

Actualización Médica Periódica

Número 206

www.ampmd.com

Julio 2018

ACTUALIZACIÓN EN FARMACOTERAPIA

Dr. José Agustín Arguedas Quesada

LOS GLUCOCORTICOIDES INHALADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA Y DEL EPOC

Descripción general

Los glucocorticoides son un recurso terapéutico fundamental para controlar el componente inflamatorio de las vías aéreas, elemento clave en la fisiopatología de la hiperreactividad bronquial del asma. En algunos casos también son útiles en el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La posibilidad de administrar esos fármacos por la vía inhalada representó en su momento un avance significativo en esta terapia, tanto en términos de eficacia como de seguridad; en la actualidad, el conocimiento más profundo de los mecanismos moleculares involucrados en las acciones de estos fármacos constituye un importante campo de investigación.

Mecanismo de acción de los glucocorticoides inhalados

Los glucocorticoides ejercen acciones sobre varios tipos de células inflamatorias y de células estructurales en las vías aéreas. Entre las células inflamatorias se incluye a los eosinófilos, los linfocitos T, los mastocitos, los macrófagos y las células dendríticas; en el transcurso de las primeras 6 horas después de su administración por la vía inhalada ya se detecta una disminución importante en el número de estas células en las vías aéreas, tanto por disminución de la producción de los factores quimiotácticos y de las moléculas de adhesión, como por inhibición de la sobrevida celular.

Con respecto a las células estructurales el principal blanco han sido las células epiteliales, pues allí los glucocorticoides inhiben o activan muchos genes relacionados con la respuesta inflamatoria. Pero además, hay efectos importantes sobre otras células estructurales, como por ejemplo la disminución del edema local por acciones sobre las células endoteliales, la modulación de la actividad de los receptores beta-2 adrenérgicos en las células del músculo liso bronquial y la disminución de las secreciones por las células de las glándulas mucosas. Los cambios estructurales que restablecen la integridad del epitelio bronquial pueden requerir de varios meses de terapia con un glucocorticoide inhalado para revertir de manera completa, pero son necesarios para disminuir la hiperreactividad bronquial.

Cuando se usan a dosis bajas, los glucocorticoides inhiben la transcripción de genes en las células epiteliales y, como consecuencia, se inhibe la expresión de algunos tipos de receptores

y la producción de diversas sustancias involucradas en la respuesta inflamatoria, tales como las interleucinas, el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos, la sintasa inducible del óxido nítrico, la ciclooxigenasa-2, la fosfolipasa citoplasmática, la endotelina, las moléculas de adhesión, etc. Este proceso, denominado trans-represión, se debe a que el complejo glucocorticoide-receptor reduce la acetilación de las histonas y recluta HDAC2 (deacetilasa-2 de histonas) a los genes que ya habían sido activados por los factores proinflamatorios.

Por otra parte, las dosis altas de los glucocorticoides también activan varios genes con acción antiinflamatoria, como por ejemplo los que codifican algunas proteínas en la vía de la MAP kinasa, o los genes involucrados en la expresión de los receptores beta-adrenérgicos. Este proceso se denomina trans-activación.

En la práctica clínica con frecuencia se usan los glucocorticoides inhalados en combinación con un broncodilatador agonista de los receptores beta-2 adrenérgicos. En ese sentido es importante mencionar que se han detectado interacciones importantes a nivel celular y molecular en el mecanismo de acción de ambos tipos de fármacos cuando se administran de forma conjunta. Los glucocorticoides pueden revertir el desacople de los receptores beta provocado por los mediadores de la inflamación, pero además aumentan la expresión de los receptores beta en la membrana celular. Así, los glucocorticoides protegen contra la regulación a la baja de los receptores asociado al uso prolongado de los agonistas beta-adrenérgicos y eso puede tener usos clínicos importantes, por ejemplo sobre la estabilización de los mastocitos. Por su parte, los agonistas beta pueden facilitar el ligado de los glucocorticoides con su receptor y su translocación hacia el núcleo. El resultado de todo esto es que, al ser administrados en forma conjunta, se produce una potenciación más que una simple adición de sus efectos.

