

Policlínico Universitario “Dr. Tomás Romay”

Municipio La Habana Vieja.

TITULO: “Esteroides Inhalados: en el tratamiento actual del Asma Bronquial ”

Dr. Roidel Pérez Pérez.

Profesor Instructor de Medicina Interna.

Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Diplomado en Medicina Intensiva.

Dra . Amelia Morales Gómez

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral

Dr. Mario Fajardo Pérez

Especialista de primer grado en Medicina General Integral

RESUMEN

El Asma Bronquial es una de las enfermedades que mas enfrenta el médico cubano, el mejor conocimiento de su fisiopatología ha provocado modificaciones en la estrategia terapéutica. Con el propósito de actualizar conocimientos referentes al tema de los Antiinflamatorios Esteroides y el uso de los dispositivos para la terapia inhalatoria se realizo una revisión bibliografica, sobre la evolución fisiopatologica del Asma y su repercusión en la terapéutica actual. Se resumieron los aspectos más importantes de la terapia por vía inhalatoria, dispositivos empleados para este fin, así como las drogas mas usadas. Se concluyo que son fundamentales en el tratamiento del Asma y que deben ser usados precozmente en todo asmático crónico, que los efectos adversos son mínimos usados adecuadamente y que es de importancia capital el uso correcto de los inhaladores.

Palabras claves: Esteroides Inhalados / Asma; Terapia Inhalatoria / Asma; Asma Bronquial / Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El Asma Bronquial es una enfermedad conocida desde hace más de 20 siglos, pero su definición ha sufrido cambios importantes en los últimas 2 décadas debido al mejor conocimiento que se tiene de su fisiopatología. A finales de los años 50 se planteaba que era un estrechamiento de las vías aéreas de duración breve y que no era consecuencia de una enfermedad cardiovascular, posteriormente apareció el concepto de hiperreactividad bronquial en donde se hablaba de factores externos irritativos que provocaban bronco espasmo y finalmente, a principios de los años 90 se define como enfermedad inflamatoria bronquial crónica que implica además una hiperreactividad bronquial.^{1,2} La utilización de biopsias endobronquiales permitió el descubrimiento de todo un fenómeno inflamatorio con infiltración de mastocitos, linfocitos y eosinófilos, así como depósito de gran cantidad de colágeno III, hipertrofia de la musculatura lisa bronquial así como hiperplasia de las células caliciformes y de las glándulas de la submucosa. Estas alteraciones de la histología bronquial con aumento de hasta un 70% del depósito de colágeno III por producción exagerada de los miofibroblastos, es lo que hoy se conoce como remodelado bronquial, fenómeno irreversible de catastróficas

consecuencias para el funcionamiento del aparato respiratorio del paciente.^{3,4} A partir de estos conocimientos la terapéutica antiinflamatoria comienza a ser el pilar básico del tratamiento de estos pacientes. La utilización de esteroides por vía bucal traía consigo efectos sistémicos indeseables, de ahí que comenzó a desarrollarse toda una serie de dispositivos para la inhalación de los mismos de forma crónica y con la menor repercusión sistémica posible.^{5,6} Por todo lo anterior podemos decir que estos fármacos son la piedra angular con que contamos en la actualidad para conseguir el control de estos pacientes. Este artículo es una revisión sobre el uso actual de los antiinflamatorios así como de los dispositivos utilizados para la inhalación de los mismos.

