

Insuficiencia suprarrenal secundaria a dosis altas de fluticasona inhalada

E. García García, J.P. López Siguero, J. Pérez Frías, E. Pérez Ruiz y A. Martínez Valverde

Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 476-478)

INTRODUCCIÓN

Los corticoides inhalados tienen una indicación bien establecida en la prevención y el tratamiento de la hiperreactividad bronquial, pero los estudios sobre sus efectos en niños, sobre todo menores de 6 años, son escasos. El gran aumento del uso prolongado de estos medicamentos conlleva la posibilidad de efectos sistémicos, de los cuales la supresión del eje suprarrenal es uno de los más importantes.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Presentamos el caso de un lactante varón de 18 meses con antecedente de hiperreactividad bronquial en tratamiento continuo con fluticasona desde los 9 meses de edad, mediante inhalador dosificador presurizado a través de cámara espaciadora a dosis de 1.000 µg/día. En tres ocasiones, la última un mes antes del ingreso, había realizado tratamiento oral con prednisona comenzando con 1 mg/kg/día y reduciendo paulatinamente la dosis hasta completar 10 días de tratamiento. Acudió a urgencias por cuadro de vómitos alimentarios y biliosos, deposiciones líquidas, decaimiento, obnubilación y signos de deshidratación leve. La analítica urgente demostró iones y equilibrio ácido-base normales y glucemia de 36 mg/dl. Se trató con hidratación parenteral y fue dado de alta en 36 h. Posteriormente, se recibieron valores plasmáticos de ACTH de 6 pg/ml (rango normal: 5-60) y de cortisol de 37 ng/ml (rango normal: 130-260). Dos meses después reingresó por vómitos repetidos y decaimiento en el curso de una infección de vías respiratorias altas, requiriendo corticoides parenterales. Se ha mantenido el tratamiento con fluticasona inhalada, reduciendo la dosis a 500 µg/día, y se ha indicado hidrocortisona sistémica en períodos de estrés.

DISCUSIÓN

La bioactividad sistémica de los corticoides inhalados se debe a su absorción gastrointestinal (hasta el 90% de la dosis puede deglutirse) y a través de la vasculatura pulmonar, evitando el primer paso hepático. La primera se reduciría con nuevos esteroides con menos biodisponibilidad oral, como budesonida y fluticasona, en los que la degradación hepática como primer paso se estima en el 89 y 99%, respectivamente, y con sistemas de administración como las cámaras espaciadoras, que disminuyen el depósito de medicamento en la boca¹.

Se dispone de una amplia experiencia con budesonida como corticoide inhalado. A dosis habituales (200-800 µg/día), su administración crónica en niños de 7 a 15 años no produce supresión suprarrenal²⁻⁵. Sí se ha descrito con dosis superiores a 600 µg/m²/día, en un estudio con niños de 5 a 12 años y 6 semanas de tratamiento⁶.

Por otra parte, el propionato de fluticasona es un corticoide inhalado de tercera generación comercializado posteriormente con un mejor índice terapéutico, aunque en niños hay pocos ensayos clínicos que lo evalúen. A dosis entre 100 y 200 µg/día mejora la función pulmonar, reduce los síntomas y el uso de betaadrenérgicos en niños mayores de 4 años con asma persistente^{7,8}. En un metaanálisis de todos los ensayos que comparan budesonida y fluticasona en adultos en relación de dosis 2:1 se observó que el valor medio del pico de flujo espiratorio matutino era significativamente mayor con fluticasona que con dosis doble de budesonida⁹. En niños, los estudios corroboran que la administración de fluticasona mediante inhalador dosificador presurizado es el doble de potente que el resto de corticoides administrados por este sistema¹⁰.

Correspondencia: Dr. E. García García. Manuel Altolaquirre, 29, 3.º 12. 29720 Cala del Moral. Málaga.

Recibido en septiembre de 1999.

Aceptado para su publicación en febrero de 2000.

En cuanto a los efectos sistémicos de la fluticasona inhalada hay diversas opiniones: que no tiene ninguno en absoluto, que tiene los mismos que los corticoides tradicionales y que tiene 2-4 veces más que éstos. El parámetro clínico más relevante, el cociente efecto clínico/efecto sistémico no ha sido cuidadosamente estudiado ni comparado con el de otros corticoides¹¹. No hay evidencia de supresión suprarrenal con dosis de fluticasona a 200 µg/día, en dos dosis según varios estudios, en niños mayores de 4 años y períodos de tratamiento entre un mes y un año^{5,7,8,12-14}, ni con dosis entre 200 y 400 µg^{3,15}. Con estas mismas dosis tampoco hubo efectos óseos secundarios ni sobre el crecimiento¹⁶, si bien se requieren estudios que valoren estos efectos a más largo plazo. Existe una comunicación que refiere dos casos de supresión con dosis relativamente bajas: una niña de 8 años que recibía 250 µg/día y una mujer de 32 años con 500 µg/día¹⁷. Por el contrario, se ha demostrado una notable supresión adrenal y un retardo del crecimiento, con dosis más altas de fluticasona inhalada en niños mayores (desde 1.000 µg/día)¹⁸. En un ensayo clínico con recién nacidos prematuros de muy bajo peso, a dosis de 1.000 µg/día repartida en dos tomas durante 14 días, el test de CRH reveló valores de ACTH y cortisol significativamente reducidos¹⁹.

