

NEUMOLOGÍA

ESTEROIDES
NEBULIZADOS

Alejandra Flores Badilla*
Alcibey Alvarado González**

SUMMARY

Suspension of nebulized GCS, basically budesonide, was introduced in Costa Rica as an alternative of systemic therapy for the worsening asthma and acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the year 2003. A discussion of action mechanisms (genomic and non-genomic) of the nebulized GCS is executed, particularly focused on the system of conjugation of the budesonide provided by this way. This fact, aligned to the size reduction of the particle suspension for nebulization, its pharmacokinetics, high safety profile and low system biodisponibility, locates it as an efficient and safe way of using these exacer-

bations. Current document also includes a cost/benefit analysis related with mentioned formulation, and suggests pros and cons of the provided drug. Revision allows proposing it as a feasible option against asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease's crisis.

INTRODUCCIÓN

Asma es un desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas que afecta un 5% de los adultos y un 10% de los niños en el mundo (47). Se

estima que en USA la prevalencia en la población adulta es de 7.5% (10) y que la proporción de pacientes de la tercera edad con asma se está incrementando (24). Ya en 1996 el 11% de los pacientes eran mayores de 60 años y consumían el 33% de los recursos de salud y costos relacionados con el asma bronquial (14). En Costa Rica la prevalencia de asma es mayor que en USA (17). Por otro lado, la exacerbación aguda de la EPOC fue responsable en el año 2000 en U.S.A. de 1.5 millones de visitas a los departamentos de emergencias,

*Médico Residente de Neumología. Sistema de Estudios de Postgrado. CENDEISS. CCSS. HSJD.

**Médico Internista y Neumólogo. Asistente. Servicio de Neumología. H.S.J.D.

Correspondencia: Dr. Alcibey Alvarado González. Servicio de Neumología. Hospital San Juan de Dios. Dirección postal: 1475-1000 San José. e-mail:alcialvagonza@yahoo.com.mx

Descriptores: 1) Esteroides nebulizados. 2)Asma bronquial. 3) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Keywords: 1) Nebulized corticosteroids. 2) Bronchial asthma. 3) Chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Abreviaturas: 1) CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social. 2) EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

3) GCS: Glucocorticoides. 4) USA: Estados Unidos de América.

con 726.000 hospitalizaciones y 119.000 muertes (37, 59). En promedio los pacientes con EPOC experimentan dos episodios de exacerbaciones agudas al año, requiriendo hospitalización en un 10%, con una estancia promedio de 7 días y tardando varios meses para retornar a su estado funcional basal (35). La EPOC es actualmente la cuarta causa de muerte mundial y ascenderá al tercer lugar en el año 2020 (19). El propósito del artículo es pues ubicar el tema del uso de los GCS nebulizados dentro del contexto de las reagudizaciones del Asma y la EPOC con el objetivo de definir las indicaciones y contraindicaciones en estas patologías.

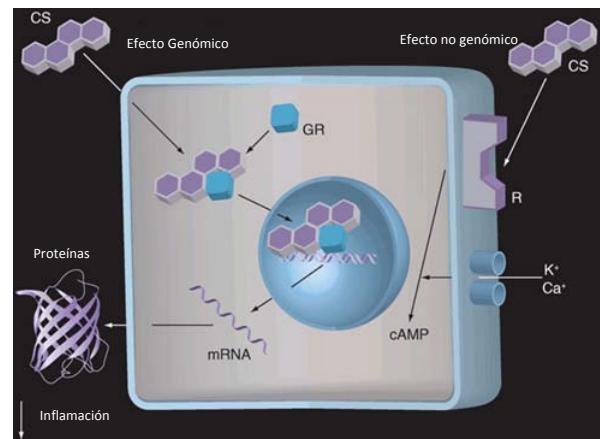
MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron revisadas dos bases de datos; MEDLINE y COCRHANE de manera sistemática, tanto en Asma aguda como en Exacerbación Aguda de EPOC, para identificar trabajos clínicos controlados entre el año 1986 y 2009. Se utilizaron palabras claves como budesonida o glucocorticoides nebulizados e inhalados. Adicionalmente se identificaron estudios de revisión en PUBMED usando términos como: budesonida, GCS, exacerbación de Asma, asma aguda, GCS sistémicos y exacerbación aguda de EPOC.

DISCUSIÓN MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS GCS EN LA VÍA AÉREA

En el asma bronquial existe una respuesta bifásica al tratamiento; con un componente rápido y uno lento. La fase inicial de recuperación con broncodilatadores se debe a una resolución de la contracción del músculo liso (3-30 minutos para el inicio de la acción y un efecto pico en 1-2 horas). La fase de más lenta resolución probablemente representa el efecto antiinflamatorio de los GCS sistémicos (90-120 minutos para el inicio de la acción y 6-24 horas para empezar a mejorar la función pulmonar) (51,5 2,54). Sin embargo con el uso de GCS inhalados o nebulizados en la vía aérea existe una respuesta temprana debido al efecto local del GCS en el tono del músculo liso de los vasos de las vía aéreas (31,40). Los mecanismos de acción de los GCS en los procesos inflamatorios son complejos. Existe el mecanismo genómico clásico en el cual las moléculas difunden a través de la membrana celular objetivo y se une al receptor de GCS (proteína), en el citoplasma formando un complejo: GCS-receptor. Ello ocurre casi en todas las células