TERAPIA INHALATORIA:

El gran reto de la terapia inhalatoria es el logro de un mayor depósito pulmonar, o sea el porcentaje de medicamento inhalado que llega a las vías aéreas bajas. La utilización de esta modalidad en niños pequeños choca con el inconveniente de que el infante tiene vías aéreas pequeñas y altos flujos pulmonares asociados a un pobre volumen tidal, además estos pacientes presentan respiración nasal y altas frecuencias respiratorias lo que sumado a la pobre cooperación de algunos hace algo más difícil su utilización.^{7,8,9} Además, en un niño irritable el depósito pulmonar que se logra es casi nulo y las cámaras espaciadoras, si no están perfectamente acopladas, permiten la entrada del aire atmosférico y esto reduce la disponibilidad del fármaco, tal es así que algunos médicos aconsejan su medicación con máscaras mientras duermen. Por otra parte, muchos de ellos, a pesar de estar respirando tranquilamente, tienen respiración nasal. Este factor y el hecho de no acoplar bien la mascarilla a la cara son dos elementos importantes en los aspectos científicos de la aerosolterapia.^{10,11,12} En el adulto el principal problema es la técnica de inhalación, básicamente en la utilización de los Spray (Inhaladores con cartucho presurizado) y la pobre disponibilidad de cámaras espaciadoras que, como se conoce, aumentan el depósito pulmonar hasta un 20% de la dosis inhalada.^{13,14,15}

DISPOSITIVOS

NEBULIZADOR: Es el aparato más usado en nuestro país durante el tratamiento de la crisis aguda, muchas veces el adulto inhala el beta agonista aerosolizado con la boca constantemente abierta lo que compromete su eficacia y el medicamento escapa al ambiente. En los niños este inconveniente es mayor debido a que se necesitan de unos 10 a 15 minutos, lo que disminuye la probabilidad del cumplimiento. Se requiere además balón con oxígeno comprimido o compresores, cuya disponibilidad, tamaño y costo no están al alcance de todos. De todas maneras esta modalidad es la ideal en el tratamiento de la crisis tanto en niños como en adultos.^{16,17,18}

INHALADOR EN CARTUCHO PRESURIZADO (SPRAY): Poseen un mecanismo valvular, que activado manualmente permite administrar el principio activo en forma de partículas cuyo tamaño rige la distribución; alcanzando sólo el 10% el árbol bronquial, mientras un 90% es depositado en la cavidad oral pasando al tubo digestivo durante la deglución y posteriormente absorbido, entrando así a la circulación sanguínea. De ahí la importancia de los colutorios y gargarismos que se deben hacer después de la inhalación de los esteroides, ya sea con agua bicarbonatada o con sal, para evitar tanto la deglución y la consiguiente absorción, como la Candidiasis oral.^{19,20,21} Debido a la alta velocidad de salida del fármaco es necesaria una buena coordinación mano-boca, la cual es difícil; además el impacto de las partículas de Freón frío sobre el paladar blando puede originar detención de la inspiración (Efecto Freón frío). Para obviar estos problemas es imprescindible utilizar cámaras espaciadoras que mejoran el rendimiento de éstos y eliminan la necesidad de la coordinación, además optimizan el tamaño de las partículas que penetran las vías respiratorias, lográndose un depósito pulmonar de un 20%.^{22,23,24} Estas cámaras permiten que las partículas de mayor tamaño se evaporen o se impacten contra las paredes del espaciador, reduciendo el depósito faríngeo en 10 ó 15 veces, por lo que se reduce la dosis corporal total administrada y se disminuye la cantidad que pasa a la vía digestiva; esto reduce además el efecto Freón frío.^{25,26,27} En los niños hay que tener en cuenta el volumen de la cámara espaciadora, recordando que los flujos oscilan entre 0 a 40 lpm y que el volumen tidal es de unos 50 ml, por lo que cámaras grandes disminuyen la disponibilidad de éste al tener gran espacio muerto. En los niños pequeños es preferible utilizar cámaras de pequeño volumen e inhaladores con válvulas unidireccionales de baja resistencia.

