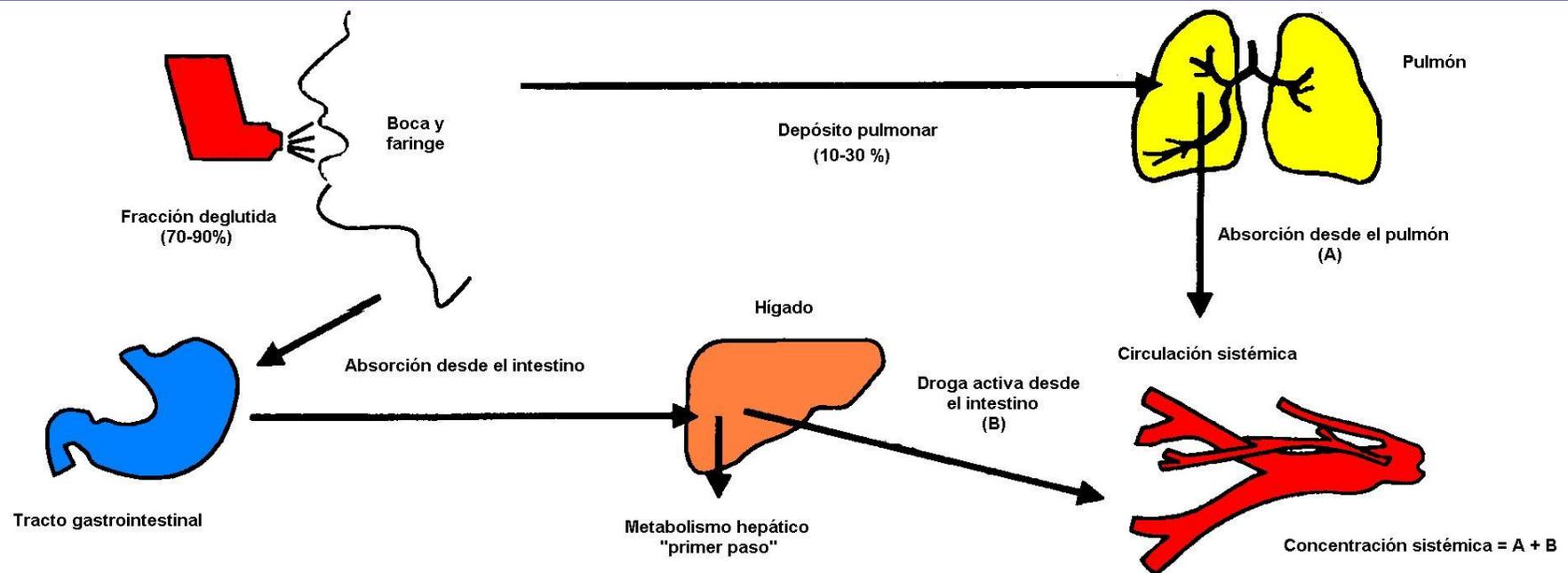


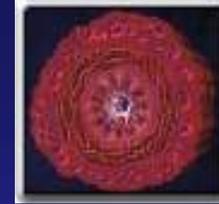
SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS EN CORTICOIDES INHALADOS



Dr. Fernando Rentería
Servicio de Neumonología
Hospital Sor María Ludovica
La Plata

Distribución del corticoide inhalado



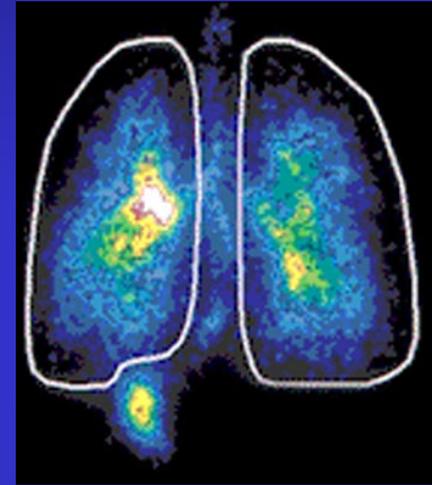
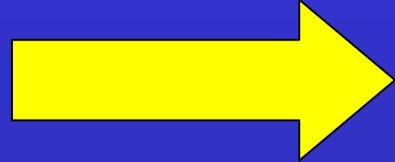


Severidad

**Dispositivo
de administración**



Edad



Aerocámara



**Dosificación
(dosis, frecuencia)**



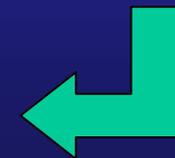
EFFECTOS SISTEMICOS

Propiedades farmacocinéticas

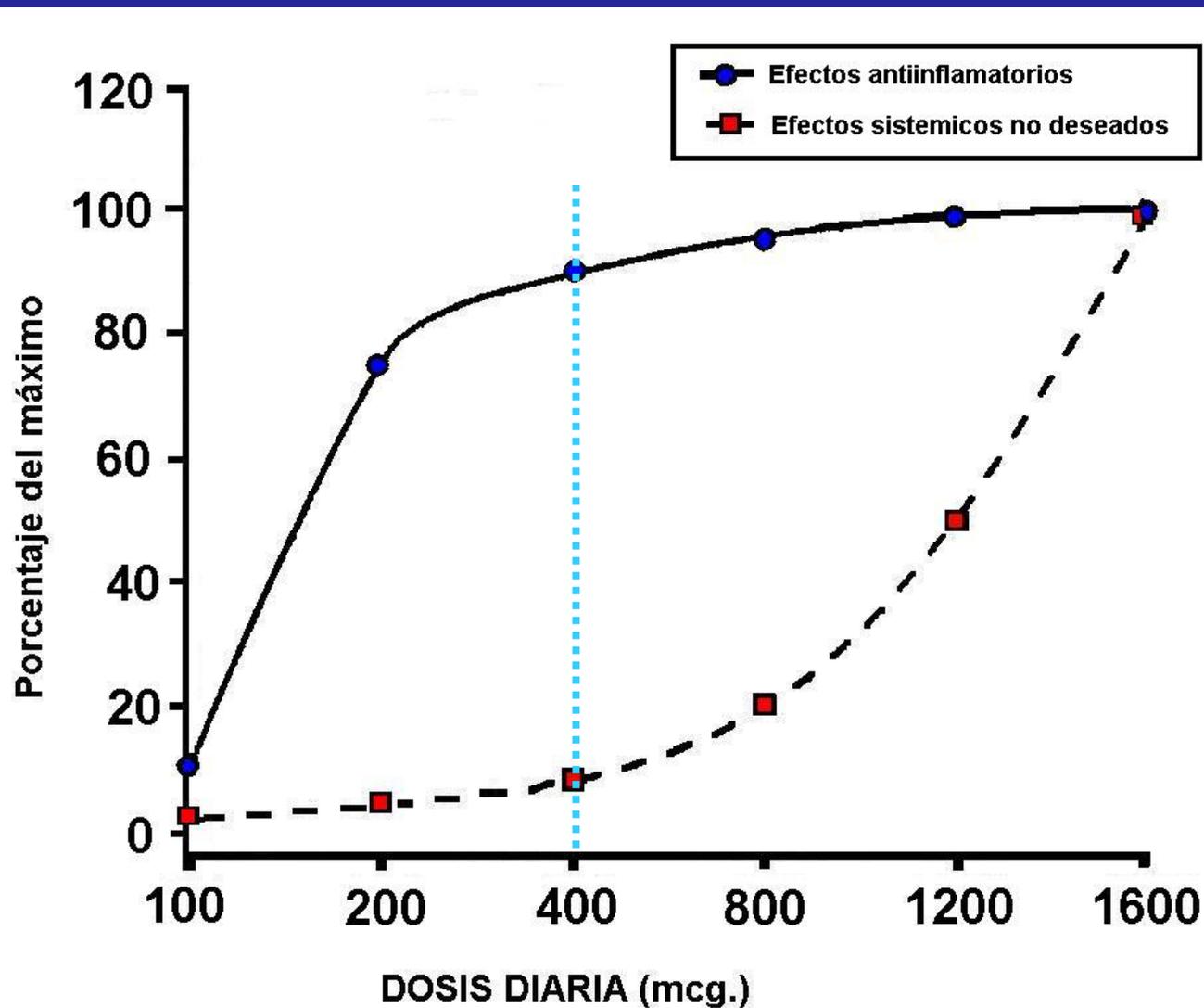
	Biodisponibilidad oral %	Afinidad al tejido pulmonar
<i>Beclometasona</i>	41	alta
<i>Budesonide</i>	11	media/baja
<i>Fluticasona</i>	< 1	alta
<i>Mometasona</i>	< 1	alta
<i>Ciclesonide</i>	< 1	alta