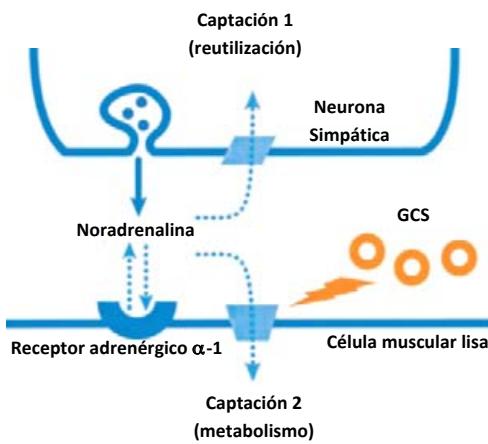
nucleadas (1). Después de la unión al esteroide el receptor se activa y descarta las proteínas de choque térmico (hsp90) o “moléculas chaperonas”. Dos vías de acción tiene el complejo. Una es dimerizarse y translocarse al núcleo y unirse a una secuencia específica del D.N.A: el elemento de respuesta al GCS (GRE) dentro de la región promotora de los genes (5) (Figura 1). Dicha unión cambia el mecanismo de transcripción genética activándose la síntesis de moléculas de RNA mensajero llevando a la síntesis de nuevas proteínas antiinflamatorias. (Transcripción de proteínas antiinflamatorias). La otra vía alternativa que tiene el complejo GCS-receptor es no dimerizarse y actuar como un monómero en el núcleo, reprimiendo la transcripción de genes proinflamatorios, inhibiendo la síntesis de proteínas inflamatorias (silencio genético). (21).



Mecanismos de acción de GCS. En el efecto antiinflamatorio (o genómico), a la izquierda del diagrama una molécula de GCS entra al citoplasma celular y se une con el receptor de glucocorticoides “GR”. El complejo difunde luego dentro del núcleo, uniéndose a una secuencia específica de DNA, e incrementa la síntesis de RNA mensajero (mRNA) y moléculas proteicas nuevas. El efecto no genómico a la derecha del diagrama es el resultado de la unión de moléculas de GCS a un receptor (R) en la superficie celular. Este receptor luego incrementa el valor de segundos mensajeros como adenosinomonofosfato (cAMP) el cual, como consecuencia, incrementa la permeabilidad celular de un número de iones. (Ref. 53).

En la última década se han conocido efectos de los GCS en una serie de genes, que regulan efectos postranscripcionales como transporte, recambio y traslado de RNA mensajero (58). Como el genoma celular está involucrado en estos mecanismos antiinflamatorios se le conoce como efecto genómico. En términos de respuesta, después de que la molécula GCS entra a la célula pueden tardarse horas y aún días para producir cantidades suficientes de proteínas nuevas, lo que explica el período de al menos de 6-12 horas para detectar actividad benéfica de los GCS sistémicos (52,54). Sin embargo recientemente se ha demostrado que los esteroides tienen efectos biológicos que son independientes del proceso de transcripción genética (53,63), debido a una interacción GCS-catecolaminas. Aunque mucha de la investigación del efecto no genómico ha sido realizada en los últimos 13 años, la primera evidencia de esta respuesta alternativa fue reportada en 1942 por Selye (57). El efecto no genómico está en función de generar adenosina monofosfato cíclico o proteínas kinasa como segundos mensajeros y la acción está mediada por receptores (R), localizados en la membrana celular del músculo liso de los vasos de las vías aéreas. Mucha de la perfusión de las vías aéreas de conducción ocurre a través de las arterias bronquiales (13), y la mayoría del flujo san-

guíneo es distribuido al tejido subepitelial, sitio principal de la inflamación de las vías aéreas en asma (31) (Figura 1). En pacientes asmáticos existe un incrementado flujo sanguíneo en dicha mucosa y los GCS por vía aérea reducen este flujo sanguíneo por producir vasoconstricción (22). Esta reducción es transitoria, llegando a un pico a los 30 minutos y retornando al nivel basal a los 90 minutos. Está condicionada por la dosis administrada y por el flujo basal y no es molécula específica, es decir se produce con cualquier GCS pero es mayor con budesonida y fluticasona que con beclometasona.



Se muestra los efectos agudos de los GCS producidos en la célula muscular lisa de los vasos sanguíneos de la mucosa de la vía aérea. Nótese como los GCS bloquean la captación del trasmisor permitiendo que se acumule la noradrenalina en la sinapsis neuromuscular. (53)

¿Cómo ocurre la vasoconstricción? La figura 2 muestra como la terminación nerviosa forma una sinápsis con las células del músculo liso de los vasos de la mucosa liberando norepinefrina al espacio sináptico, donde se une a receptores alfa-adrenérgicos

causando contracción del músculo de los vasos, disminuyendo el flujo y el edema de la mucosa (63). Existen varios mecanismos que controlan la cantidad de noradrenalina que se libera al espacio sináptico y consecuentemente estimula el receptor. En un primer mecanismo, (parte superior de la Figura 2), algunas moléculas son recapturadas hacia la terminación nerviosa presináptica y pueden ser reutilizadas posteriormente. En un segundo mecanismo la noradrenalina es capturada por la terminación muscular postsináptica y metabolizada a nivel intracelular por la monoaminoxidasa y la catecol-orto metil transferasa (MAO y COMT respectivamente). Los GCS locales inhiben esta captura permitiendo que el neurotransmisor se acumule en el espacio estimulando el receptor alfa-adrenérgico produciendo vasoconstricción, es decir el efecto no genómico (53). En resumen, los GCS tópicos tienen un efecto dual en la obstrucción al flujo aéreo: Un efecto genómico clásico y un efecto no genómico que ocurre en minutos, es transitorio, dosis dependiente y es proporcional al nivel de hiperperfusión basal (Cuadro 1). A este mecanismo no genómico también se le conoce como "señalización iniciada por GCS en la membrana".

Cuadro 1: Diferencias entre el mecanismo genómico y no genómico de los GCS.