El adulto debe espirar hasta vaciar sus pulmones, posteriormente debe comenzar la inspiración y 1 segundo después accionar el dispositivo, esta inspiración debe ser lenta pero profunda hasta llenar los pulmones. Posteriormente debe permanecer en apnea al menos 10 segundos para luego espirar como lo hace normalmente, o sea no debe realizar una espiración forzada. En caso de que sean esteroides debe realizar los cuidados anteriormente descritos para evitar que el medicamento sea absorbido o provoque Candidiasis. La boquilla debe ser enjuagada al menos una vez por semana.^{28,29}

INHALADORES DE POLVO SECO (DPI): Son dispositivos accionados por el paciente cuyo principio activo está en forma de micro partículas respirables, las cuales son aspiradas sin necesidad de ningún gas propelente. Son dispositivos pequeños, ligeros y fáciles de manejar. Presentan ventajas respecto a los Spray como son:

1. Carecen de gases contaminantes.
2. No hay necesidad de coordinar el disparo con la inspiración.
3. Nos permiten controlar el número de dosis disponibles para su uso.

A partir de los 6 años el flujo inspiratorio alcanza los 30 lpm y es posible utilizar estos dispositivos, aunque ya se diseñó una cámara en la que el fármaco en polvo se administra con un dispositivo, que logra suministrar el fármaco independientemente de la colaboración del paciente.³⁰ Estos inhaladores son diseñados de dos tipos: uno en forma de tubo, que es el TURBUHALER y otro en forma de disco que es el denominado DISKHALER. Estos aparatos tienen limitaciones como son:

1. Durante la crisis asmática grave no se logra un buen depósito pulmonar debido a la caída del flujo inspiratorio.
2. El paciente no debe espirar sobre la boquilla.
3. Por lo general no percibe la entrada del medicamento.
4. La humedad puede provocar apelmazamiento de las micro partículas.

A pesar de estos inconvenientes, esta es la forma más adecuada de administrar medicamentos en las vías aéreas.³¹

ESTEROIDES INHALADOS

BECLOMETAZONA: Es el corticosteroide que está disponible en nuestras farmacias, se trata de un inhalador con cartucho presurizado (Spray), el cual suministra 50 mcg por disparo, se vende por receta médica a precio asequible. Existe una presentación denominada BECLOFORTE cuyo disparo tiene 250 mcg, pero éste no está disponible en el país. Se debe comenzar con dosis de 200 mcg la cual puede llegar hasta 2000 mcg, aunque algunos autores recomiendan llegar hasta 2600 mcg por día en adultos y hasta 1000 mcg al día en niños. Esta dosis total se suele dar en dos subdosis diarias, las cuales son igualmente efectivas y más cómodas que las pautas de 3 a 4 veces al día. Debe inhalarse 10 minutos antes un broncodilatador betaadrenérgico para asegurar la penetración máxima y posteriormente enjuagarse la boca y la garganta por los motivos ya explicados. El uso de cámaras espaciadoras ayuda a que penetren sólo las partículas finas en las vías respiratorias y disminuye el riesgo de disfonía y Candidiasis oral. La dosis segura de esta droga está fijada por debajo de los 1600 mcg en adultos y de 800 mcg en los niños. O sea, éstas son las dosis en las cuales no se ha demostrado efectos sistémicos adversos sobre el eje Hipotálamo Hipofisario. Estos medicamentos deben usarse a la menor dosis posible y durante el menor tiempo que se pueda. Aunque es indiscutible que la terapia inhalatoria ha sido un gran paso de avance, los estudios a largo plazo aconsejan finalmente dejar las dosis más bajas, o al menos por debajo de estas cifras. Existen investigaciones que demuestran disminución de la densidad mineral ósea 5 años después de la terapia esteroidea inhalatoria con dosis acumulativa de 876 mg.³²

BUDESONIDE: Es utilizada en Pediatría también en el tratamiento del Crup. La dosis segura son las inferiores a 1600 mcg al día. Este producto tiene tanta potencia antiinflamatoria como la Beclometazona, es inferior a la Fluticasona, pero a la vez es superior a la Triamcinolona y al Flunisolide. Si ésta es administrada con un TURBUHALER su potencia es equivalente a la Fluticasona en Spray, además tiene menos actividad sistémica que la Fluticasona administrada con DISKHALER. Este producto también se administra dos veces al día.³³ **FLUTICASONA:** Es el esteroide inhalado más potente que existe, está disponible en SPRAY (Inhalador con cartucho presurizado o ICP) y en DISKHALER con el cual se logra mayor depósito pulmonar