Alta inactivación metabólica y alta afinidad al tejido pulmonar

Disminuyen biodisponibilidad sistémica



Efectos anti inflamatorios y efectos sistémicos



EFECTOS ADVERSOS

Crecimiento

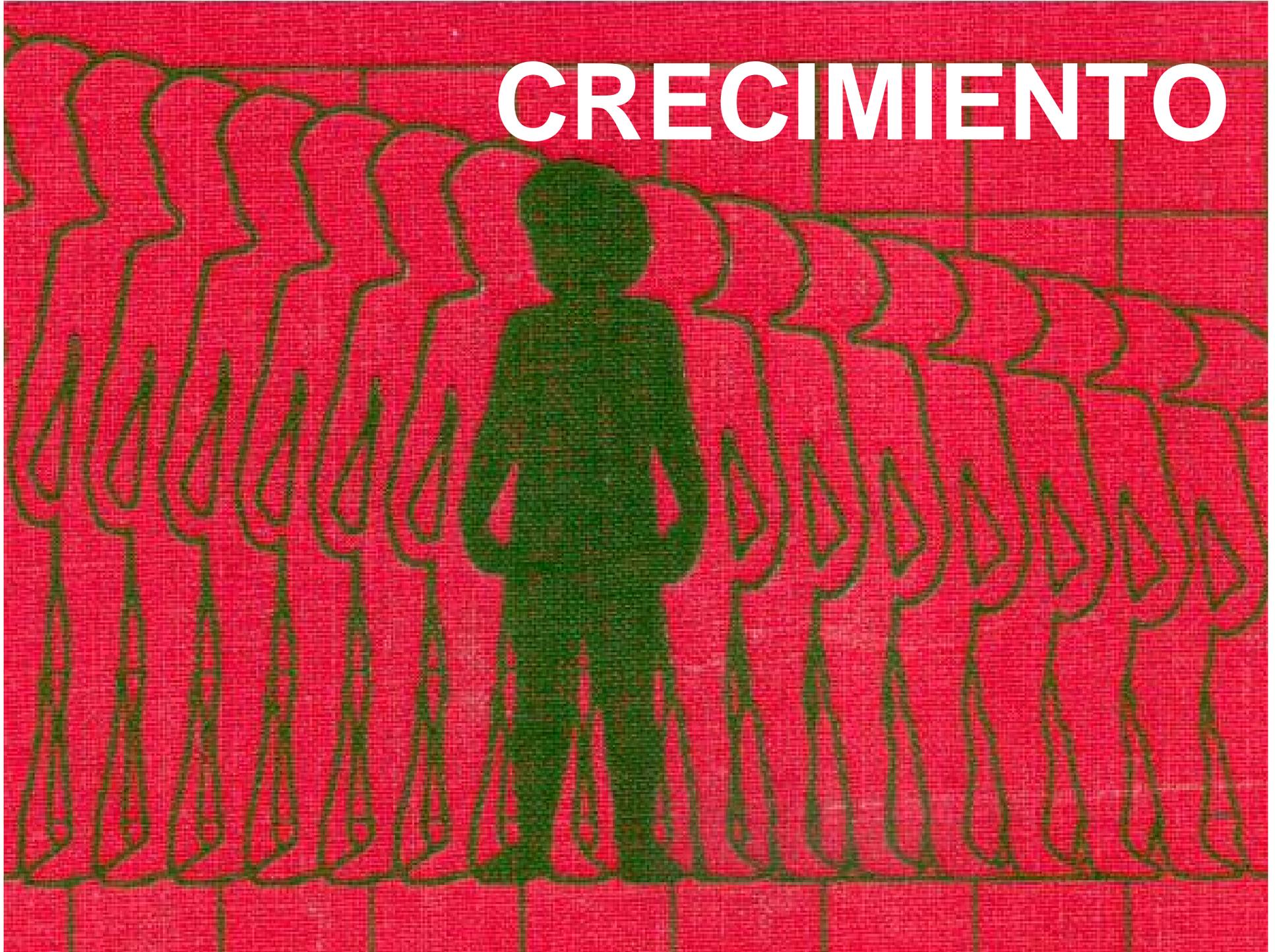
Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