Sin embargo, la magnitud y la trascendencia de las interacciones positivas puede variar según el glucocorticoide y el beta-2 agonista empleados. Un ejemplo de eso se da en las situaciones que cursan con un aumento del estrés oxidativo en las vías aéreas, como en los asmáticos que fuman, en los casos de asma severa o en los pacientes con EPOC. En esas condiciones se da una mayor activación de los factores de transcripción nucleares en los macrófagos alveolares, con el incremento resultante en la acetilación de las histonas; pero además, las cantidades excesivas de peroxinitrito asociadas a las situaciones de estrés oxidativo estimulan la producción y la actividad de la fosfoinositol-3-kinasa, que a su vez inhibe a la HDAC2 y aumenta la desensibilización del receptor beta-2 adrenérgico. La consecuencia de esos procesos es la producción excesiva de proteínas inflamatorias, ocasionando un estado de resistencia a la acción de los glucocorticoides que conduce a la necesidad de usar dosis mayores o incluso a la falta de respuesta terapéutica. En ese contexto se ha documentado que formoterol, pero no otros beta-agonistas, ejerce cierta acción inhibitoria sobre la fosfoinositol-3-kinasa, por lo que puede ser más apropiado para combatir la resistencia a los glucocorticoides en presencia de estrés oxidativo aumentado.

Farmacocinética

El objetivo de administrar los glucocorticoides por la vía inhalada es conseguir una adecuada concentración del fármaco en el sitio en el que se desea producir el efecto terapéutico, o sea en las vías aéreas, pero con concentraciones bajas a nivel sistémico para reducir los potenciales efectos adversos. Por eso, las características de una cinética ideal para un glucocorticoide inhalado serían alta biodisponibilidad y rápida absorción en el pulmón, y baja absorción sistémica con alto metabolismo hepático de primer paso.

Para cumplir sus funciones terapéuticas los glucocorticoides inhalados deben penetrar la membrana de las células del epitelio bronquial para unirse a sus receptores, ubicados en el citoplasma, y luego ser translocados hasta el núcleo, donde pueden regular de diversas maneras la expresión de varios genes. A su vez, la absorción pulmonar depende de tres factores: la capacidad de disolverse en la capa de líquido que recubre el epitelio de las vías aéreas, la permeabilidad del epitelio y la liposolubilidad para penetrar al núcleo. El primero de esos tres factores es el que presenta mayores dificultades debido a que la estructura química de estos glucocorticoides es muy lipofílica y, por lo tanto, con poca solubilidad acuosa, lo cual se vuelve especialmente limitante por el volumen relativamente pequeño del líquido en el que deben disolverse. Por lo tanto, no es extrañarse que varias horas después de haber sido inhalados sólo se haya absorbido un pequeño porcentaje de la dosis de los compuestos más liposolubles, como los preparados con mometasona, beclometasona y fluticasona (cuadro 1).

Independientemente del tipo de dispositivo que se use para administrar el glucocorticoide y aún con una técnica adecuada de administración, sólo un porcentaje bajo de la droga se deposita en la mucosa de las vías aéreas. Sin embargo, ese porcentaje puede variar en relación con algunos factores dependientes del dispositivo, tales como la turbulencia y el tamaño de las partículas liberadas. Estas variaciones pueden ocasionar diferencias, no solo en la eficacia, sino también en la seguridad, por la cantidad de droga que puede ser absorbida desde las vías aéreas hacia la circulación sistémica.

La mayor cantidad de la droga administrada mediante una inhalación se deposita en la boca y en la faringe, y desde allí puede pasar a la circulación, ya sea directamente o después de ser deglutida y absorbida en el intestino. Luego de ser absorbido, el fármaco debe superar el metabolismo hepático antes de distribuirse y provocar efectos adversos sistémicos. Entre los glucocorticoides inhalados, fluticasona, budesonida y mometasona tienen un elevado metabolismo hepático de primer paso, lo que implica que la gran mayoría de la droga que llega al hígado es rápidamente metabolizada, por lo que su biodisponibilidad sistémica es muy baja y sus efectos adversos sistémicos son menores.

Con las excepciones de flunisolida y triamcilonona, el resto tienen un alto ligando a las proteínas del plasma.