Al comparar la supresión suprarrenal con la de otros esteroides hay disparidad de resultados. En un estudio de 10 niños asmáticos de 8 a 14 años de similar gravedad tratados con propionato de fluticasona y budesonida inhalados, a dosis menores de 400 µg/día a través de cámara espaciadora, al administrar dosis únicas nocturnas mayores o iguales a 800 µg, la fluticasona causaba supresión significativa, mientras que la budesonida no². Las limitaciones de este estudio son que utiliza dosis únicas, siendo muy difícil extrapolar este efecto al uso prolongado, y que cuenta con un escaso número de pacientes ya que, de lo contrario, sería significativa también la supresión con budesonida²⁰. Otro autor, por el contrario, con dosis entre 200 y 450 µg/día durante 6 semanas propugna que la fluticasona tiene un efecto supresor menos frecuente que la beclometasona utilizada en dosis equivalentes⁶.

Estas diferencias pueden ser explicadas por las propiedades farmacológicas de la fluticasona, que tiene una vida media plasmática más larga (en adultos 14,4 h, comparada con 2,3 h para la budesonida, y 1,5 en niños) por ser más lipófila²¹, una mayor potencia y una residencia en el receptor corticoideo, que se traduce en una mayor capacidad de inhibir la proliferación de células T y acortar la supervivencia del eosinófilo²².

Nuestro paciente presenta un cuadro de insuficiencia suprarrenal secundaria al tratamiento crónico con altas dosis de fluticasona inhalada, manifestada en los períodos de estrés por cuadro clínico compatible, valores basales de cortisolemia claramente disminuidos y respues-

ta inmediata a la terapia sustitutiva. La contribución a la patogenia de este cuadro de los corticoides sistémicos administrados no puede descartarse, si bien debió de ser poco significativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes N. Relative safety and efficacy of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S460-S464.
2. Clarck DJ, Clarck RA, Lipworth BJ. Adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate given by large volume spacer to asthmatic children. *Thorax* 1996; 51: 941-943.
3. Lipworth BJ, Clarck DJ, McFarlane LA. Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children. *Thorax* 1997; 52: 686-689.
4. Wolthers OD, Pedersen S. Measures of systemic activity of inhaled glucocorticoid in children: a comparison of urine cortisol excretion and knemometry. *Respir Med* 1995; 89: 347-349.
5. Hoffmann-Streb A, L'Allemand D, Niggemann B, Buttner P, Wahn U. Adrenal cortex function in children with bronchial asthma in fluticasone therapy. *Monats Kinderh* 1993; 141: 508-512.
6. Yiallourou PK, Milner AD, Conway E, Honour JW. Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. *Arch Dis Child* 1997; 76: 405-410.
7. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, Thomas MR, Hendricks VL, Hamedani AG et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 32-38.
8. MacKenzie CA, Weinberg EG, Tabachnik E, Taylor M, Haven J, Crescenzi K. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 856-860.
9. Barnes NC, Hallett C, Harris TAJ. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclometasone dipropionate at half the microgramme dose or less. *Respir Med* 1998; 92: 95-104.
10. Hoekx JC, Hedlin G, Pedersen W, Sorva R, Hollingworth K, Efthimiou J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 mcg/day. *Eur Respir J* 1996; 9: 2263-2272.
11. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler (clinical aspects of allergic disease). *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 773-780.
12. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 microg/day with inhaled beclometasone dipropionate 400 microg/day in mild and moderate asthma. *Arch Dis Child* 1993; 69: 206-211.
13. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. *J Pediatr* 1998; 132: 472-477.
14. Holliday SM, Faulds D, Sorkin EM. Inhaled fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma. *Drugs* 1994; 47: 318-331.

15. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999; 134: 422-427.
16. Agertoft L, Pedersen S. Bone, growth and collagen markers in children treated with fluticasone propionate and budesonide [resumen]. *Eur Respir J* 1996; 9 (Supl 23): 295.
17. Zimmerman B, Gold M, Wherrett D, Hanna AK. Adrenal suppression in two patients with asthma treated with low doses of the inhaled steroid fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 425-426.
18. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1966; 348: 27-29.
19. Ng PC, Fok TF, Wong GW, Lam CW, Lee CH, Wong MY et al. Pituitary adrenal suppression in preterm, very low birth weight infants after inhaled fluticasone propionate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2390-2393.
20. Storms WW. Risk-benefit assessment of fluticasone propionate in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *J Asthma* 1998; 35: 313-336.
21. Thorsson L, Dahlstrom K, Edsbacker S, Kallen A, Paulson J, Wiren JE. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 155-161.
22. Hogger P, Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor. *Steroids* 1994; 59: 597-602.