Metabolismo óseo

Cataratas

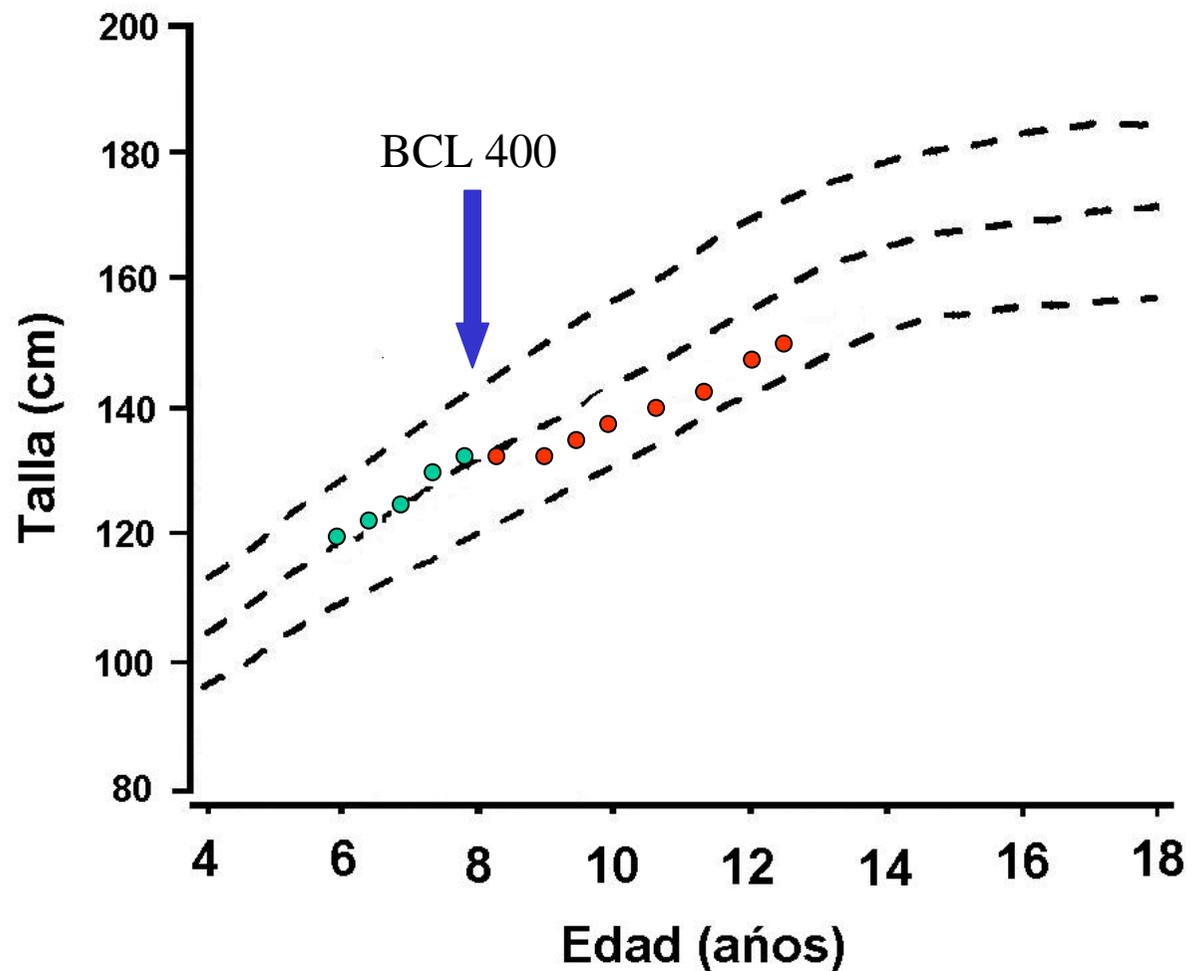
Candidiasis

CRECIMIENTO

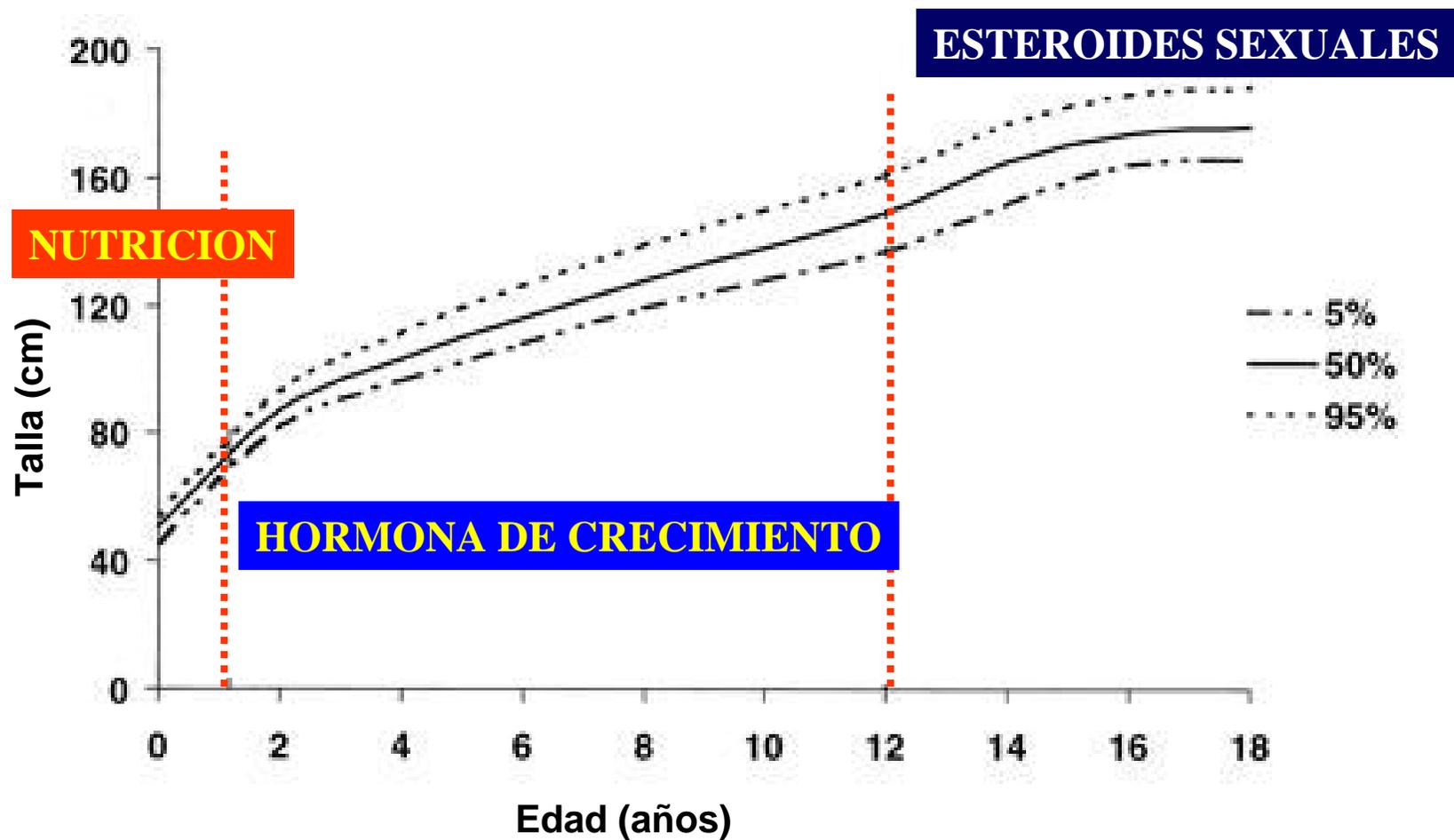


CASO

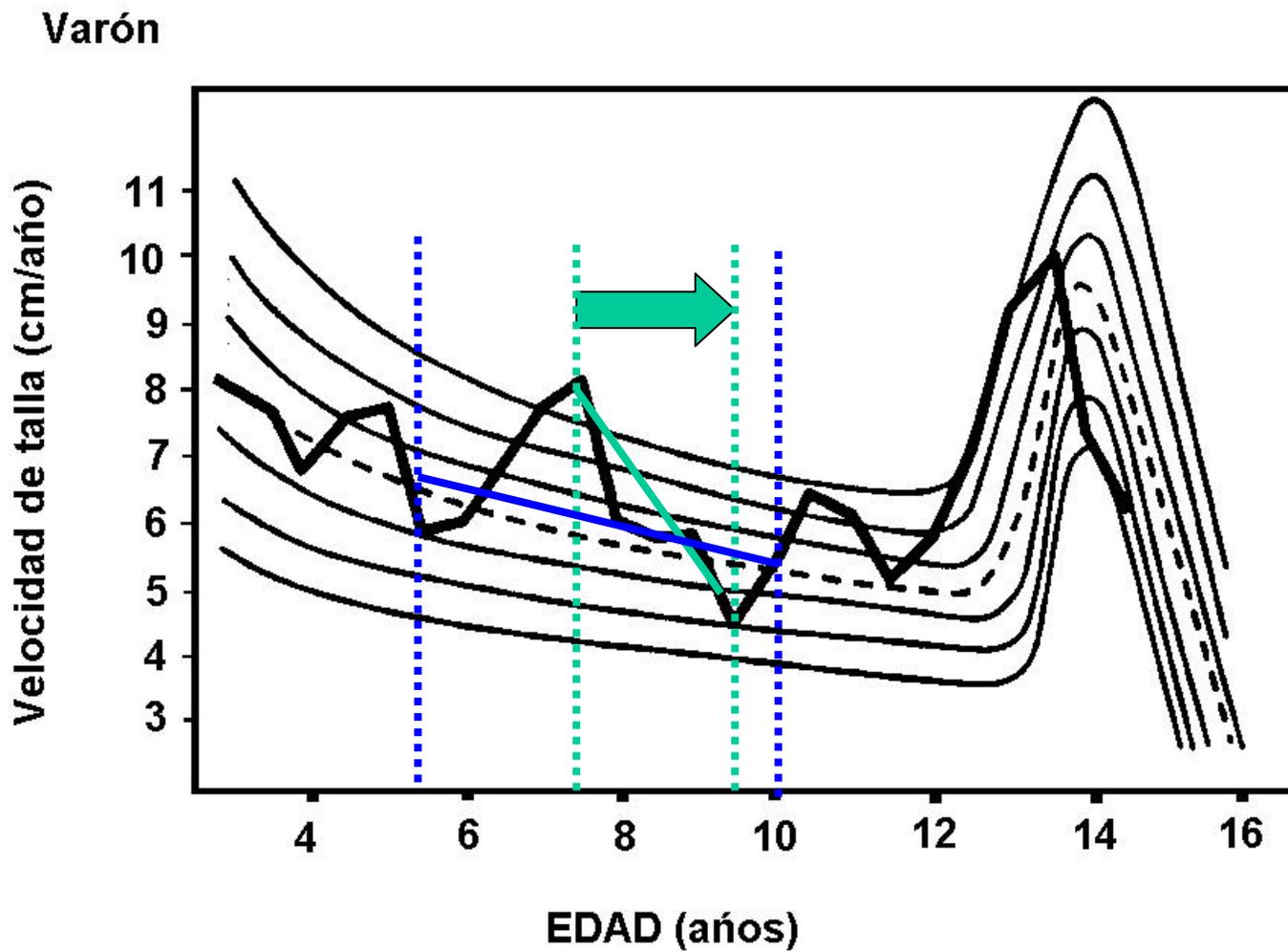
- Niña, 13 años
- Asma moderada-severa.
- BCL 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ (IPS) desde 8 años. Reducción del crecimiento
- Preocupación materna por prospecto medicamento (“*pasó a ser de las primeras de la fila*”)