Ciclesonida tiene una cinética particular, pues se administra como una prodroga, que debe transformarse en el compuesto activo por acción de las esterasas en el pulmón. Debido a que las esterasas de la orofaringe son menos eficaces, la activación del compuesto y los efectos adversos locales en ese sitio son menores.

Indicaciones y dosificación

Varios estudios han demostrado que el uso de los glucocorticoides inhalados disminuye la frecuencia y la severidad de los síntomas, mejora la función pulmonar, reduce las exacerbaciones y la morbilidad asociada, previene los cambios irreversibles en las vías aéreas y se asocia con una importante mejoría en la calidad de vida de los pacientes asmáticos. Por esas razones, desde hace muchos años se les considera como la terapia de primera línea en el tratamiento crónico del asma bronquial en todos los pacientes en quienes la enfermedad se catalogue como persistente.

Dado que el trasfondo fisiopatológico es muy diferente, no es de extrañar que los glucocorticoides inhalados sean mucho menos eficaces en el tratamiento de la enfermedad

pulmonar obstructiva crónica, condición para la cual los broncodilatadores son considerados como la terapia de primera línea. No obstante, las guías de manejo clínico recomiendan agregar un glucocorticoide inhalado en los pacientes portadores de EPOC que tengan un alto riesgo de exacerbaciones, pues se ha demostrado que en esos pacientes la combinación de un broncodilatador y un glucocorticoide inhalados brinda mayores beneficios en la calidad de vida y en los parámetros de la función pulmonar, en comparación con la monoterapia.

La dosis varía según la droga específica. Debido a la multiplicidad de factores medibles y a que las curvas de dosis/respuesta son muy planas, no se ha podido establecer con certeza las dosis equipotentes de los distintos glucocorticoides inhalados, por lo que usualmente se describen como dosis comparativas (cuadro 2). Como era de esperarse, existe una relación directa entre la afinidad de ligado de la molécula al receptor de glucocorticoides y su potencia como agente antiinflamatorio; como corolario, existe una relación inversa entre la afinidad de ligado y la dosis terapéutica. Debe sin embargo recordarse que más potente no significa más eficaz, sino que simplemente se requiere de dosis menores de los fármacos más potentes para conseguir los mismos efectos.

El objetivo es administrar la mínima dosis de un glucocorticoide que mantenga un control adecuado de las manifestaciones de la enfermedad. Por lo general, la estrategia clínica recomendada es iniciar con una dosis baja e ir aumentando paulatinamente hasta conseguir el control de los síntomas. Sin embargo, ese abordaje puede consumir un tiempo considerable hasta que se alcance el control sintomático, por lo que también puede ser apropiado iniciar con una dosis intermedia que luego se va ajustando, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Los ajustes en la dosis del glucocorticoide inhalado deben hacerse a intervalos de 3 meses.

Existen inhaladores que administran de forma conjunta un glucocorticoide y un broncodilatador para facilitar el cumplimiento con la terapia de mantenimiento. Algunas de esas combinaciones están también indicadas como terapia de rescate para el alivio agudo de los síntomas durante las crisis de descompensación; otras combinaciones no deben usarse con ese fin debido a que el inicio de acción del agonista beta es retardado.

Efectos adversos

Los glucocorticoides inhalados pueden ocasionar efectos adversos locales y sistémicos. Entre los efectos locales, el depósito en la orofaringe se ha relacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar candidiasis oral y disfonía, especialmente cuando se usan a dosis altas. Asimismo, se han detectado alteraciones en varios parámetros de la inmunidad local a nivel pulmonar, especialmente cuando hay una persistencia prolongada del fármaco en las vías aéreas antes de ser absorbido, y esto se ha considerado como un posible mecanismo de mayor riesgo para el desarrollo de neumonía en los pacientes portadores de EPOC.

Los efectos sistémicos del uso de los glucocorticoides inhalados son similares a los que se observan con el uso de este tipo de fármacos por la vía oral, tales como alteraciones en el perfil glicémico, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, retardo del crecimiento en los niños, etc. La diferencia fundamental es que la administración por la vía inhalada brinda niveles sanguíneos mucho menores de los fármacos, por lo que tanto la frecuencia como la severidad de los efectos adversos sistémicos disminuye cuando se usa esa vía.

