

# Actualización Médica Periódica

Número 192

www.ampmd.com

Mayo 2017

## ACTUALIZACIÓN EN FARMACOTERAPIA

Dr. José Agustín Arguedas Quesada

### LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES INHALADOS

#### Descripción general

Los glucocorticoides inhalados son un grupo de fármacos usados con frecuencia en la práctica clínica cotidiana. Numerosos estudios han mostrado que reducen la inflamación y la hiperreactividad de las vías aéreas en los pacientes portadores de asma y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica; esos efectos se manifiestan en beneficios clínicos importantes, tales como un mejor control de los síntomas y la reducción del riesgo de exacerbaciones y de hospitalizaciones. Con la excepción de las crisis de descompensación aguda y en los pacientes con asma más severa, condiciones en las que suele requerirse el uso de glucocorticoides sistémicos, la vía inhalada se ha convertido en la principal vía de administración de esas drogas para el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas. Por eso, se recomiendan como parte fundamental del tratamiento diario en todos los casos de asma que se clasifiquen como asma persistente leve o un estadio mayor, y en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un alto riesgo de exacerbaciones.

En general, esta forma de administración es mucho más segura que cuando los glucocorticoides se administran por una vía sistémica. Sin embargo, debido a su uso frecuente y por tiempo prolongado, es importante que se tengan presentes sus potenciales inconvenientes y efectos adversos.

#### Generalidades

En la actualidad se dispone de varios glucocorticoides inhalados para administración por la vía oral, que se aplican con diversos tipos de dispositivos manuales. Los más tradicionales son los que contienen beclometasona o triamcinolona; las modificaciones en la estructura molecular permitieron luego el desarrollo de sustancias más potentes y con algunas ventajas cinéticas, como budesonida, fluticasona y mometasona; finalmente, entre los más recientes están ciclesonida y flunisolida.

Todos los glucocorticoides inhalados son clínicamente eficaces. Se considera que su eficacia es similar si se usan a dosis equipotentes (cuadro 1). En esas condiciones, el índice terapéutico y el perfil de seguridad se convierten en parámetros importantes en la escogencia entre uno u otro en la práctica clínica.

En general, los efectos adversos de los glucocorticoides inhalados se clasifican en locales y sistémicos. Aunque existe una gran variabilidad entre los individuos, la dosis utilizada (cuadro 1) es un factor crítico en relación con la aparición y la severidad de los efectos adversos locales y sistémicos; en un estudio en la comunidad, hasta 45% de los pacientes reportaron efectos adversos moderados o severos con el uso de las dosis altas.

Otros aspectos involucrados en la aparición de los efectos adversos se relacionan con algunas de sus características farmacocinéticas (cuadro 2). Tradicionalmente se han mencionado una baja biodisponibilidad oral, un volumen de distribución pequeño con un alto depósito en el pulmón y un bajo depósito oral, y un elevado aclaramiento sistémico con un alto metabolismo de primer paso en el hígado como las características deseables para disminuir los efectos adversos generales. Más recientemente se ha planteado que una mayor potencia y una mayor afinidad de ligado al receptor de glucocorticoides en las vías aéreas pueden también potencialmente mejorar el índice terapéutico.

**Cuadro n° 1**  
**Dosis comparativas de diversos glucocorticoides para inhalación oral**

Droga	BAJAS		MEDIAS		ALTAS	
	Niños	Adultos	Niños	Adultos	Niños	Adultos
Beclometasona dipropionato HFA-MDI	80–160	80–240	>160–320	>240–480	>320	>480
Budesonida DPI	80–160	80–240	>160–320	>240–480	>320	>480
Ciclesonida HFA-MDI	80–160	160–320	>160–320	>320–640	>320	>640
Flunisolida						
- CFC-MDI	500–750	500–1000	>1000–1250	>1000–2000	>1250	>2000
- HFA-MDI	160	320	320	> 320-640	≥640	> 640
Fluticasona propionato						
- HFA-MDI	88–176	88–264	>176–352	264–440	>352	>440
- DPI	100-200	100-300	> 200-400	300-500	> 400	> 500
Mometasona furoato DPI	110	220	220–440	440	>440	>440
Triamcinolona acetónida CFC-MDI	300–600	300–750	>600–900	>750–1500	>900	> 1500