	Genómico	No genómico
Acción	Regulación de la transcripción de genes proinflamatorios	Inhibición de la captación local de catecolaminas
Inicio	Lento	Rápido
Meta	Angiogénesis, hiperperfusión, aumento de la permeabilidad, reclutamiento de leucocitos	Hiperperfusión

La naturaleza del receptor unido a la membrana que inicia el efecto no genómico ha sido elusiva aunque recientemente un receptor de progestina transmembrana ha sido clonado y caracterizado (66). Tampoco es completamente claro como el receptor activado inhibe la captación postsináptica de la norepinefrina extraneuronal. Probablemente sea por interferir con la expresión de una proteína que es la transportadora catiónica extraneuronal del neurotransmisor evitando la captura por las células del músculo liso de los vasos (63). Este efecto no genómico no lo tienen los GCS sistémicos. Para la optimización del efecto no genómico el tamaño de las partículas es crucial. La forma nebulizada de budesonida genera partículas con diámetro alrededor de 3 micrómetros, diámetro difícil de obtener con cualquier otra droga y es diferente del diámetro del de las partículas en aerosol (7). Debe ser claro que no es lo mismo nebulizar una suspensión que una solución, fórmula con la cual se han realizado muchos trabajos de

GCS nebulizados (6). El diámetro de 3 micrómetros es lo suficientemente pequeño para ser contenido en las gotas nebulizadas (droplets) (12).

METABOLISMO DE LOS GCS ADMINISTRADOS POR VÍA AÉREA

La eficacia de los esteroides entregados por esta vía está influenciada por su lipofilia, depósito pulmonar, retención de la droga y su selectividad por dicha vía depende de sus propiedades fisiocoquímicas y farmacoquinéticas (46). Clásicamente los GCS locales tienen dos formas conocidas de conjugarse: los conjugados sulfatados y los conjugados glucourónidos; pero existe un tercer sistema de conjugación (descrito a mediados de los setentas), que es la esterificación, el cual permite un depósito de las hormonas que lo experimentan y una prolongación de la respuesta (16). La esterificación ocurre en el grupo hidroxilo libre del carbono 21 de la molécula de budesonida (Figura 3). La fluticasona no tiene este carbono C-21. Se producen así varios ésteres de budesonida: ácido oleico, palmítico, linoleico, palmitoleico y araquidónico. Esta esterificación es dependiente de Acetyl Coenzima A (Co-A) y de Adenosina Trifosfato (ATP). Se va formando así un depósito en la

vía aérea y en el pulmón de ésteres de budesonida (mayor en el compartimiento mucoso que en el endotelial, en el caso de la vía aérea) (41). Estos ésteres conjugados en el C-21 no tienen afinidad por el receptor de GCS, pero tienen una altísima lipofilia (500-10.000 veces mayor que la budesonida libre). La unión es reversible y pueden ser desesterificados por lipasas liberando lentamente budesonida libre activa que va saturando el receptor de GCS permitiendo mantener una actividad antiinflamatoria persistente y prolongada lo que permite a su vez, utilizar la budesonida dos veces al día y a veces una (41). De esta manera, la budesonida es retenida intracelularmente de forma más eficaz que la fluticasona. La liberación lenta de budesonida a partir del depósito también depende de la actividad lenta de liberación retardada que ejerce la conformación estérica del grupo acetal de la posición C-16 alfa y C-17 alfa (Figura 4) de la budesonida. La fluticasona no tiene el grupo hidroxilo en el C-21 ni el grupo acetal, no pudiendo utilizar este mecanismo de conjugación y por ende de lenta liberación. Para ejemplificar lo importante de esta retención basta comparar la vida media de budesonida libre en la tráquea (8.2 horas) con la de oleato de budesonida, (budesonida esterificada), que va de 18 a 20 horas (25). Tampoco el

éster tiene ninguna influencia en la farmacoquinética de la droga en plasma (25).

21

Molécula de budesonida. Se destaca el carbono 21 donde ocurre la esterificación y el carbono 16 y 17 donde en posición alfa se ubica el grupo acetal, el cual permite una lenta des esterificación y por lo tanto una lenta liberación de budesonida libre.

FARMACOQUINÉTICA

La budesonida deglutida se inactiva en el intestino y la que se absorbe es aclarada rápidamente en el hígado debido a un extenso primer paso metabólico por la citocromo P-450-3A. Los metabolitos son la 16 alfa-hidroxiprednisolona y la Beta-hidroxibudesonida que se excretan en heces y orina con muy baja actividad antiinflamatoria y baja afinidad por el receptor de glucocorticoides (<de un 1% con respecto a budesonida libre). De tal suerte que la biodisponibilidad sistémica depende casi exclusivamente de absorción pulmonar, la cual es muy baja por la rápida esterificación de la droga en la vía aérea y el pulmón (60). El depósito pulmonar en adultos es de 58% y en orofaringe de 42%. El aclaramiento sistémico del medicamento nebulizado es de 0.5 Litros/minuto (3-6 años de edad),

50% mayor que en adultos sanos. El alto índice de aclaramiento por Kg de peso y la baja biodisponibilidad sistémica (alto índice de seguridad y tolerancia) en niños, permite que prácticamente las dosis nebulizadas en niños sean las mismas que las de adultos a pesar de la diferencia de masa corporal. La vida media promedio en adultos es de 6 horas y la unión a proteínas de 85-90% y es constante en un rango de 1-100 nmoles/litro, rango que se obtiene con el esquema de dosis recomendado en las nebulizaciones. El volumen de distribución es de 2.69 Kg. Este corticoide no halogenado tiene potente actividad GCS y débil actividad mineralocorticoide.

EFICACIA Y SEGURIDAD

La introducción de GCS inhalados hace 37 años ha demostrado ser una terapia efectiva y segura, reemplazando la terapia oral para asma (37), excepto en casos muy severos; y las guías internacionales han ido posicionando los mismos tanto en asma (17) como en EPOC (19). La budesonida en suspensión se empezó a utilizar en Europa en los ochentas (26) y en el año 2000 fue aprobada por la F.D.A en U.S.A.; para tratamiento y profilaxis en niños de 12 meses a 8 años (3). En el Reino Unido está aprobada para profilaxis en niños y adultos, especialmente si no