Un aspecto interesante a nivel molecular es que, a diferencia de los efectos antiinflamatorios en los que la interacción del fármaco con el receptor de glucocorticoides desencadena procesos de trans-represión o de trans-activación de genes, los efectos adversos son mediados por

procesos de cis-represión. La importancia práctica de esta diferencia es que plantea la posibilidad de que podría contarse con fármacos que tengan menor actividad en los procesos de cis-represión.

Recomendaciones generales

La educación del paciente que usa un glucocorticoide inhalado es fundamental para optimizar la seguridad y la eficacia de la terapia. Desde el punto de vista de seguridad, las principales precauciones se relacionan con el riesgo de los efectos adversos. Cuando el glucocorticoide se administra por medio de un inhalador presurizado de dosis medida es posible adaptarlo a una cámara o espaciador de volumen, lo cual disminuye el depósito en la orofaringe y la probabilidad de toxicidad sistémica. Independientemente del tipo de inhalador que se use, otra técnica simple para disminuir la absorción a través de la orofaringe es el enjuague de la cavidad oral posterior a la inhalación del fármaco. Por razones lógicas, estas estrategias son especialmente recomendadas cuando se usan dosis altas del fármaco.

Existen distintos tipos de inhaladores, por lo que el médico puede escoger aquel que mejor se adapte a las características de cada paciente. Independientemente del que se seleccione, es indispensable educar al paciente sobre el uso correcto del inhalador, incluyendo la técnica de administración y la limpieza del dispositivo.

La educación también incluye aspectos relacionados con la intensidad de la terapia. En los pacientes asmáticos que usan diariamente y de forma adecuada un glucocorticoide inhalado, la persistencia de los síntomas, la aparición frecuente de crisis, la necesidad de recurrir a menudo a un broncodilatador como terapia de rescate o las variaciones en las mediciones del pico de flujo espiratorio plantean la obligación de reevaluar la intensidad del tratamiento de base.

Conclusión

Por su eficacia y su seguridad, los glucocorticoides inhalados son una herramienta terapéutica muy útil para controlar el componente inflamatorio de las vías aéreas en los pacientes asmáticos; también están indicados en algunos casos de pacientes con EPOC. Sin embargo, por tratarse de una terapia crónica, que no es curativa, el primer aspecto que debe considerarse para su uso racional es definir si, por las características de su enfermedad, el paciente es candidato a recibir este tipo de terapia.

Existen diferentes farmacocinéticas y farmacodinámicas entre las distintas moléculas de glucocorticoides. También existen diferencias en los dispositivos usados para su administración. El ajuste con dosis comparativas puede brindar una eficacia clínica similar, pero con variaciones en el perfil de seguridad. Por lo tanto, todas esas diferencias pueden tener repercusiones clínicas.

Como parte del ajuste de la terapia, también debe considerarse la combinación con los broncodilatadores y con los otros fármacos disponibles. Por lo general, en los pacientes asmáticos que no se han controlado con las dosis estándar del glucocorticoide inhalado, la combinación con un broncodilatador es más beneficiosa que el incremento aislado en la dosis del glucocorticoide; por el contrario, en el tratamiento del EPOC el glucocorticoide inhalado se usa sólo como terapia agregada a un esquema basado en broncodilatadores como primera línea de abordaje. Este aspecto de la combinación es interesante desde el punto de vista farmacológico, pues se están identificando factores que sugieren que algunos glucocorticoides

potencian más que otros ciertos efectos de los broncodilatadores, por lo que no todas las combinaciones serían iguales.

Se espera que a corto plazo puedan definirse con mayor precisión las diferencias clínicas, en eficacia y en seguridad, entre los distintos glucocorticoides inhalados, tanto de forma aislada como en combinación con un broncodilatador beta-agonista.

