de BDP con clorofluorocarbono como propelente, FP y BUD mostrando pocos efectos o nulos sobre la densidad ósea. Sin embargo, los pacientes que requieren altas dosis de corticosteroides inhalados para el control del asma pueden tener a largo plazo riesgo de pérdida ósea aunque mucho menor que la que se presenta con el tratamiento vía oral.

EFFECTOS OCULARES

El uso de corticosteroides sistémicos es un factor de riesgo para el desarrollo de cataratas, particularmente la catarata subcapsular posterior (PSCs). Las cataratas se clasifican de acuerdo con la localización anatómica: cortical, nuclear y subcapsular. La catarata cortical y nuclear son causa frecuente de pérdida de la visión en personas de edad avanzada.

Está bien establecido que los esteroides tópicos oftálmicos pueden producir hipertensión ocular y secundariamente glaucoma de ángulo abierto en individuos susceptibles. Estudios realizados en la población general y controlados sugieren que dosis bajas y medias de esteroides inhalados no contribuyen significativamente al desarrollo de cataratas o glaucoma aunque esto no excluye la posibilidad, especialmente a altas dosis que contribuyen a afectación ocular en individuos con una alta susceptibilidad.

MEDIDAS PREVENTIVAS PARA EVITAR LOS EFECTOS ADVERSOS DE ESTEROIDES INHALADOS POR TIEMPOS PROLONGADOS Y DOSIS ALTAS

Recomendaciones generales

- Administrar las dosis apropiadas y disminuir a la dosis mínima efectiva.
- Considerar combinaciones farmacológicas (con B2 agonistas o teofilina).
- Utilizar espaciadores en forma adecuada.
- Insistir a los pacientes el aseo oral con agua después de la administración del esteroide.



Vigilancia del paciente con alto riesgo

- Examinar orofaringe
- Medición de talla periódicamente
- Valorar madurez sexual por Tanner
- Examen oftalmológico (cristalino)
- Densitometría mineral ósea

Indicaciones iniciales de tratamiento

- Mantener una adecuada actividad física
- Eliminar los malos hábitos (tabaquismo, alimentación escasa, vida sedentaria).
- Evitar la exposición a rayos ultravioleta con uso de gorra y anteojos.
- Suplementar la dieta con calcio y vitamina D.
- Considerar el tratamiento substitutivo con estrógenos (u otras alternativas farmacológicas) para preservar masa ósea.³⁹