están bien controlados con Beta-2 agonistas o con el uso de agentes profilácticos. (2). En U.S.A. la suspensión no fue aprobada para adultos salvo en mujeres embarazadas con asma (17). Los estudios de GCS inhalados en asma han demostrado que en mujer embarazada no incrementan el riesgo de malformaciones congénitas mayores, bajo peso al nacer o hipertensión inducida por embarazo (4,27,45). Posiblemente por ello GINA lo sitúa como alternativa con evidencia B en asmáticas embarazadas (50). La droga fue aprobada en Costa Rica en el año 2003 y es el único esteroide nebulizado que tiene licencia para Europa, U.S.A: y Costa Rica. Ya en el año 2003 O'Connell afirmaba que más de 580 trabajos clínicos, 38.000 voluntarios sanos y más de 10 billones de tratamientos-días en uso clínico con budesonida confirmaban que la molécula era bien tolerado en pacientes de todas las edades con diferentes severidades de asma (46), y el medicamento está aprobado al menos en 70 países (49). Se ha afirmado que sus propiedades físicas y farmacoquinéticas son muy cercanas a las de un GCS aéreo ideal (46). Desde entonces los trabajos de investigación han ido creciendo en número y complejidad en asma en crisis. La información permite afirmar que budesonida mejora los síntomas de asma de manera significativa,

reduce el índice de exacerbaciones, reduce la hiperreactividad bronquial y mejora la función pulmonar en niños de 2-5 años (44) como en adultos y tanto en casos leves (15) como severos (1% de todos los pacientes en que no se puede obtener el control con dosis de beclometasona de 1600-2000 microgramos por día o equivalentes). El agregar budesonida en dosis de 2 miligramos B.I.D. nebulizada reduce el número de exacerbaciones, permite reducir el uso de GCS orales y controlar algunos de los síntomas problemáticos de este subgrupo conocido como asma de difícil control o asma frágil (11), tanto en niños como en adultos. El medicamento nebulizado mejora al segundo día los síntomas nocturnos y al quinto día los diurnos (60) y el FEV1 a las 24 horas (a diferencia del quinto con los sistémicos) debido al efecto no genómico (15). Los trabajos comparativos con GCS orales lo sitúan como una alternativa y no como sustituto. A las 72 horas de 2 miligramos de budesonida al día tienen efecto comparativo a 30 miligramos de prednisona vía oral en las diversas variables mencionadas. En los casos más severos de asma aguda pueden requerirse dosis más altas entendiéndose como tal dosis que van desde los 4 mgrs hasta dosis más frecuentes como 2 mgrs cada 6 horas (42,53).

Aunque budesonida fue aprobada

desde el 2000, en U.S.A, ya desde 1996 se reportaban trabajos con la fórmula nebulizada en exacerbación aguda de EPOC (42). En el 2002 aparece el primer reporte que demostraba la eficacia en exacerbación no acidótica de EPOC, con mejoría comparable a prednisolona oral en el cambio del FEV1. La dosis recomendada en exacerbación de EPOC y asma en crisis va de 1-8 mgrs/día y la literatura es diáfana en que los índices de recuperación de los valores espirométricos y gasométricos son al menos comparables a los GCS sistémicos e incluso algunos son superiores y aparece la mejoría más temprano (20). La disnea es un dato muy subjetivo y poco fiable en las exacerbaciones. Un hecho que debe dejarse claro es que la formulación no es de elección si el paciente estando hospitalizado sufre un deterioro. Se define como tal si hay necesidad de intensificar el tratamiento hospitalario de base de acuerdo al médico tratante, la presencia de confusión o letargia, acidemia respiratoria ($pH < 7.30$, $pCO_2 > 70$ mmHg o aumento de la misma 10 mmHg arriba del basal o del de ingreso), o necesidad de ventilación mecánica. (Cualquiera de los 4). En este subgrupo de pacientes los GCS sistémicos son la elección pues la mejoría en el FEV1 es mayor y más rápida y es difícil optimizar la nebulización (49). Un reporte reciente de la

ATS (American Thoracic Society) y la ERS (European Respiratory Society) sugieren nebulizar los GCS en pacientes hospitalizados o en UCI (no en ventilación mecánica) como alternativa a los sistémicos (9). Se requieren más trabajos para poder demostrar un beneficio superior o similar de los nebulizados sobre los sistémicos (35) y repetimos, deben conceptuarse como una alternativa y no como un sustituto. Donde existe poca duda de la superioridad de los tópicos aéreos sobre los sistémicos es en la seguridad. A las dosis habituales los efectos adversos sistémicos son negligibles o poco significativos clínicamente. Así por ejemplo la púrpura, cara de luna llena, adelgazamiento de la piel, ganancia de peso y depresión prácticamente no ocurren (23). Lo mismo es válido para intolerancia a carbohidratos, diabetes mellitus, cataratas subcapsulares posteriores, todos los cuales son frecuentes en adultos mayores y agravados por GCS sistémicos (38). La densidad mineral ósea depende de la formación y de la reabsorción ósea. Los GCS sistémicos disminuyen la formación (disminución de osteocalcina) y aumentan la segunda (elevación de hidroxiprolina y creatinina). Este efecto osteoporótico y el riesgo subsecuente de fracturas solo aparece con dosis muy altas de GCS inhalados o nebulizados (superior a 4 mgrs/día de budesonida) (43,64).

El uso de GCS por la vía aérea no afecta la altura final esperada ya de adultos en los niños expuestos (49). Estudios con más de 7.000 niños y adultos demuestran que los cambios en el crecimiento durante los primeros años de tratamiento no tienen valor predictivo a largo plazo en la altura de adulto, de tal suerte que pequeñas reducciones en el crecimiento inicial no tienen repercusión en la altura final aún con tratamientos continuos (39,46,56).