HFA-MDI= inhalador de dosis medida con clorofluorocarbano; DPI= inhalador de polvo seco; CFC-MDI= inhalador de dosis medida con hidrofluoroalcano

**Cuadro n° 2**  
**Comparación de algunas características cinéticas de los glucocorticoides para inhalación oral**

<b>Droga</b>	<b>Afinidad de ligado al receptor*</b>	<b>Depósito en el pulmón (%)</b>	<b>Biodisponibilidad oral (%)</b>	<b>Aclaramiento sistémico (L/h)</b>	<b>Volumen de distribución (L)</b>
Beclometasona dipropionato/ 17-monopropionato MDI	0.4/13.5	50–60	20/40	150/120	20/424
Budesonida DPI	9.4	15–30	11	84	280
Ciclesonida/ Desciclesonida MDI	0.12/12.0	50	<1/<1	152/228	207/897
Flunisolida MDI	1.8	68	20	58	96
Fluticasona propionato DPI	18	20	≤1	66	318-859
Fluticasona furoato DPI	30		<1	65	608
Mometasona furoato DPI	23	11	<1	53	152
Triamcinolona acetona MDI	3.6	22	23	45-69	103

\*Afinidad de ligado al receptor relativa en comparación con dexametasona = 1

HFA-MDI= inhalador de dosis medida con clorofluorocarbano; DPI= inhalador de polvo seco; CFC-MDI= inhalador de dosis medida con hidrofluoroalcano

### **Efectos adversos locales**

Los efectos adversos locales se deben al depósito del glucocorticoide en la orofaringe y la laringe. Los más frecuentemente reportados son irritación de la mucosa oral, tos y disfonía.

La principal causa de la irritación oral es la candidiasis orofaríngea. Por su parte, en la disfonía parecen intervenir varios factores, incluyendo la miopatía de los músculos laríngeos, la irritación de la mucosa y la candidiasis oral. Ambos efectos adversos suelen desaparecer al suspender el fármaco o disminuir la dosis. Dos medidas generales que ayudan a disminuir su incidencia son el uso de espaciadores de volumen y el enjuague bucal después de la inhalación oral del glucocorticoide.

La frecuencia de los efectos adversos locales varía mucho dependiendo de la droga, la dosis, la frecuencia de administración, la duración del tratamiento, el tipo de inhalador y la técnica de su uso. Por ejemplo, aunque es difícil hacer comparaciones entre distintos fármacos, parece que el riesgo de disfonía es menor con budesonida en comparación con fluticasona. De la misma manera, la incidencia de disfonía parece ser menor con los inhaladores de dosis medida a base de hidrofuroalcano en comparación con los más antiguos a base de clorofluorocarbono.

### **Efectos adversos sistémicos**

A pesar de que se administren por la vía inhalada, los glucocorticoides pueden alcanzar la circulación sistémica por dos mecanismos básicos: directamente a través de la circulación pulmonar o mediante la absorción de la droga que se ha depositado en la orofaringe o que es deglutida y llega al estómago después de la inhalación. Si la cantidad del glucocorticoide que alcanza la circulación sistémica es abundante, es esperable que se puedan producir efectos adversos sistémicos. Por razones lógicas, el riesgo aumenta con las dosis más altas. Es en este proceso de absorción sistémica de la droga adonde adquieren relevancia los parámetros cinéticos mencionados antes, como la baja biodisponibilidad oral y el elevado metabolismo de primer paso en el hígado, que contribuyen a disminuir la cantidad del fármaco que alcanza la circulación sistémica. De la misma forma, un volumen de distribución menor limita la posibilidad de que la droga alcance niveles altos en otros sitios fuera del árbol bronquial. Por consiguiente, aún con dosis equipotentes puede haber diferencia importante en la cantidad de los distintos glucocorticoides inhalados que llega a la circulación sistémica y a los tejidos y, por ende, en sus potenciales efectos adversos sistémicos.

Aunque ocurran con menor frecuencia y en menor intensidad en comparación con los glucocorticoides exógenos administrados por la vía oral, los efectos adversos son similares con los glucocorticoides inhalados, ya que, independientemente de la vía de administración, están mediados por la interacción de la droga con los receptores de glucocorticoides distribuidos en los distintos órganos y tejidos.