Fases del crecimiento normal



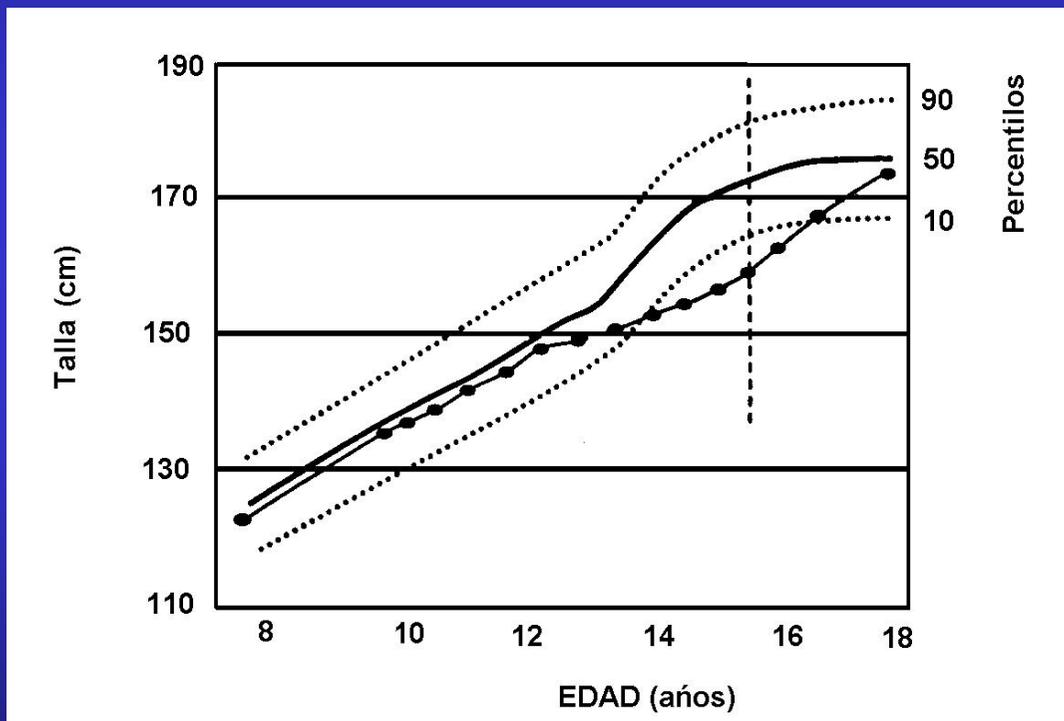
Fluctuaciones del crecimiento normal



ASMA



Crecimiento



- Reducción en el crecimiento prepuberal
- Retraso en comienzo pubertad
- Pubertad (empuje) ocurre a edad más tardía

Estudios sobre crecimiento en asma

Corto plazo
(sem. ó meses)

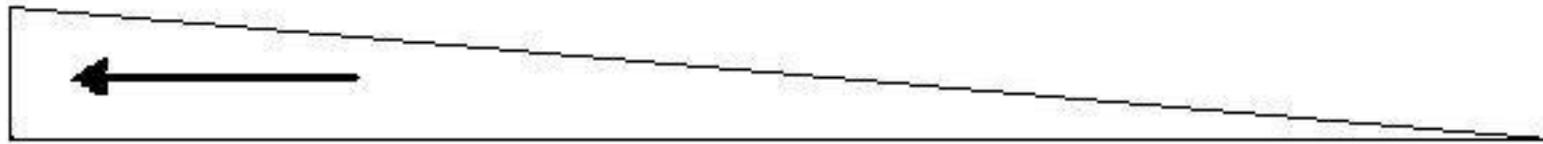
Knemometría (talón-rodilla)
Tasa de crecimiento de talón-rodilla

Mediano plazo
(años sin talla adulta)

Tasa de crecimiento en talla.
En relación a estándares (centilos o puntaje z)

Largo plazo
(talla adulta)

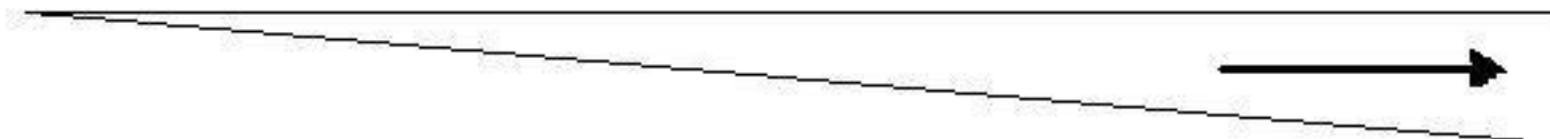
Talla adulta final.
Talla medida en relación a la talla adulta esperada