Con respecto a la supresión suprarrenal la información también es clara de que no es un efecto significativo de GCS locales (62), ni en estudios midiendo cortisol plasmático basal ni bajo estímulo con ACTH ni con hipoglicemia (15,28), en cambio que si lo es con esteroides sistémicos. La miopatía esteroidea afecta predominantemente fibra IIb y no está necesariamente restringida a dosis altas; incluso aparecen con dosis bajas, las que se administran con frecuencia a EPOC descompensados en la práctica clínica, lo que puede empeorar la disnea y erróneamente llevar a aumentar las dosis de GCS sistémicos. También es nítida la literatura en que los sistémicos aún por tiempos cortos (alrededor de 7 días) e intermitentes (más de 4 al año) tienen todos los efectos secundarios listados en la discusión (36,61). Dichos efectos adversos sistémicos están en rela-

ción a la dosis acumulativa (dosis total recibida en la vida), en incluso hay reportes de que dosis únicas aumentan el riesgo de fractura ósea en pacientes con EPOC (20). En cambio agregar un régimen de budesonida a un esquema de GCS orales no aumenta el riesgo de los efectos adversos de los mismos (36). Si un paciente usa GCS orales crónicamente y se agrega budesonida nebulizada y se desea desacostumbrar de los sistémicos el esquema consiste en mantenerlos juntos (orales y nebulizados) de 7-10 días y luego se reducen los sistémicos un 25% de la dosis (sin suspender los nebulizados) y se mantienen de 1-2 semanas y así se va reduciendo otro 25% por 1-2 semanas mas y así se repite el esquema hasta la suspensión completa de los esteroides sistémicos, (ello se hace en forma ambulatoria). En este proceso se debe estar atento a los datos de insuficiencia suprarrenal, a saber: hipotensión, dolores musculares, artralgias, depresión, lasitud. En este caso se incrementa la dosis transitoriamente de los sistémicos y al desaparecer los síntomas y signos se inicia de nuevo el desacostumbramiento en el mismo porcentaje antes descrito pero más lentamente en el tiempo (60). Efectos adversos locales pueden ser frecuentes ($>1/100$) tales como; candidiasis orofaringea, irritación de garganta, tos, ronquera,

disfonía, odinofagia, cefalea, mareos y sequedad de boca. Reacciones infrecuentes ($<1/1000$) son: angioedema, urticaria, erupción cutánea, dermatitis, broncoespasmo y palpitaciones. Muy ocasionalmente se han descrito nerviosismo, depresión, y trastornos del comportamiento. Muy raros casos reportados de equimosis. Irritación facial se ha presentado con el uso de mascarilla por lo que se recomienda lavado de la cara al terminar la nebulización. Ahora bien, si se utilizan dosis altas (> 2 mgs/ 6 horas) podrían ocurrir efectos como los de los sistémicos tales como hipercortisolismo, y supresión suprarrenal (12,15,49 50).

INDICACIONES Y DÓSIS

De acuerdo a la información discutida las mujeres embarazadas con crisis de asma de moderada a severa, frecuentes; o que hayan empeorado de su asma en frecuencia y/o intensidad a raíz del embarazo (33%) calificarían para budesonida nebulizada. Así mismo embarazadas asmáticas que hayan tenido previas hiperglycemias metaesteroidales. También asmáticos adultos de cualquier edad con crisis de moderadas a severas, frecuentes (4 o más al año o que entre crisis e internamientos sumen esta cifra) que reciban GCS sistémicos por dicha crisis o

ingresos hospitalarios, aún en ciclos cortos (recordar dosis acumulativas como productora de efectos secundarios). Otra indicación sería pacientes asmáticos que se deseen trasladarse de GCS orales o de depósito a GCS por vía aérea con la idea de poder utilizar a futuro dosis mínimas de GCS sistémicos en crisis. Califica también obviamente asmáticos en crisis que sean diabéticos, o que tengan hipercortisolismo (Síndrome de Cushing, síndrome metabólico, hiperglicemia metaesteroideal) o enfermedad ácidopéptica severa. Para exacerbaciones agudas de EPOC moderadas a severas y que a juicio del médico requieran GCS las siguientes características los incluirían en esteroides nebulizados: Diabetes mellitus, hiperglicemia metaesteroideal previa, miopatía esteroidea, síndrome de desgaste muscular asociado a EPOC, osteoporosis, cataratas, glaucoma, sangrado digestivo alto, depresión mayor, psicosis por esteroides sistémicos, pancreatitis previa e inmunosupresión, ya que los efectos secundarios no se evitan ni aún con ciclos cortos sistémicos (64). Las dosis sugeridas son de budesonida nebulizada 1 mgr/12 horas por 7-10 días. En casos muy severos y exquisitamente seleccionados 1.5 mgrs/6 horas. Al 5to día puede hacerse traslape a esteroides inhalados con espaciador (MDI) o a un esteroide de polvo

seco (PDI) de acuerdo a las guías de GINA y GOLD (5,10) siempre y cuando la mejoría clínica y espirométrica sea significativa. A los tres a 5 días de utilizarse juntos (inhalado y nebulizado) puede suspenderse el último.

COSTOS

Asma es una enfermedad crónica con sustancial morbilidad si es pobemente controlada, y su mortalidad se estimó en 1.3 por 100.000 personas en al año 2004, en USA. En ese año, 14.3 millones de adultos y 6.2 millones de niños en USA se reportaron con asma. Hubo 14.6 millones de consultas externas, 1.8 millones de visitas a emergencias y 497.000 hospitalizaciones atribuidas al asma (34). Los costos de salud relacionados con asma se estiman en \$11.5 billones en costos directos y \$4.6 billones en indirectos, que incluye 11.8 millones de días de trabajo perdidos para adultos y 14.7 millones de días escolares perdidos para niños (34). Así pues, asma mal controlada es cara (17). La EPOC es aún más cara. En USA, en el año 2002 los costos directos fueron \$18 billones y los indirectos \$14 billones (29) y \$1.8 billones solo por concepto de oxígeno domiciliario (29). En general, las enfermedades relacionadas con el fumado tienen altos costos. En Alemania por ejemplo, se estima en 16.6 billo-

