

Review

Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children

Chirag R. Kapadia, MD; Todd D. Nebesio, MD; Susan E. Myers, MD; Steven Willi, MD; Bradley S. Miller, MD, PhD; David B. Allen, MD; Elka Jacobson-Dickman, MD; for the Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society

JAMA Pediatrics February 2016 Volume 170, Number 2



Chevorn Suzette Adams

R3 Pediatra HGUA, 12 mayo, 2016.

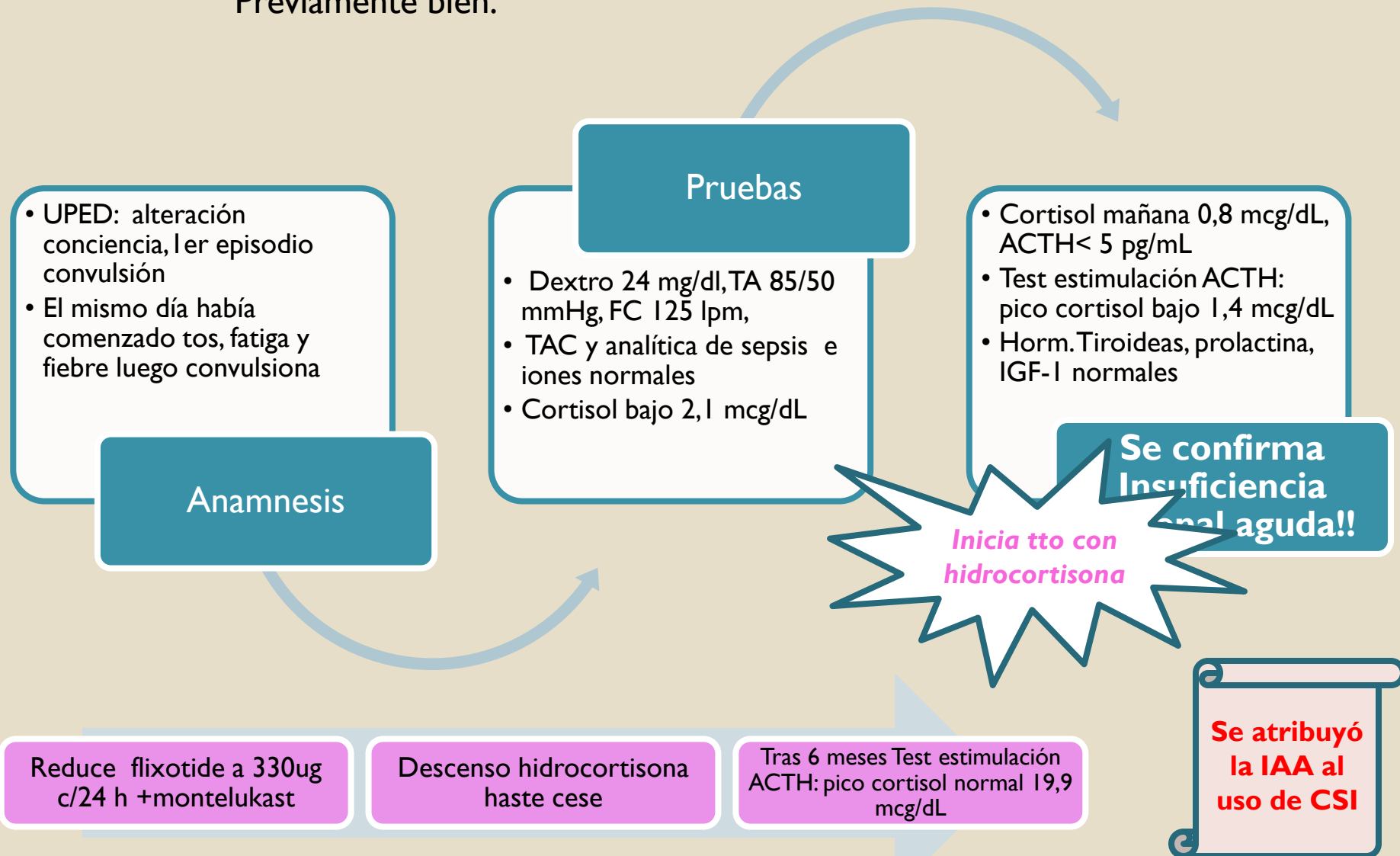
Tutores: Dr L. Moral, Dra. T. Toral, Dra L. Ruiz