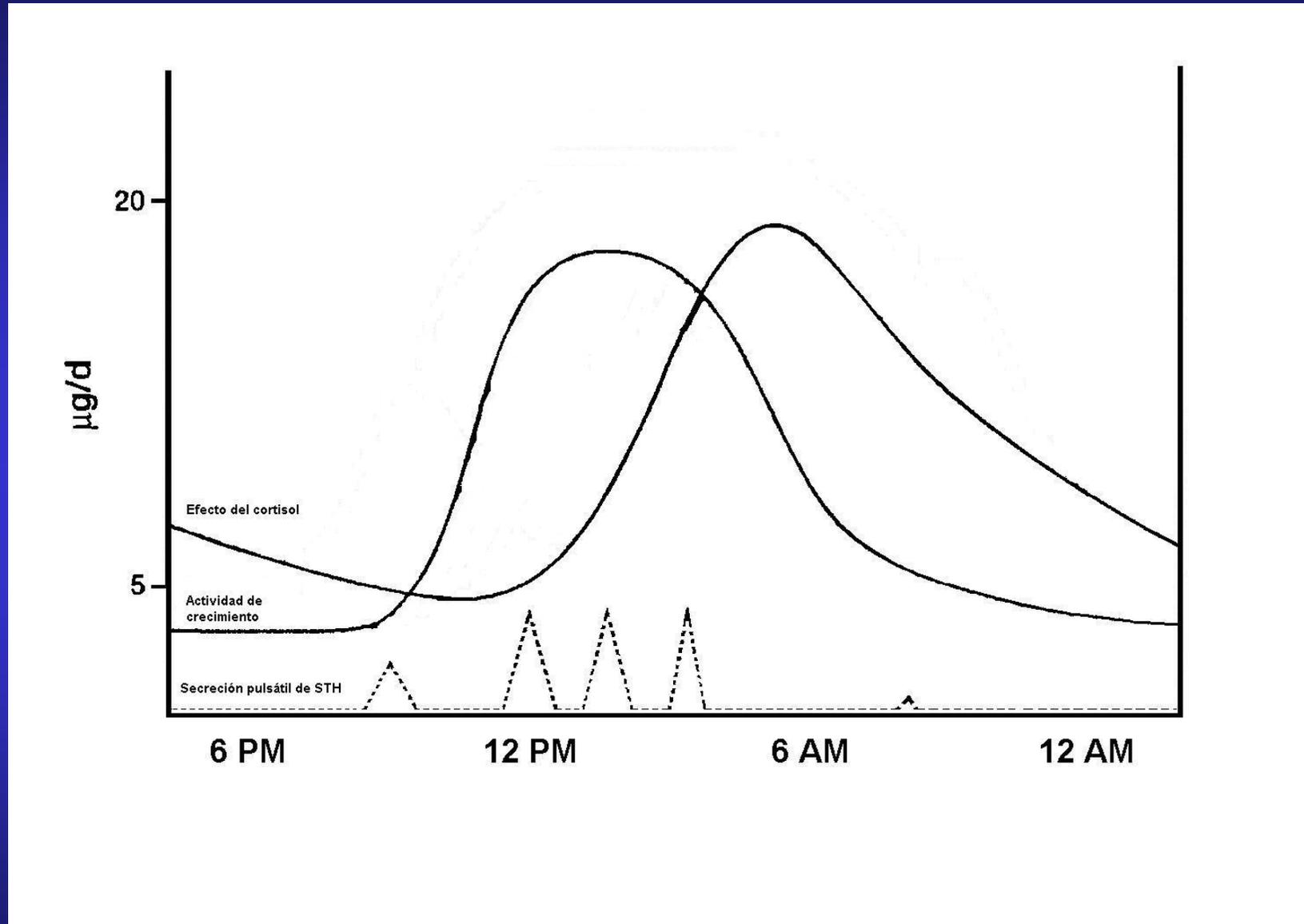


Sensibilidad para detectar presencia de CI sistémicos

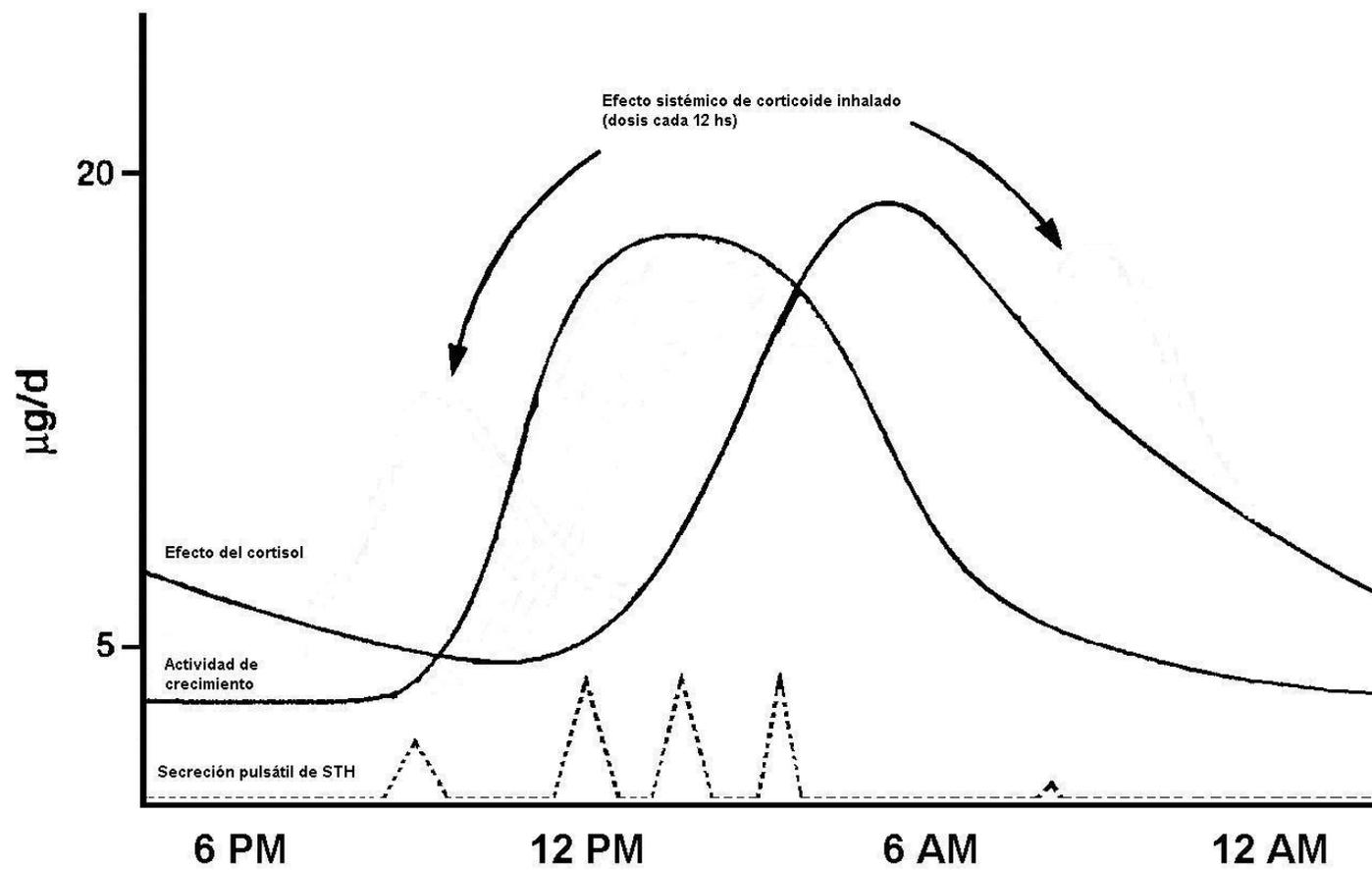
Corto plazo	Mediano plazo	Largo plazo
Knemometría		
	Estadiometría (> 12 meses)	Estadiometría (> 3 años)
Estadiometría (< 6 meses)		Talla final