nes de euros los gastos anuales. Ello representa el 6% del costo de salud del pueblo alemán (32,55). En Costa Rica la C.C.S.S. gastó en el año 2008 el 5.31% de los recursos de salud en enfermedades asociadas al tabaquismo, para un total de 44.577,57 millones de colones siendo el rubro más alto el de hospitalizaciones (18.472,62 millones de colones), seguido por el de consulta médica (21.992.45 millones) y la diferencia quedó repartido entre visitas a emergencias e incapacidades (fuente: Departamento de Estadísticas. Dirección Actuarial). La relación costo-efectividad es la interrelación entre el costo total de un tratamiento y los resultados de salud obtenidos del mismo (65). Los costos directos son los más altos e incluyen diagnóstico y tratamiento y en EPOC son los que más consumen recursos de salud (35). Los costos indirectos incluyen ausentismo laboral, baja productividad, retiro o muerte prematura, y gastos por efectos adversos de medicamentos (39). Los costos intangibles son los más difíciles de medir pues están relacionados con consecuencias personales y emocionales tales como: disminución de la calidad de vida, sueño de mala calidad, deterioro psicofísico, aislamiento social y reducción de la actividad vital normal (65). Es posible que si estos últimos costos fuesen cuantificables adecuadamente, los

costos totales de las enfermedades obstructivas de la vía aérea alcanzarán valores más elevados que los que nos dan los números antes citados. De tal suerte que si bien es cierto el gasto inicial de medicamentos nuevos puede parecer alto es probable que si el beneficio (en términos de resultados de salud) sea también alto y eficaz y la reducción de los gastos totales sobreponga el incremento original y por lo tanto sea costo-eficaz. Si bien es cierto se requieren más estudios farmacoeconómicos para sustentar esta idea en esteroides nebulizados, la misma ya ha sido probada en la forma de esteroides inhalados en pMDI y en PDI (65).

MISCELÁNEOS

La presentación que se recomienda para la nebulización es una suspensión blanquecina en una unidad de monodosis de plástico de 2 cc, conteniendo 1 mgr de budesonida (0.5 mgrs/cc). Debe mezclarse con 2 cc de suero salino al 0.9% o con otra solución para nebulizar. Debe usarse un flujo de oxígeno de 6-8 litros por minuto. No se recomienda usar nebulizadores ultrasónicos. Si la dosis diaria va a ser de 1 mgr puede aplicarse en una sola administración, pero si la dosis va a ser mayor debe dividirse en dos dosis diarias (aplicándose cada 12 horas). Puede mezclarse con sal-

butamol, gromoglicato disódico, terbutalina, fenoterolacetilcisteína y bromuro de ipratropio (se entiende que en soluciones para nebulizar), enjuagándose la boca con agua o enjuague bucal al final para evitar las aftas orofaringeas. Lávese la cara con agua después de nebulizar con mascarilla para prevenir la irritación facial, y debe limpiarse y cuidarse el nebulizador siguiendo las instrucciones del fabricante. Niños menores o adultos que no pueden usar boquilla para nebulizar pueden usar mascarilla. Si no se dispusiese del suero salino u otra solución para nebulizar puede emplearse puro (sin diluir). No se sabe si se secreta por la leche materna. No afecta la capacidad de conducir o utilizar máquinas de alta precisión y no se conocen interacciones con otros medicamentos antiasmáticos. Una vez abierta una unidad de monodosis (nebuamp, nebulles o respules) su contenido debe utilizarse en las siguientes 12 horas, y una vez mezclada debe usarse en los siguientes 30 minutos. Debe protegerse de la luz y por ello se presenta en sobres de papel aluminio conteniendo 5 unidades de monodosis. No se debe congelar ni almacenar a más de 30 grados centígrados. Hay que evitar el tratamiento concomitante con ketoconazol e itraconazol u otros inhibidores de la CYP-450-3A. Si esto es imposible el intervalo entre los dos medicamentos

debe ser lo más distante posible. En cirrosis hepática hay que reducir la dosis a la mitad pues la exposición a budesonida podría aumentar en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce la farmacoquinética de la budesonida en niños y en pacientes con insuficiencia renal.

CONCLUSIONES

- 1) Las exacerbaciones de Asma y EPOC son frecuentes en estas entidades produciendo significativa morbi-mortalidad y elevados costos de salud.
- 2) Los GCS sistémicos son eficaces para regular el componente inflamatorio de la exacerbación pero tienen muchos efectos secundarios.
- 3) El riesgo de dichos efectos aumenta con la aplicación de GCS sistémicos aún con ciclos cortos
- 4) Los GCS nebulizados son una alternativa a los sistémicos en estas crisis.
- 5) La eficacia puede ser comparable pero la seguridad es claramente superior con la vía nebulizada
- 6) Es probable que la relación costo-eficacia esté a favor de dicha formulación.