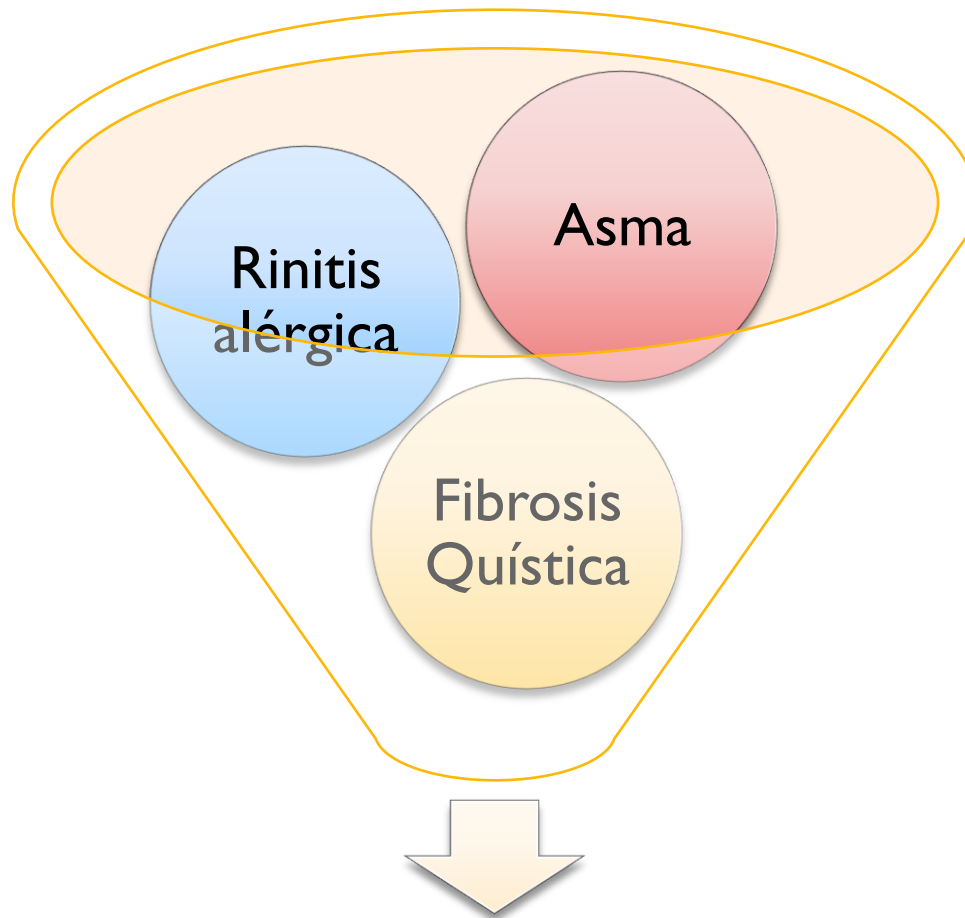


7 años

AP: Asma alérgica. Tto: fluticasona 220 mcg c/12 h, salmeterol, salbutamol, cetirizina.

4 meses antes prednisona oral durante 5 días. Crecimiento normal. Previamente bien.