Valor predictivo positivo para efectos adversos importantes

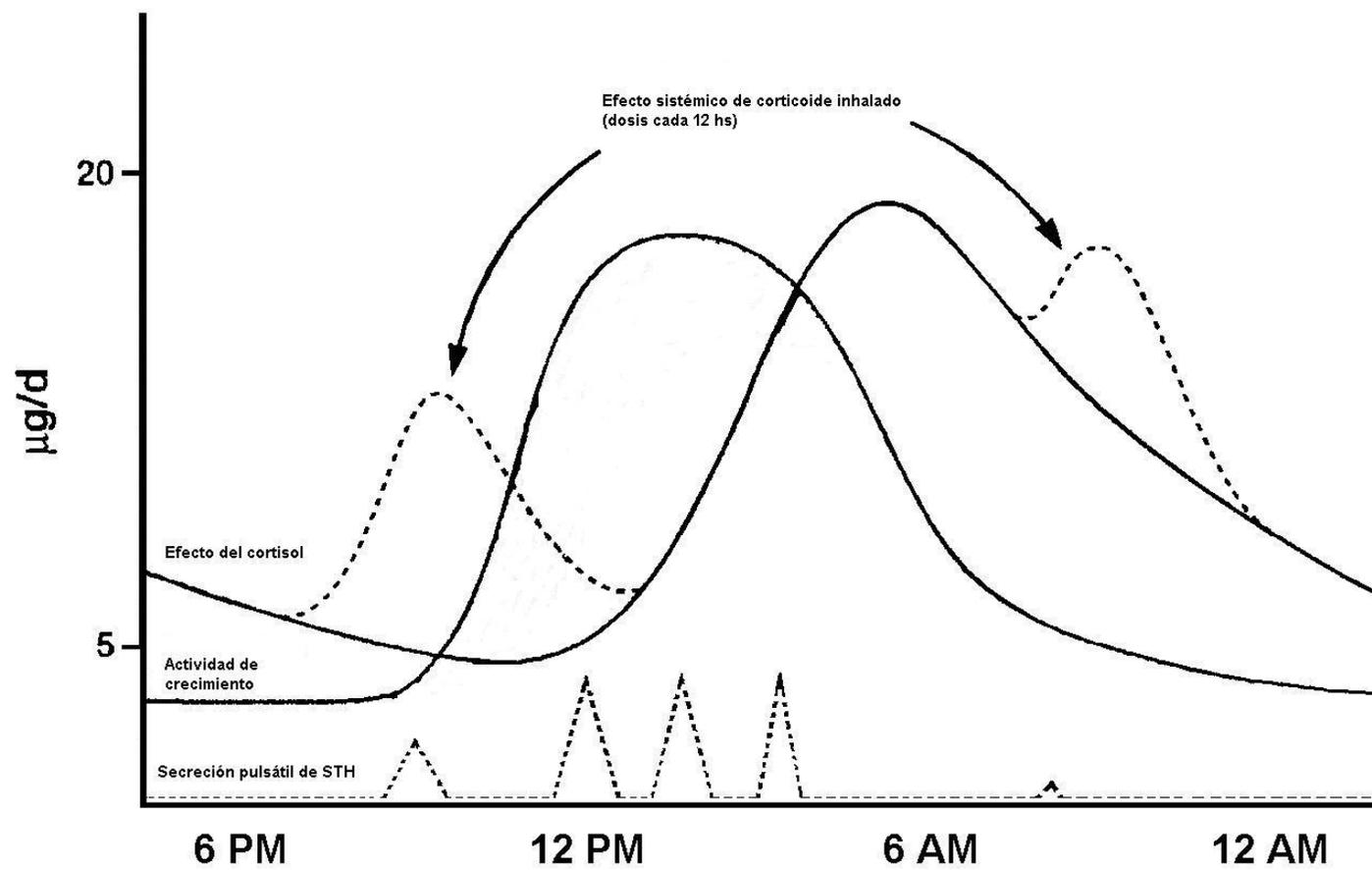




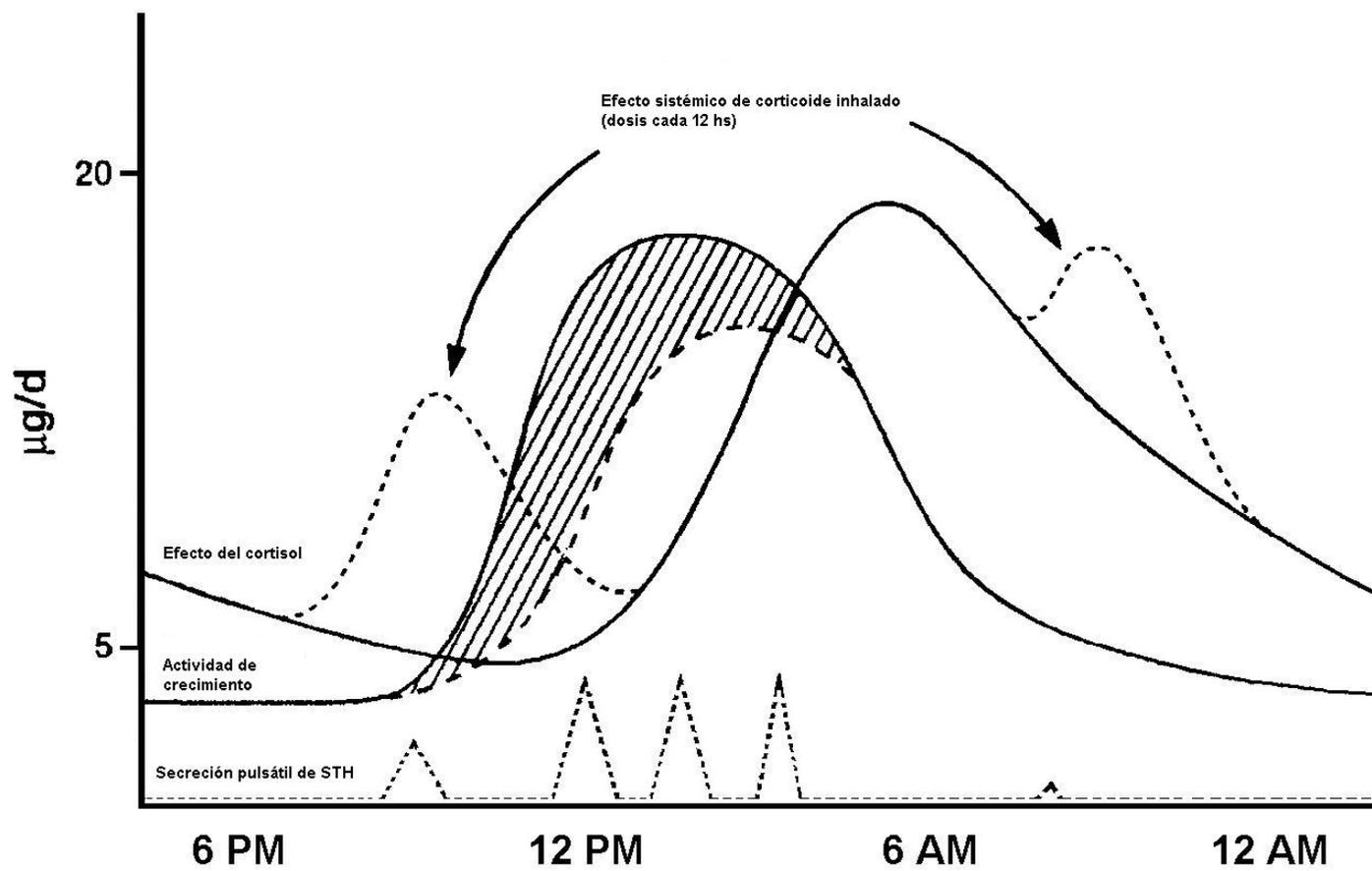
EFFECTO DE LA DOSIFICACION



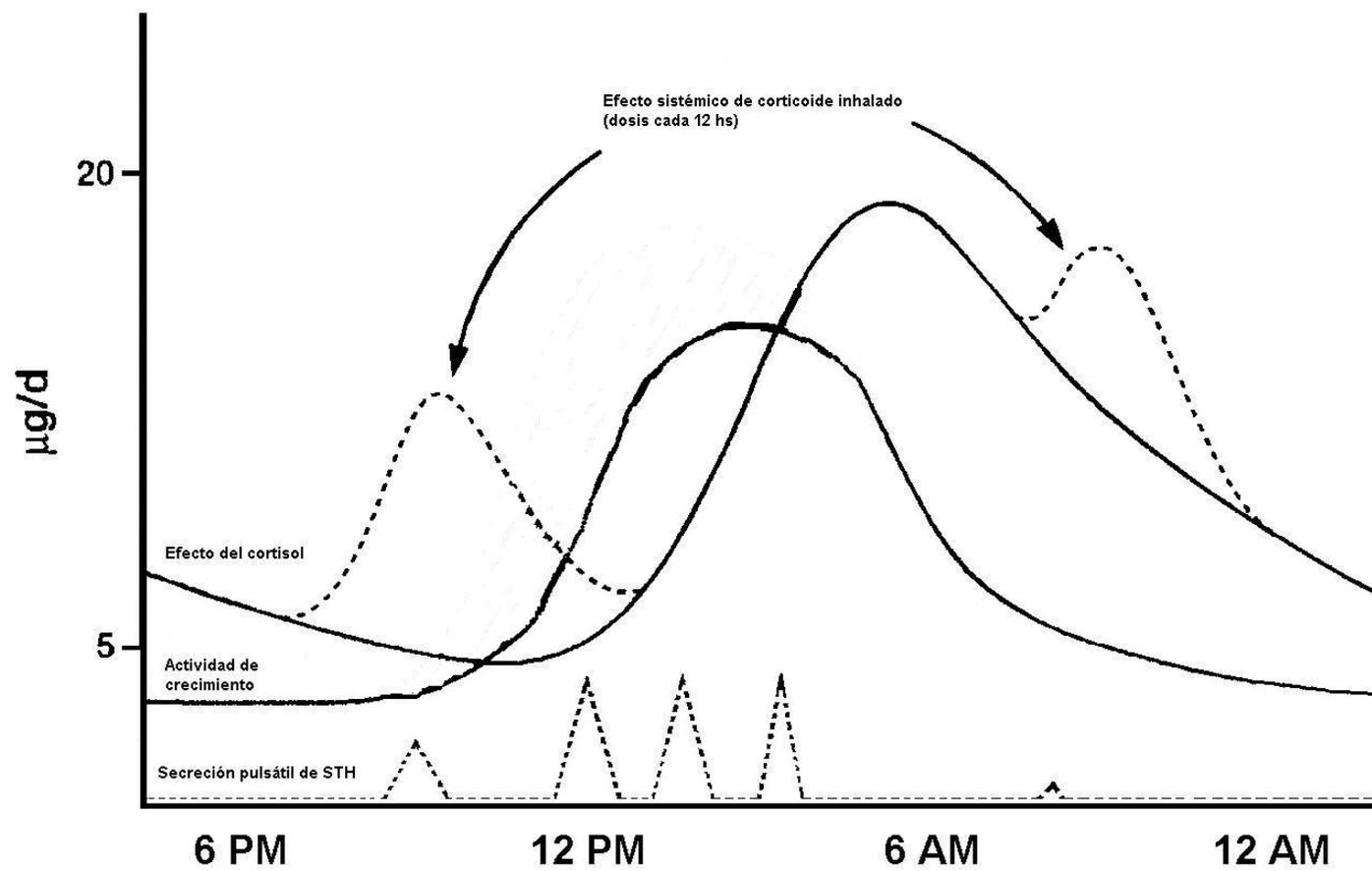
EFEECTO DE LA DOSIFICACION



EFFECTO DE LA DOSIFICACION



EFFECTO DE LA DOSIFICACION



EFFECTO DE LA DOSIFICACION

A COMPARISON OF **BECLOMETHASONE**, SALMETEROL, AND PLACEBO
IN CHILDREN WITH ASTHMA

F. ESTELLE R. SIMONS, M.D.,
AND THE CANADIAN BECLOMETHASONE DIPROPIONATE-SALMETEROL XINAFOATE STUDY GROUP*

- Asma persistente.
- 6 a 14 años; n = 241
- BCL 400 µg vs. SML vs. placebo (1 año).
- Crecimiento lineal: 3,96 cm (BCL) vs. 5,40 cm (SLM) vs. 5,04 cm (P) p 0,018.

Conclusions Beclomethasone was effective in reducing airway hyperresponsiveness and in controlling symptoms of asthma, but it was associated with decreased linear growth. Salmeterol was not as effective as beclomethasone in reducing airway hyperresponsiveness or in controlling symptoms; however, it was an effective bronchodilator and was not associated with rebound airway hyperresponsiveness, masking of symptoms, or adverse effects. (N Engl J Med 1997;337:1659-65.)