(20%). Las dosis inferiores a 750 mcg son seguras. Existe un SPRAY (ICP) para uso nasal que es usado en la terapia de la Rinitis Alérgica. Existen ICP con disparos de 50 mcg y de 250 mcg y para niños de 25 mcg. Tiene una actividad sistémica importante, de ahí que debemos extremar las medidas de lavado orofaríngeo. Este esteroide es de última generación y no está disponible en nuestro mercado farmacéutico.^{34,35}

CONCLUSIONES:

1. El Asma es una enfermedad inflamatoria bronquial cuyo tratamiento precoz es importante para evitar el remodelado bronquial.
2. Los antiinflamatorios inhalados son el pilar fundamental para el tratamiento del Asma Crónica o Persistente.
3. Existe una variedad de esteroides a utilizar por vía inhalatoria con excelentes resultados y con dosis segura para el paciente.
4. Los efectos adversos son mínimos y prevenibles si se usan adecuadamente.
5. Es indispensable que los pacientes conozcan la técnica adecuada de la terapia inhalatoria para que los resultados sean los mejores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Skoner DP. Growth effects of asthma and asthma therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2002 Jan;8(1):45-9.
2. Wong CA, Subakumar G, Casey PM. Effects of asthma therapies on bone mineral density. *Curr Opin Pulm Med* 2002 Jan;8(1):39-44.
3. Becker AB, Chan-Yeung M. Primary prevention of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2002 Jan;8(1):16-24.
4. Rohatagi S, Rhodes GR, Chaikin P. Absolute oral versus inhaled bioavailability: significance for inhaled drugs with special reference to inhaled glucocorticoids. *J Clin Pharmacol* 1991 Jul;39(7):661-3.
5. Saito JK, Davis JW, Wasnich RD, Ross PD. Users of low-dose glucocorticoids have increased bone loss rates: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1995 Aug;57(2):115-9.
6. Allen DB. Inhaled corticosteroid Therapy for asthma in preschool children: growth issues. *Pediatrics* 2002 Feb; 109(2 Suppl):373-80.
7. Lemanske RF Jr. Inflammation in childhood asthma and other wheezing disorders. *Pediatrics* 2002 Feb;109(2 Suppl):368-72.
8. Rohatagi S, Rhodes GR, Chaikin P. Absolute oral versus inhaled bioavailability: significance for inhaled drugs with special reference to inhaled glucocorticoids. *J Clin Pharmacol* 1999 Jul; 39(7):661-3
9. Saito JK, Davis JW, Wasnich RD, Ross PD. Users of low-dose glucocorticoids have increased bone loss rates: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1995 Aug; 57(2):115-9.
10. Lemanske RF Jr. Inflammation in childhood asthma and other wheezing disorders. *Pediatrics* 2002 Feb;109(2 Suppl):368-72.
11. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001 Sep 27;345(13):941-7.
12. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998 Jun;27(2):465-83.
13. Simons FE. Benefits and risks of inhaled glucocorticoids in children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998 Nov; 102(5):S77-84.
14. Garcia Garcia M. Terapia inhalada en el niño. *Rev Pat Resp. Ene* 2000 Vol 3 p. 35-36.
15. Toiderac Lamarque R., Rojas Aldana N. Tratamiento antiinflamatorio profiláctico como factor protector en asmáticos. *Rev Cubana Med* 1999;38(2):111-6.
16. Garcia Garcia M. Particularidades del tratamiento del asma infantil. *Rev Pat Resp Vol* 04 p. 27-28.
17. Aaronson D, Kaiser H, Dockhorn R, Findlay S, Koerenblat P, Thorsson L, et al. Efectos de la budesonida administrada por medio de un Turbuhaler sobre el eje hipotalámico pituitario suprarrenal en sujetos asmáticos: un estudio de dosis-respuesta. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(3):312-9.