RESUMEN

La suspensión de GCS nebulizados, básicamente budesonida, fue

introducida en Costa Rica en el año 2003 como una alternativa a la terapia sistémica, para el tratamiento de la exacerbación de asma y EPOC. Se procede a realizar una discusión de los mecanismos de acción (genómicos y no genómicos) de los GCS nebulizados y del particular sistema de conjugación de la budesonida administrada por esta vía. Ello aunado al reducido tamaño de las partículas de la suspensión para nebulizar, su farmacoquinética, su alto perfil de seguridad y baja biodisponibilidad sistémica la posicionan como una forma eficaz y segura de usar en dichas exacerbaciones. Se realiza un análisis sobre costo-eficacia de dicha formulación y se sugieren indicaciones y contraindicaciones de la droga administrada. La revisión permiten proponerla como una opción viable en asma y EPOC en crisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adcock,I.M. Glucocorticoid-regulated transcription factors. *Pulm Pharmacol Ther.* 2001; 141: 211-219.
2. Astra Pharmaceuticals, Pulmicort Respules data sheet In: ABPI Compendium of data sheets and Summaries of Product Characteristics, London; Datapharm Publications. Ltd, 1999: 131-132.
3. Astra Zeneca, Pulmicort Respules (budesonide inhalation suspension) prescribing information, Astra Pharmaceuticals, (P, Waybe, Pennsylvania, USA, Aug 2000.
4. Bakhirenal, L.N.; Jones, K.L.; Schatz, M.; Johnson, D.; Chambers, C.D. Organization of teratology Information Services research group. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116 503-509.
5. Barnes, P.J.; Adcock,I.M. How do corticosteroids work in asthma?. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 359-370.
6. Barry, P. W.; O'Callaghan, C. Drug output from nebulizers is dependent of the method of measurement. *Eur Respir J.* 1998; 12: 463-466.
7. Bisgaard, H.; Nikander, K.; Munch, E. Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs pressurized metered dose inhaler in adult asthmatics. *Respir. Med* 1998; 92:44-49.
8. Brithis guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. *Thorax.* 1997; 52 (suppl1): S1-S21.
9. Celli, B.R.; MacNee, W.; and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23: 932-946.
10. Center of Disease Control and Prevention. Asthma prevalence and control characteristics by race/ethnicity-United States, 2002. *MMWR.Morb Mortal Weekly.* 2004; 53: 145-168
11. Connolly, K.C.; Peake, M.D.; Halpin, D.M.G.; Golightly, L.; Turbitt, M.L. on behalf of Astra Pharmaceuticas Research group. Challenging Current Asthma Treatment Guidelines. *Dis Manage Health Outcomes.* 2000; 7: 217-225.
12. Dahlström, K.; Thorsson, L.; Larsson, P.; Nikander, K. Systemic availability and lung deposition of budesonide via three different nebulizers in adult. *Ann Allerg Asthma Immunol.* 2003; 90: 226-232.
13. Deffebach, M.E.; Charar, N.B.; Lakshminarayaran, S.; Butler,J. The bronchial circulation: small, but vital attribute of the lung. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 463-486.
14. Druss, B. G.; Marcus, S. G.; Offson, M.; Tanielian, T.; Elison, L.; Pineus, H.A. Comparing the national economic burden of five chronic conditions *Health Aff (Millwood).* 2001; 68: 20: 233-241.
15. Ediger, D.; Coskyn, F.; Kunt Uzaslan, E.; Gürdal Yüksel, E.; Karadag, M.; Ege, E.; Gözü, O. Clinical effectiveness of nebulized budesonide in the treatment of acute asthma attacks. *Tüberkiloz ve Toraks Dergis.* 2006; 54: 128-136.
16. Edsbacker, S.; Brattsand, R. Budesonide fatty acid esterification: a novel mechanism prolonging binding to airway tissue. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 609-616.
17. Global Initiative for Bronchial Asthma, 2009. En: www.ginasthma.org Consultado el 26 de enero del 2010.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2006. En: www.goldcopd.org Consultado el 5 de abril del 2009.
19. Global Initiative for Bronchial Asthma. 2006. En: <http://www.ginasthma.org> Consultado el 5 de abril del 2009.
20. Gunen, H.; Hacionlinagil, S.S.; Yelkin, O.; Gulbas, G.; Multin, L.C; In, E. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2007; 29: 660-667.
21. Hansel, T.T.; Barnes, P.J. Introduction: definitions, burden and causation. In: *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary disease.* 1st Ed. London; Parthenon Publishing Group. 2005: 1-19
22. Horvath, G.; Zutto, Z.; Torbati, A.; Conner,G.E.; Salathe, M.; Wanner, A. Norepinefrine transported by extraneuronal monoamine transporter in human bronchial arterial smooth muscle cell. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003; 10: 1152-1158.
23. Huizdos, K.M.; Jarns, B. Budesonide Inhalation suspension. A review of its Use in Infants, Children and Adults with Inflammatory Respiratory Disorders. *Drugs.* 2000; 60: 1141-1178.
24. Ishioka, S.; Terada, M.; Harutha, Y.; Niyama, K.; Hosawa, S; Yamakido, M. Multiple logistic regression analysis of risks factors for the development of steroid-dependent asthma in the elderly: a comparison with younger asthmatics. *Respiration.* 2001; 68: 35-40
25. Jendbro, M.; Johansson, C.J.; Standberg, P.; Falk-Nilsson, H.; Edsbacker, S. Pharmacokinetics of budesonide and its major ester metabolite after inhalation and intravenous administration of budesonide in the rat. *Drug Metab Dispos.* 2001; 29: 769-776.
26. Johansson, S.A.; Anderson, K.E.; Battsand,R.; Gruvstad, E.; Hedener, P. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. *Eur J Respir Dis. Suppl.* 1982; 122: 74-78.
27. Kallen, B.; Rydhstroem, H.; Aberg,, A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 392-395.
28. Kemp, J.P.; Skoner, D.P.; Szefler, S.J.; Walton-Bowenj, K.; Rivera, M. C.; Smith, J.A. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 231-239.
29. Kim, U.; Beneditt, J.O.; Wise, R.A.; Sharafkhaneh, A. Oxigen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thor Soc.* 2008; 5: 513-518.
30. Kraft, W. K.;Steiger, B; Beussink, D.; Quiring, J.M.; Fitzgerald, N.; Greenberg, H.E.; Waldman, S.A. The Pharmacokinetics of Nebulized Nanocrystals Budesonide suspension in

Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004; 67-72.

31. Kumar, S.D.; Brieva, J.L.; Oanta, I.; Wanner, A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosa blood flow in subjects with and without asthma. *Am. J. Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 918-921.

32. Loddenkemper, R.; Sybrecht, GW. Health Care costs of smoking. *Eur Respir J.* 2000; 16: 1052-1057.

33. Losel, R.; Wehling, M. Nongenomic actions of steroids hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4: 46-56.

34. Maciejewski, M.L.; Chen, Shih-Yin, Au, D.H. Adult Asthma Disease Management: An Analysis of Studies Approaches Outcomes and Methods. *Respir Care.* 2009; 54: 878-886.

35. MacIntyre, N.; Huang, Yuh Chin. Acute Exacerbation and Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 530-535.

36. Maltais, F.; Ostinelli, J.; Borbeau, J.; Tonnel, A.B.; Jacquemet, N.; Haddon, J.; et al. Comparison of Nebulized and Oral Prednisolone with Placebo in the treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J. Respir Crit Care Med* 2002; 165: 690-703.