Primera línea de tratamiento *(sobre todo en Asma)*:

Corticosteroides inhalados (CSI)



Objetivo

- Revisar los efectos endocrinos de los corticosteroides inhalados en niños y las propiedades de las varias formulaciones con relación a estos resultados adversos

Efectos adversos de CSI

Son iguales que para los corticoides sistémicos aunque con menor frecuencia y severidad

- Retraso del crecimiento
- Deficiencia en la mineralización ósea
- Aumento glucemia (DM)
- Síndrome de Cushing
- Obesidad
- Supresión del eje hipotalamo-hipofisario-adrenal (HHA)

¿A qué se debe?

- Con los **avances en dispositivos y farmacocinética**, la difusión pulmonar y biodisponibilidad de los CSI han mejorado, y surge un perfil de efecto adverso similar a corticosteroides orales , *aunque más leve y con menos frecuencia.*



Tabla I.- Comparación de las propiedades farmacológicas de los CI

Variable	BDP / BMP	BUD	FP	FM	CI/ DES/CI
Biodisp. Oral	<1% /26%	11%	<1%	<1%	<1% / <1%
Dep. Pulmón	51%	28%	16%	14%	52%
Presentación	Solución	Suspensión	Suspensión	Polvo	Solución
Afinidad [®]	53 /1345	935	1800	1235	12 /1200
Esterificación	No	Si	No	No	Si
Lipofilidad	Mod / Alta	Baja	Alta	-----	Alta+
Unión a Prot	87%	88%	90%	99%	99%
T1/2 Horas	0,5 / 2,7	1,5 -2,8	3 - 7,8	4,5	0,36 /3,4
CL (L /Hr)	150/120	84	69	53,5	152 / 228

Dispositivos que permiten mayor difusión pulmonar se deben usar a dosis menores

Compuestos con rápido metabolismo de primer paso tienen menos efectos sistémicos

Mayor absorción de CSI en pulmón “fuera de crisis”, por lo que se recomienda pauta descendente una vez alcanzado adecuado control de la enfermedad

Dosis diaria estimada por edad de corticoides inhalados

Droga	Dosis Diaria Baja (μg)		Dosis Diaria Media (μg)		Dosis Diaria Alta (μg)	
	> 5 y	Edad \leq 5 y	> 5 y	Edad \leq 5 y	> 5 y	Edad \leq 5 y
Beclometasona	200-500	100-200	>500-1000	>200-400	>1000	>400
Budesonida	200-600	100-200	600-1000	>200-400	>1000	>400
Budesonida en Suspensión para nebulizar		250-500		>500-1000		>1000
Ciclesonida	80 – 160	80-160	>160-320	>160-320	>320-1280	>320
Flunisolida	500-1000	500-750	>1000-2000	>750-1250	>2000	>1250
Fluticasona	100-250	100-200	>250-500	>200-500	>500	>500
Furoato de Mometasona	200-400	100-200	> 400-800	>200-400	>800-1200	>400
Acetonida de Triamcinolona	400-1000	400-800	>1000-2000	>800-1200	>2000	>1200

Efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)

- Raro
- Efecto adverso mas grave
- Mas frecuente en niños que reciben dosis altas de CSI aunque ***puede ocurrir cuando se tome dosis estándar***
- La corteza adrenal tiene una recuperación mas lenta que el hipófisis: aunque el cortisol basal puede ser normal en niños que tomen CSI no asegura un incremento suficiente de cortisol en situaciones de estrés /enfermedad aguda
- Incumplimiento de tratamiento tiene efecto protector: supresión incompleta y recuperación parcial del eje

Efecto sobre el crecimiento lineal

- Efecto leve: los beneficios respiratorios sobrepasan el poco riesgo sobre el crecimiento
- Mas riesgo con el uso concomitante de otra medicación que potencialmente afecta el crecimiento
- Mecanismo: supresión de GH, disminución [IGF-I], supresión de síntesis de colágeno en placas de crecimiento

- Estudios realizados:

- 1) No hay diferencia significativa en talla final alcanzada entre niños asmáticos y no asmáticos
- 2) Algunos demuestran una diferencia de 1 cm