BIBLIOGRAFÍA

- Barnes PJ, Adcock IM. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanism. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 436-41.
- Högger P, Rawert L, Rohdewald P. Dissolution tissue binding and kinetics of receptor binding of inhaled glucocorticoids (abstract). *Eur Resp J* 1993; 6: 584S.
- Högger P, Bonsmann U, Rohdewald P. Efflux of glucocorticoids from human lung tissue to human plasma *in vitro*. *Eur Respir J* 1994; 7: 382S.
- Van den Bosch JMM, Westermann CJJ, Aumann J et al. Relationship between lung tissue and blood plasma concentrations of inhaled budesonide. *Biopharm Drug Dispos* 1993; 14: 455-9.
- Högger P, Esmailpour N, Rabe K et al. Distribution of inhaled fluticasone propionate between lung tissue and blood plasma *in vivo*. *Eur Respir J* 1995; 8: 3035.
- Högger P, Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor. *Steroids* 1994; 59: 597-602.
- English AF, Neate MS, Quint DJ, Sareen M. Biological activities of some corticosteroids used in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A212.
- Derendorf H, Hochtraus G, Möllmann H et al. Receptor-based pharmacokineticpharmacodynamic analysis of corticosteroids. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 115-23.
- Brasttsand R, Selroos O. Current drugs for respiratory diseases. In: Page CP, Metzger WJ (Ed). *Drugs and the lung*. Raven Press, New York 1994: 101-220.
- Edsbäcker S, Andersson KE, Ryrfeld A. Nasal bioavailability and systemic effects of the glucocorticoid budesonide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 29: 477-81.
- Mc Dowall JE, Mackie AE, Bye A, Ventresia GP. Very low systemic exposure to intranasal fluticasone propionate (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 194.
- Rohdewald P, Rehder S. Plasma levels of beclomethasone dipropionate (BDP) and its 17-monopropionate metabolite (17-MDP) and following BDP inhalation (Abstract). *Eur Respir J* 1994; 7: 382S.
- Toogood JH, Lefcoe MN, Haines DSM et al. A graded dose assessment of the efficacy of beclomethasone dipropionate aerosol for severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 59: 248-308.
- Smith MJ, Hodson ME. High dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma. *Lancet* 1983; 1: 265-9.
- Dahl R, Lundback B, Malo J et al. A dose ranging study of fluticasone propionate in adults with moderate asthma. *Chest* 1993; 104: 1352-8.
- Ayres JG, Bateman ED, Lunback B et al. High dose fluticasone propionate 2 mg daily or budesonide, 1.6 mg daily in patients with chronic severe asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 579-86.
- Laitinen LA, Laitinen A, Haathela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and of a B2 agonist, terbutaline on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double-blind parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32-42.
- Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, Howarth PH, Holtgate ST. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 669-74.
- Burke C, Power CK, Norris A, Condez A, Schmekel B, Poulter LW. Lung function and immunopathological changes after inhaled corticosteroid therapy in asthma. *Eur Respir J* 1992; 5:73-79.
- Kraan J, Koeter GH, Vander Mark TW, Boersma M, Kukler J, Sluiter HJ, de Uriesk. Dosage and time effect of inhaled budesonide on bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 44-48.
- Juniper EF, Line PA, Vanzielegheem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (Budesonide) on airway hyperresponsiveness a clinical asthma in non steroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 832-836.
- Bel EH, Timmers MC, Zwinderman AH, Dijkman JH, Sterk PJ. The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 109-113.
- Vathebneen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1317-1321.
- Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, Kerrebijn KF, Dutch. Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroids (budesonide) in children with asthma results in deterioration. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1252-1257.
- Haathela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Selroos O, Sovijärvi A, Steinius-Aarniala R, Svahn T, Tammivaara R, Laitinen LA. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700-705.
- Agertofort L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary functions in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-381.
- Jones AH, Langdon CG, Lee PS, Linghain SA, Nankani JP, Follows RM, Tollemar U, Richardson PD. Pulmicort Turbuhaler once daily as initial prophylactic therapy for asthma. *Respir Med* 1994; 88: 293-299.
- Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma: A dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:29-33.
- Scarfore R, Fuchs S, Nager A, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993; 92: 513-518.
- Horowitz L, Zafir O, Gilboa S, Berger I, Wolach B. Acute asthma. Single dose oral steroids in paediatric community clinics. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 526-530.



31. Greos LS, Vichyanon P, Bloedow DC, Irvin CG, Larsen GL, Szeffler SJ, Hill MR. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 586-592.
32. Skolnik NS. Treatment of Croup. A critical review. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1045-1049.
33. Kairys SW, Olmstead EM, O'Connor GT. Steroid treatment of laryngotracheobronchitis: A meta-analysis of the evidence from randomized trials. *Pediatrics* 1989; 83: 683-693.
34. Geelhoed GC, Macdonald WBG. Oral dexamethasone in the treatment of Croup: 0.15 mg/kg versus 0.6 mg/kg. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 362-368.
35. Landau LI, Geelhoed GC. Aerosolized steroids for Croup. *N Engl J Med* 1994; 331: 322-323.
36. Panitch HB, Callhan CW Jr, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 715-731.
37. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 2: 686-688.
38. Eigen H, Rosenstein B, Fitz Simmons S, Schidlow DV. The Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 126: 515-523.
39. Inhaled corticosteroids-first-line preventive therapy in asthma: evidence from the current medical literature (supplement). *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(4) Pt2 S52-S63.

Dirección para correspondencia:
Dra. Ma. Trinidad Hernández Venegas
Insurgentes Sur 3700-C
Apartado Postal 101-91
Col. Insurgentes Cuicuilco
C.P. 04530. México, D.F.