37. Manmino, D.M.; D.M.; Homa, D.M.; Akinbami, L.J.; Ford, E.S.; Redd, S.C. Chronic obstructive pulmonary disease. Surveillance-United States. 1971-2000. *Respir Care.* 2002; 47: 1184-1199.

38. Marcus, P.; Oppenheimer, E.A.; Patel, P.A.; Katz, L.M.; Doyle, J.J. Use of nebulized inhaled corticosteroids among older adult patients: an assessment of outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006, 96: 736-743.

39. Mellis, C.M.; Peat, J.K.; Woolcock, A.J. The cost of asthma: can it be reduced?. *Pharmacoeconomics.* 1993; 3: 205-219.

40. Mendes, E.S.; Pereira, H.; Danta, I.; Duncan, R.C.; Wanner, A. comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticoids. *Eur Respir J.* 2003; 21: 989-993

41. Miller-Larsson, A.; Mattson, H.; Hjertberg, E.; Dahlbäck, M.; Tunek, A.; Brattsand, R. Reversibility Fatty Acid Conjugation Prolonged Retention of Topically Applied Steroid in Airway Tissue. *Drug Metab Dispos.* 1998; 26: 623-630.

42. Mitchell, C.A.; Alpers, J.H.; Morton, S.M.; et al. Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma (abstract n° 2437). *Eur Respir J.* 1995; Suppl. 19; 4905.

43. Morice, A.H.; Morris, D.; Lawson- Mathew, L. A comparison of nebulized budesonide with prednisolone in the treatment of exacerbations of obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmaceutical Ther.* 1996; 60: 675-678.

44. Nielsen, K.G.; Bisgaard, H. The Effect of Inhaled Budesonide on Symptoms, Lung Function and Cold Air and Methacoline Responsiveness in 2 to 5 year-old Asthmatic Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1500-1506.

45. Norjavaara, E.; de Verdier, M.G. Normal pregnancy outcomes in a population based study including 2.968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 736-742.

46. O'Connell, E.J. Review of the Unique Properties of Budesonide. *Clin Ther.* 2003, 25 (Suppl C): C42-C60.

47. Pahl, A.; Szeleny, L. Asthma therapy in the new millenium. *Inflamm res.* 2002; 51: 272-283

48. Pawels, R.A.; Pederson, S.; Busse, W.W., Jane, W.C.; Chen, J.Z.; Ohlssen, S.; Ullman, A.; Lamm, C.S.; O'Byrne, P.M. on behalf of the START Investigators Group. Early interventions with budesonide in mild persistent asthma: a randomized double blind trial. *Lancet.* 2003; 361: 1071-1076.

49. Pearlman, D.S. Preclinical Properties of budesonide: translation to the Clinical Setting. *Clin Ther.* 2003; 25 (suppl C): C75-C91.

50. Rahimi, R.; Nikfar, S.; Abdollahi, M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Hum Exp Toxicol.* 2006; 25: 447-452.

51. Rodrigo, G.J. Inhaled corticosteroids in the treatment of Asthma exacerbation: essential concepts. *Arch Bronchoneumol.* 2006; 42: 533-540.

52. Rodrigo, G.J.; Rodrigo, G. Triple Inhaled Drug Protocol for the treatment of Acute Severe Asthma. *Chest.* 2003; 123

53. Rodrigo, J.; Rodrigo, G. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence- based evaluation. *Chest.* 1999; 116: 285-295

54. Rowe, B.H.; Spooner, C.D.; Duchareme, F.M.; et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). In: The Cochrane Library Issue 1.Oxford, U.K: Update Software, 2002.

55. Ruff, L.K.; Volmer, T.; Nowak, D.; Meyer, A. The economic impact of smoking in Germany . *Eur Respir J.* 2000; 16: 385-390.

56. Selroos, O.; Edsbacker, S.; Hultquist, C. Once-Daily Inhaled Budesonide for the Treatment of Asthma: Clinical Evidence and Pharmacokinetic Explanation. *J Asthma.* 2004; 41: 771-790.

57. Selye, H. Correlations between the chemical structure and the pharmacological actions of the steroids. *Endocrinology.* 1942; 30: 437-453.

58. Stellato, C. Post-transcriptional and Nongenomic Effect of Glucocorticoids *Proc Am Thorac Soc.* 2004; 1: 225-263

59. Sullivan, SD.; Ramsey, S.D.; Lee, T.A. The economic burden of COPD. *Chest.* 2000; 117: 55-59.

60. Szeftel, S.J.; Eigen, H. Budesonide inhalation suspension: A nebulized corticosteroid for persistent asthma.. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 729-742.

61. Volovitz, B. Inhaled Budesonide in the management of acute worsening and exacerbations of asthma: A review of the evidence. *Respir Med.* 2006; 100: 1-11.

62. Wales, D.; Makker, H.; Kane, J.; McDowell, P.; O'Driscoll, B.R. Systemic Bioavailability and Potency of High-Dose Inhaled Corticosteroids: A Comparison of Four Inhaler Device and Three Drugs in Health Adults Volunteers. *Chest.* 1999; 115: 1278-1284.

63. Wanner, A.; Horvath, G.; Brieva, J.L.; Kuniar, S.D.; Méndez, F.S. Nongenomic action of glucocorticoids on the airway vasculature y asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2004; 1: 235-238.

64. Wilson, A.M.; Mcfarlane, L.C.; Lipworth; B.J. Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adults asthmatics. *Chest.* 1998; 114: 1022-1027.

65. Zetterström, O.; Buhl, R.; Mellem, H.; Andersson, F. The whole story: treatment outcomes with Symbicort. *Respir Med.* 2002; 96 (Suppl-A): 529-535-

66. Zhu, Y.; Rice, C.D.; Pang, Y.; Pace, M.; Thomas, P. Cloning , expression, and characterization of a membrane progestin receptor and evidence it is an intermediary in mitotic maturation of fish oocytes. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.*; 2003; 100: 2231-2236