Efecto sobre densidad ósea

- Efecto desdeñable
- Mecanismo: corticoides interfieren con la absorción intestinal y reabsorción tubular de Ca
- Mas frecuente en hueso trabecular ej. columna
- Mas frecuente con dosis altas.
Otros FDR: uso de corticoides orales, malnutrición y enfermedad crónica
- Asegurando niveles adecuados de Vit D y Ca puede anular estos efectos:

Vit D suplemento 500-800 IU/día, Ca 1000-1300 mg/día

Efecto sobre metabolismo de glucosa

- Son dosis-dependientes ej. dosis diarias fluticasona > 1000mcg
- Mas relevantes en niños diabéticos o con alto riesgo de padecerlo, prácticamente no ocurre en pacientes no diabéticos
- Pacientes pueden requerir cambios en su régimen de tratamiento

- Pacientes de alto riesgo (obesidad, etnicidad, AF) deben ser monitorizados tras el inicio del tto o tras incremento de dosis
- Estudios: pequeño aunque estadísticamente significativo incremento en niveles de HbA1C en niños que toman CSI

Adverse Effect	Patients at Highest Risk	Signs and Symptoms	Testing and Action	Test Result Interpretation
Growth suppression	All patients taking ICSs and additional growth-impairing medications	Decrease of >2 SDs in height or retarded growth velocity below age and pubertal norms (persisting after 1 year of therapy)	Refer to a specialist	Not applicable
Adrenal insufficiency	Symptomatic patients And asymptomatic patients with risk factors: high daily dose, taking an ICS and another corticosteroid, or low BMI	Cushingoid features, anorexia, weight loss, fatigue, growth failure, or hypoglycemia; typical symptoms of chronic adrenal insufficiency may not occur; hence, also test all high-risk asymptomatic patients	Symptomatic: if morning cortisol level ^a <3 µg/dL, adrenal insufficiency is likely; if morning cortisol level ≥3 µg/dL, 1-µg ACTH stimulation test Asymptomatic but at high risk: if morning cortisol level <3 µg/dL, 1-µg ACTH stimulation test; if morning cortisol level 3-10 µg/dL, refer to a specialist	A stimulated cortisol value <18 µg/dL is abnormal
Hyperglycemia or diabetes mellitus (types 1 and 2)	Patients with risk factors or signs of insulin resistance taking high daily dose	Polyuria, polydipsia	Annual hemoglobin A _{1c} levels and fasting glucose	Refer to a specialist if hemoglobin A _{1c} ≥6.0% or fasting glucose >100 mg/dL
Worsening blood glucose level control in diabetes mellitus (types 1 and 2)	Patients with diabetes mellitus after ICS treatment is initiated or if dose is increase	Worsening blood glucose control	Adjust diabetes medications	Not applicable
Decrease in bone mineral density	Chronic disease, malnutrition, or taking long-term medications that reduce bone mineral density	Generally asymptomatic	No routine testing unless at high risk; if not at high risk, 400- to 800-IU vitamin D supplementation and ensure adequate calcium intake	Higher-dose vitamin D supplementation for levels <30 ng/mL



Conclusiones

- CSI son generalmente seguros pero efectos adversos pueden ocurrir
- Los CSI tienen mejor perfil de seguridad a largo plazo en comparación con corticoides orales, aunque persiste la incertidumbre sobre posibles complicaciones sistémicas



- Supresión del eje HHA es una complicación potencialmente grave. Se debe evaluar la función adrenal en pacientes sintomáticos, aquellos con retraso del crecimiento y pacientes asintomáticos de alto riesgo
- Los datos sobre crecimiento lineal y mineralización ósea son tranquilizadores
- Puede observarse deterioro del control glucémico en pacientes diabéticos y suele requerir ajustes al tratamiento al iniciar o tras aumentar dosis de CSI