Mediano plazo

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 343

OCTOBER 12, 2000

NUMBER 15



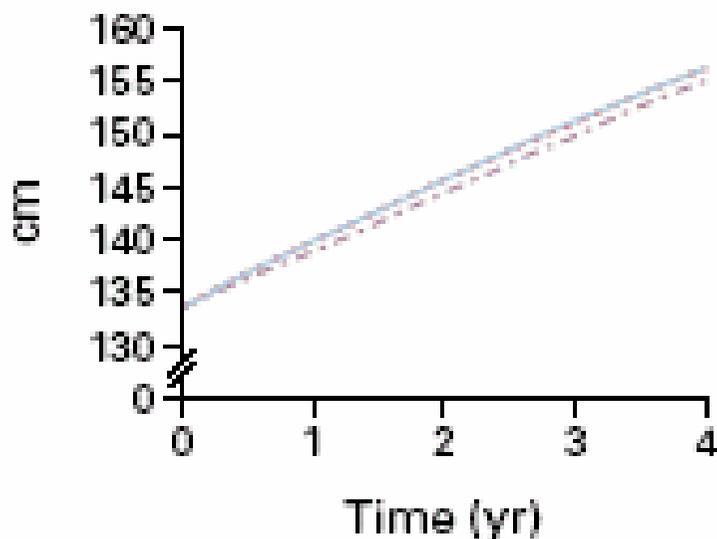
LONG-TERM EFFECTS OF **BUDESONIDE** OR NEDOCROMIL
IN CHILDREN WITH ASTHMA

THE CHILDHOOD ASTHMA MANAGEMENT PROGRAM RESEARCH GROUP*

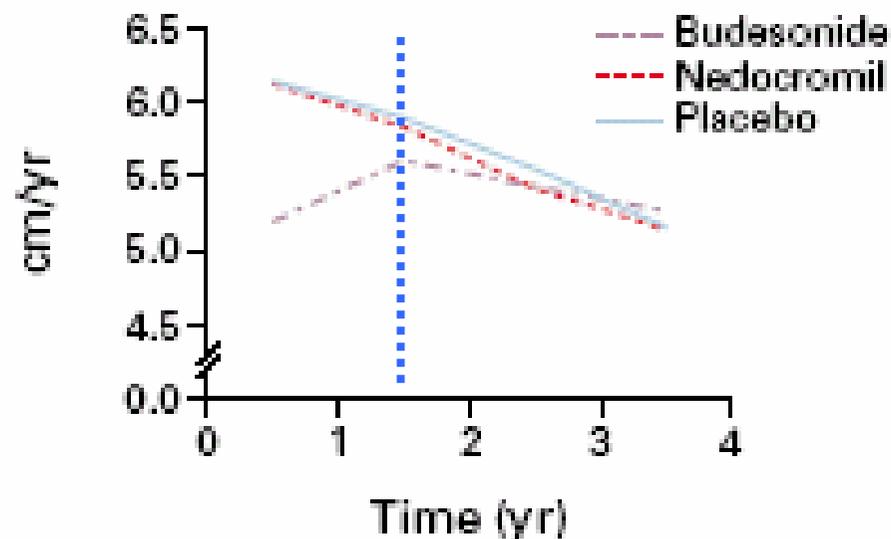
CAMP

- Objetivo: evaluar si el tratamiento continuo (4-6 años) mejoraba el crecimiento pulmonar vs. el tto. sintomático.
- 1041 niños, 5-12 años; asma leve-moderada. **BUD 400 μ g** (n 311) vs placebo (n 208) vs nedocromil 16 mg (n 312)

Standing Height



Standing-Height Velocity



Conclusions In children with mild-to-moderate asthma, neither budesonide nor nedocromil is better than placebo in terms of lung function, but inhaled budesonide improves airway responsiveness and provides better control of asthma than placebo or nedocromil. The side effects of budesonide are limited to a small, transient reduction in growth velocity. (N Engl J Med 2000;343:1054-63.)

Los efectos colaterales del budesonide se limitan a una pequeña, reducción transitoria en la velocidad de crecimiento

Childhood Asthma Management Program

EFFECT OF LONG-TERM TREATMENT WITH INHALED BUDESONIDE ON ADULT HEIGHT IN CHILDREN WITH ASTHMA

LONE AGERTOFT, M.D., AND SØREN PEDERSEN, M.D., DR.MED.SCI.

Cohorte
Asma persistente
211 niños
BUD (x) 400 mcg

ABSTRACT

Background Short-term studies have shown that inhaled corticosteroids may reduce the growth of children with asthma. However, the effect of long-term treatment on adult height is uncertain.

Methods We conducted a prospective study in children with asthma to examine the effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height. We report on 211 children who have attained adult

tween consecutive annual measurements of statural height velocity in normal prepubertal children is poor, with only partial correlation between values at one, two, three, and four years.⁸ Height velocity computed over periods of three and four years during childhood explains only 34 percent and 38 percent, respectively, of the variation in adult height.⁸

Since 1986, we have been conducting a prospective study of children with persistent asthma to assess

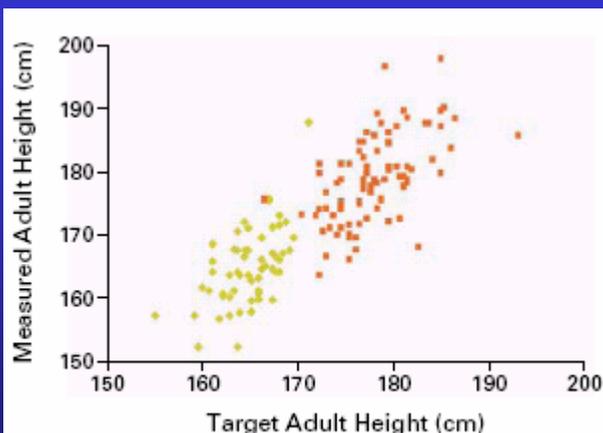


Figure 2. Measured Adult Height in Relation to Target Adult Height in 142 Children Treated with Inhaled Budesonide for 3 to 13 Years.

GROUP	No.	MEASURED ADULT HEIGHT	TARGET ADULT HEIGHT	DIFFERENCE BETWEEN MEASURED AND TARGET ADULT HEIGHTS (95% CI)
centimeters				
Budesonide	142	173.2±9.5	172.9±7.5	+0.3 (-0.6 to +1.2)
Girls	56	164.6±6.0	164.8±3.0	-0.2 (-1.6 to +1.0)
Boys	86	178.8±6.8	178.1±4.3	+0.7 (-0.5 to +1.9)
Controls	18	173.9±10.1	174.1±8.2	-0.2 (-2.4 to +2.1)
Siblings	51	172.3±9.5	171.4±8.7	+0.9 (-0.4 to +2.2)
Girls	27	165.8±5.6	165.2±8.7	+0.6 (-1.2 to +2.3)
Boys	24	179.8±7.2	178.5±4.9	+1.3 (-0.7 to +3.3)

Conclusions Children with asthma who have received long-term treatment with budesonide attain normal adult height. (N Engl J Med 2000;343:1064-9.)

©2000, Massachusetts Medical Society.

Mediano plazo

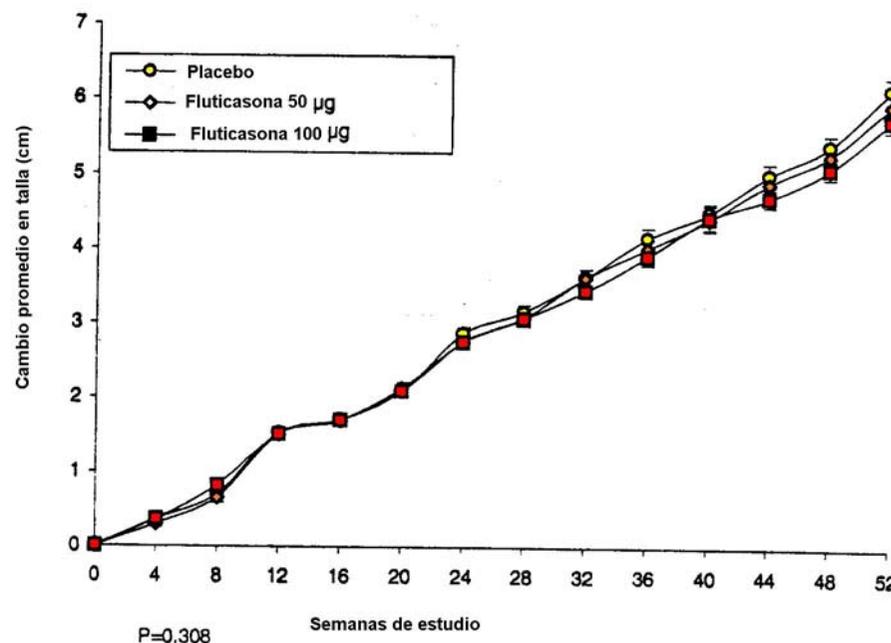
Growth in asthmatic children treated with Fluticasone propionate

David B. Allen, MD, Edwin A. Bronsky, MD, Craig F. LaForce, MD, Robert A. Nathan, MD,
David G. Tinkelman, MD, Mark L. Vandewalker, MD, Peter Konig, MD, and the Fluticasone Propionate
Asthma Study Group

- Asma persistente y crecimiento normal.
- 4 -11 años (n=325).
- PF 100 μg vs. 200 μg vs placebo (1 año).