18. Barnes PJ. Cuestiones actuales del establecimiento de los corticosteroides inhalados como los agentes antiinflamatorios de elección en el tratamiento del asma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 pt.2):S427-33.
19. Barnes PJ. Eficacia de los corticosteroides inhalados en el tratamiento del asma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (4 pt1):531-8.
20. Boushey HA. Efectos de los corticosteroideos inhalados sobre las consecuencias del asma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 pt2):S5-S16.
21. Busse W, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, et al. La budesonida administrada por medio de un Turbuhaler es efectiva de una forma dependiente de la dosis cuando se utiliza en el tratamiento de pacientes adultos con asma crónica. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4pt1):457-63.
22. Buss WW. La inflamacion en los casos de asma: la piedra angular de la enfermedad y el objetivo de la terapia. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:S17-S22.
23. Cimas JE, Gonzalez Vazquez de Prada I, Castillo Arevalo F. del. Validación de listas de comprobación de la técnica de inhalación para cartucho presurizado y Turbuhaler. *Arch Bronconeumol* 1998;35(1):15-9.
24. Hastie AT, Kraft WK, Nyce KB, Zangrilli JG, Musani Ai, Fish JE, Peters SP. Asthmatic epithelial cell proliferation and stimulation of collagne production: human asthmatic epithelial cells stimulate collagen type III production by human lung myofibroblasts after segmental allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jan 15;165(2):266-72.
25. Salome CM, Reddel HK, Ware SI, Roberts AM, Jenkins CR, Marks GB, Woolcock AJ. Effect of budesonide on the perception of induced airway narrowing in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jan 1;165(1):15-21.
26. Lonnkvist K, Hellman C, Lundahl J, Hallden G, Hedlin G. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma: impact of budesonide treatment and withdrawal. *J Allergy Clin Immunol* 2001 May;107(5):812-7.
27. Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-tem asthma control. On behalf of the Italian Study Group. *Ches* 2000 Feb;117(2):440-6.
28. McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Richketts IW, et al. Efecto del asma y de su tratamiento sobre el crecimiento: seguimiento de 4 años a una cohorte de niños atendidos en consultorios generales de Tayside, Escocia. *Br Med J* 1998;316(7132):668-72.
29. Toogood JG. Efectos secundarios de los corticosteroides inhalados. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(5):705-13.
30. Wang WQ, Man MS, Tak KW, Lam KSL. Tratamiento antireabsorbedor en pacientes asmaticos que reciben esteroides inahlados en altas dosis: estudio perspectivo de 18 meses. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 pt1):445-50.
31. Jonasson G, Carlsen KH, Sodal A, Jonasson C, Mowinckel P. Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. *Eur Respir J* 1999 Jul;14(1):150-4.
32. John M, Fietze I, Borges AC, Oltmanns U, Schmidt B, Witt C. Queantification of the effect of inhaled budesonide on airway inflammation in intermittent asthma by bronchitis index. *J Asthma* 2001 Oct;38(7):593-9.
33. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled Fluticasone on markers of airway inflammation in patients with mild asthma *Thorax* 1999 Feb;54(92):108-14.
34. Koh YY, Sun YH, Lim HS, Kim CK, Hong SJ. Effect of inhaled budesonide on bronchial hyperresponsiveness in adolescents with clinical remission of asthma. *Ches* 2001 Oct;120(4):1140-6.
35. Tukiainen H, Taivainen A, Majander R, Poussa T, Svahn T, Puolijoki H, Terho EO. Comparison of high and low dose of the inhaled steroid, Fluticasone, as an initial treatment in newly detected asthma. *Respir Med* 2000 Jul;94(7):678-83.