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal puede inhibirse y, a largo plazo, provocar atrofia de la corteza suprarrenal. Esta situación se vuelve problemática si el glucocorticoide exógeno se suspende bruscamente, o en caso de una situación de estrés agudo, como por ejemplo una cirugía, pues se pierde la capacidad de la glándula para suplir las necesidades corporales. En estudios comparativos se ha detectado una mayor afectación del eje con el uso de dipropionato de beclometasona y de propionato de fluticasona que con budesonida; las moléculas más nuevas, como ciclesonida y flunisolida tienen aún menos acciones sobre el eje.

El uso de glucocorticoides inhalados, principalmente a dosis altas, puede asociarse con la aparición de diabetes mellitus y provocar descompensación en el control glicémico de los pacientes ya conocidos diabéticos.

La relación entre el uso crónico de glucocorticoides y la disminución en la densidad mineral ósea es bien conocida. Sin embargo, en el caso de los glucocorticoides inhalados ha existido controversia en cuanto al riesgo de osteoporosis y de fracturas observado en los estudios observacionales. Mientras algunos estudios han mostrado relación entre el uso de los fármacos, la disminución en la densidad ósea y el aumento en la incidencia de las fracturas, especialmente vertebrales, otros estudios han sugerido que no es tanto el uso de los glucocorticoides inhalados, sino la presencia de una neumopatía crónica lo que condiciona el riesgo alto de fracturas; entre los factores que confunden y que podrían explicar una mayor incidencia de fracturas en los pacientes con EPOC están el bajo índice de masa corporal, la

hipercapnea y el tabaquismo. En todo caso, la consideración sobre el riesgo de fracturas es de especial importancia clínica en los adultos mayores y en los pacientes que ya han tenido una fractura osteoporótica.

De igual manera, también hay incertidumbre sobre los efectos que puedan ocasionar los glucocorticoides inhalados sobre la inmunidad celular. Sin embargo, específicamente en los pacientes con EPOC hay datos que apoyan una asociación con un riesgo aumentado de neumonía; aunque el riesgo de neumonía parece ser numéricamente mayor con fluticasona que con budesonida, es un dato que debe tomarse con cautela pues fue obtenido a partir de comparaciones indirectas y puede existir un factor de confusión por las diferencias de criterios diagnósticos en los estudios.

A nivel ocular se ha reportado que el uso prolongado de los glucocorticoides inhalados se asocia con un riesgo aumentado de cataratas nucleares y subcapsulares, así como de glaucoma de ángulo abierto. Sin embargo, la existencia de estudios prospectivos es escasa.

Aún con dosis medias y bajas se ha observado que el uso frecuente de glucocorticoides inhalados reduce el crecimiento en los niños. Sin embargo, la falta de estudios a largo plazo impide afirmar si este hecho se mantiene, o si sólo se trata de un retardo temporal.

Un estudio observacional en las mujeres asmáticas embarazadas encontró que después de un seguimiento promedio de 6 años había una asociación entre la exposición a los glucocorticoides inhalados y un aumento en el riesgo de enfermedades metabólicas y endocrinológicas en los niños nacidos de esos embarazos. Por el contrario, no parece haber asociación con las malformaciones congénitas. A pesar de los potenciales inconvenientes de la terapia, debe recordarse la importancia de un adecuado control del asma durante el embarazo.

A nivel de la piel se ha reportado dermatitis en la cara y equimosis especialmente en los adultos mayores.

No hay evidencias claras que asocien el uso de los glucocorticoides inhalados con los trastornos psiquiátricos o gastrointestinales.

En los estudios clínicos aleatorizados que evalúan a los glucocorticoides inhalados, entre 2% y 3% de los participantes abandonan el tratamiento debido a efectos adversos.

### **Conclusión**

Gracias a su eficacia comprobada, los glucocorticoides inhalados son un recurso terapéutico valioso en el tratamiento del asma y del EPOC. Aunque, en general, los efectos adversos serios no son tan frecuentes, es importante tenerlos presentes debido a la gran cantidad de pacientes tratados con este tipo de fármacos.