Cuadro n° 1
Comparación de algunas características de los glucocorticoides para inhalación oral

Fármaco	Afinidad relativa de ligado al receptor	Liposolubilidad	Ligado a las proteínas del plasma (%)	Biodisponibilidad oral (%)
Fluticasona furoato	++++	++++	99,7	< 1
Fluticasona dipropionato	+++	+++	99,5	< 1
Mometasona furoato	+++	++++	99,3	< 1
Beclometasona dipropionato	++	++++	95,9	40
Ciclesonida	++	+++	98,7	< 1
Budesonida	++	++	91,4	11
Triamcinolona acetato	+	++	73,2	23
Flunisolida	+	+	61,2	20

Cuadro n° 2
Dosis comparativas de diversos glucocorticoides para inhalación oral

Droga	BAJAS		MEDIAS		ALTAS	
	Niños	Adultos	Niños	Adultos	Niños	Adultos
Beclometasona dipropionato	80–160	80–240	>160–320	>240–480	>320	>480
Budesonida	80–160	80–240	>160–320	>240–480	>320	>480
Ciclesonida	80–160	160–320	>160–320	>320–640	>320	>640
Flunisolida	160	320	320	> 320-640	≥640	> 640
Fluticasona propionato	100-200	100-300	> 200-400	300-500	> 400	> 500
Mometasona furoato	110	220	220–440	440	>440	>440

Bibliografía complementaria

1. Agusti A, Fabbri LM. Inhaled steroids in COPD: when they should be used? *Lancet Respir Med* 2014;2:869-71.
2. Allen A, Bareille PJ, Rousell VM. Fluticasone furoate, a novel inhaled corticosteroid, demonstrates prolonged lung absorption kinetics in man compared with inhaled fluticasone propionate. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:37-42.
3. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids. *Pharmaceuticals* 2010;3:514-50.
4. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011;163:29-43.
5. Camargo CA, Davis KJ, Andrews EB, et al. Pharmacoepidemiological study of long-acting β -agonist/inhaled corticosteroid therapy and asthma mortality: clinical implications. *Clin Drug Investig* 2016;36:993-9.
6. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:372-80.
7. Hozawa S, Terada M, Hozawa M. Comparison of budesonide/formoterol Turbuhaler with fluticasone /salmeterol Diskus for treatment effects on small airway impairment and airway inflammation in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther*; 2011:571-6.
8. Janson C, Stratelis G, Miller-Larsson A, et al. Scientific rationale for the possible inhaled corticosteroids intraclass difference in the risk of pneumonia in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3055-64.
9. Phan H, Brown MA. Fluticasone furoate for the treatment of childhood asthma. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:391-404.
10. Rossios C, To Y, Osoat G, et al. Corticosteroid insensitivity is reversed by formoterol via phosphoinositide-3-kinase inhibition. *Br J Pharmacol* 2012;167:775-86.
11. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1485-96.
12. Tricco AC, Strifler L, Veroniki AA, et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e009183.
13. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, et al. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress toward personalized management. *Lancet* 2015;1789-98.

Palabras claves

glucocorticoides asma EPOC beclometasona triamcinolona budesonida mometasona ciclesonida flunisolida

Autoevaluación

- 1) Los glucocorticoides interfieren con la actividad de los siguientes tipos de células que participan en la respuesta inflamatoria:
 - a) Eosinófilos
 - b) Linfocitos T
 - c) Mastocitos
 - d) Células dendríticas
 - e) Todas son correctas
- 2) Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides en las células epiteliales bronquiales incluyen:
 - a) La trans-activación de genes
 - b) El aumento en la acetilación de las histonas
 - c) La inhibición de la HDAC2
 - d) La cis-represión de genes
 - e) Todas son correctas

- 3) Los glucocorticoides pueden potenciar la respuesta a los agonistas beta-2 adrenérgicos porque:
- a) Pueden revertir el desacople de los receptores beta
 - b) Aumentan la expresión de los receptores beta en la membrana celular.
 - c) Protegen contra la regulación a la baja de los receptores beta
 - d) Brindan mayor estabilización a los mastocitos
 - e) Todas son correctas
- 4) Una característica de la cinética ideal para un glucocorticoide inhalado sería:
- a) Alta biodisponibilidad en el pulmón
 - b) Rápida penetración a las células del epitelio bronquial
 - c) Baja absorción sistémica
 - d) Alto metabolismo hepático de primer paso
 - e) Todas son correctas
- 5) El siguiente glucocorticoide tiene un elevado metabolismo de primer paso en el hígado:
- a) Fluticasona
 - b) Budesonida
 - c) Mometasona
 - d) Todas son correctas
 - e) Sólo a y b son correctas

Respuestas correctas

- 1) e
- 2) a
- 3) e
- 4) e
- 5) d