La frecuencia de los efectos adversos puede variar dependiendo del fármaco específico, del tipo de inhalador y de la frecuencia y la técnica de su administración. Aunque ya existe alguna información, sería muy adecuado contar más con estudios prospectivos a gran escala que comparen directamente la incidencia de los efectos adversos entre los distintos tipos de glucocorticoides inhalados.

Un factor adicional, con el que no existe controversia, es que las dosis más altas se asocian con un mayor riesgo de efectos adversos locales y sistémicos. Por eso, el clínico debe ajustar los esquemas de tratamiento a largo plazo, de manera que se use la dosis menor que permita mantener el control adecuado de los síntomas. Sin embargo, debido a las variaciones en su potencia, no se trata simplemente de escoger el dispositivo que brinde una menor cantidad de microgramos administrados por inhalación, sino que esa cifra debe analizarse en términos de su potencia comparativa.

### **Bibliografía complementaria**

1. Allen A. The relationship between fluticasone furoate systemic exposure and cortisol suppression. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:885-96.
2. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy* 2006;61:518-26.
3. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:372-80.
4. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. *Respir Med* 2006;100:1318-36.
5. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. *Ann Pharmacother* 2009;43:519-27.
6. Kew KM, Senlukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Issue 3. Art. No. : CD010115. DOI:10.1002/14651858.CD010115.pub2.
7. Martinez FD. Safety of fluticasone plus salmeterol in asthma. Reassuring data, but no final answer. *N Eng J Med* 2016;374:1887-8.
8. OByrne PM, Jacques L, Goldfrad C, et al. Integrated safety and efficacy analysis of once-daily fluticasone furoate for the treatment of asthma. *Respir Res* 2016;17:157-67.
9. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J* 2014;s(Suppl 1):59-65
10. Scott LJ. Budesonide/formoterol turbuhaler. A review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2012;72:395-414.
11. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Eng J Med* 2016;375:840-9.
12. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123:1001-6.
13. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, et al. inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric disease: a national cohort study. *Am J Resp Crit Care Med* 2012;185:557-63.
14. Van der Molen T, Kocks JWH. The efficacy and safety of inhaled corticosteroids: are we ignoring the potential advantages of ciclesonide? *NPJPrim Care Respir Med* 2014;
15. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilatador drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest* 2009;136:1456-65.
16. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD009471.

### **Palabras claves**

asma epoc glucocorticoides esteroides inhalados beclometasona fluticasona budesonida mometasona ciclesonida flunisolida diabetes insuficiencia suprarrenal osteoporosis fracturas cataratas neumonía candidiasis disfonía

## Autoevaluación

- 1) Una característica cinética que ayuda a disminuir el riesgo de efectos adversos sistémicos de los glucocorticoides inhalados es:
  - a) Un extenso volumen de distribución
  - b) Una alta biodisponibilidad por la vía oral
  - c) Un elevado metabolismo de primer paso en el hígado
  - d) Un índice terapéutico estrecho
  - e) Ninguna es correcta
  
- 2) La incidencia de efectos adversos asociados al uso de los glucocorticoides inhalados varía según:
  - a) El fármaco específico
  - b) El dispositivo para administrarlo y la técnica empleada
  - c) Las características cinéticas de la droga
  - d) La dosis y la duración del tratamiento
  - e) Todas son correctas
  
- 3) Entre los siguientes glucocorticoides inhalados, el que tiene la mayor biodisponibilidad oral es:
  - a) Budesonida
  - b) Mometasona
  - c) Fluticasona
  - d) Beclometasona
  - e) Todos son similares
  
- 4) La disfonía asociada al uso de los glucocorticoides inhalados:
  - a) Es causada por lesión del nervio frénico
  - b) Se relaciona con miopatía de los músculos laríngeos
  - c) Es irreversible
  - d) No se puede prevenir
  - e) Ninguna es correcta
  
- 5) Un efecto adverso sistémico que se asocia al uso prolongado de los glucocorticoides inhalados es:
  - a) Descompensación glicémica de los pacientes diabéticos
  - b) Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
  - c) Aumento de la incidencia de neumonía en los pacientes con EPOC
  - d) Aumento en la incidencia de cataratas
  - e) Todas son correctas

## Respuestas correctas

- 1) c
- 2) e
- 3) d
- 4) b
- 5) e