- Al final, la velocidad de crecimiento (x):
6,10 cm/año (P) vs.
5,91 cm/a (PF 100) vs.
5,67 cm/a (PF 200).

- La mayoría en los 3 grupos crecían a tasas normales



Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone

R. Rao*, R.K. Gregson*, A.C. Jones*, E.A. Miles*, M.J. Campbell**, J.O. Warner*

Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. R. Rao, R.K. Gregson, A.C. Jones, E.A. Miles, M.J. Campbell, J.O. Warner. ©ERS Journals Ltd 1999.

ABSTRACT: Inhaled steroids are frequently used in childhood asthma, but concerns based on limited objective evidence remain, regarding long-term side-effects. In this study the systemic effects of standard doses of inhaled steroids in childhood asthma were assessed, comparing beclomethasone dipropionate (BDP) with fluticasone propionate (FP).

The study was prospective, randomized and double-blind. Twenty-three steroid-naive children with moderately severe asthma, aged 5–10 yrs, were allocated either BDP (400 $\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$) or FP (200 $\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$) using a metered-dose inhaler with a spacer. Asthma control was assessed at regular intervals over 20 months. Fasting morning blood and overnight urine samples were collected for estimation of serum cortisol, serum 1-carboxyterminal telopeptide (1CTP), serum osteocalcin and urine deoxypyridinoline (DPD). Bone mineral density (BMD) was measured at each visit.

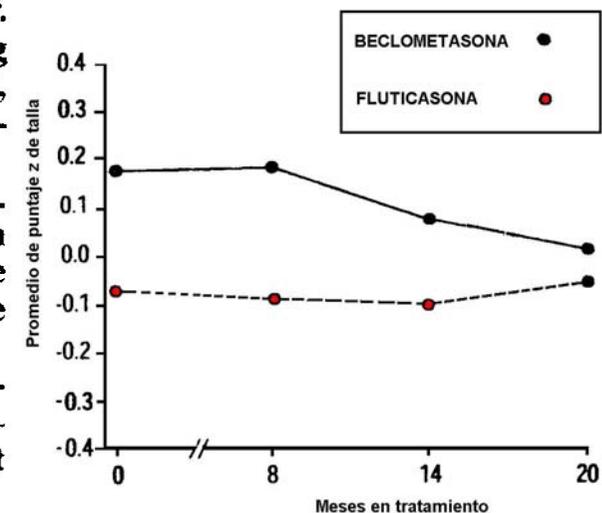
None of the markers of bone turnover showed any change during the study period. BMD increased at normal rates with age. Serum cortisol significantly decreased on BDP, but not on FP. A significant difference in growth rates was found between the groups, with a slower rate of growth towards the end of the observation period in the BDP group.

In conclusion when taken in a relatively modest dose over a period of time, beclomethasone dipropionate had significant effects on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and statural growth in childhood asthma. These systemic effects were not seen with an equipotent dose of fluticasone propionate.

Eur Respir J 1999; 13: 87–94.

Depts of *Child Health and **Medical Statistics and Computing, University of Southampton, Southampton, UK.

Correspondence: R. Rao
James Paget Hospital
Gorleston
Great Yarmouth
Norfolk NR31 6LA
UK
Fax: 44 1493453193



Resultados de estudios

Corto plazo

No predicen crecimiento a largo plazo
Dosis dependiente; mayor BCL
Menor supresión con 1 dosis diaria matinal

Mediano plazo

No predicen talla final con precisión
BCL crecimiento más lento
Dosis dependiente
Efecto transitorio, mayor en los primeros meses

Largo plazo

No hay evidencia que reduzcan la talla final

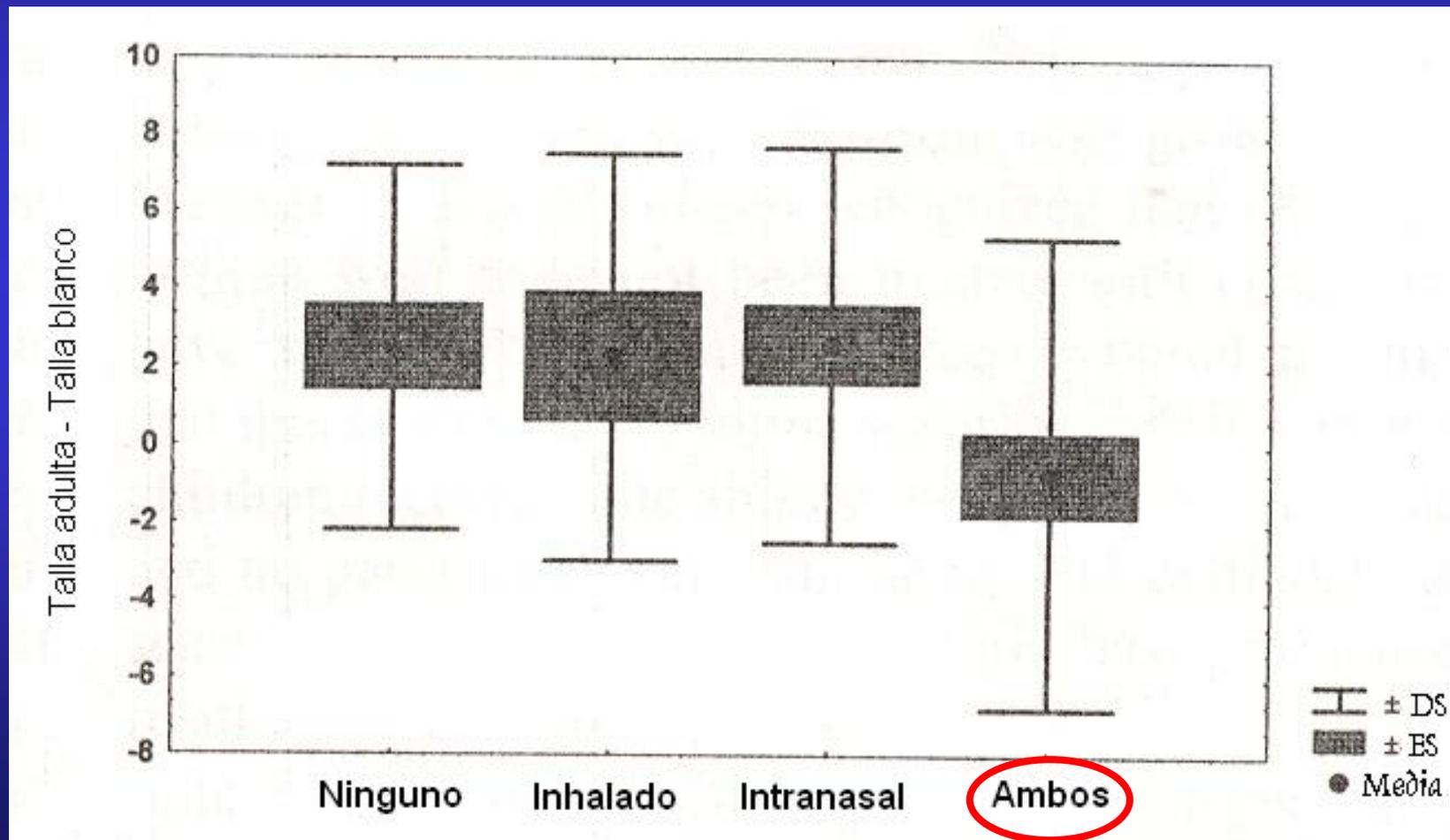
Conclusiones de trabajos a corto y mediano plazo sobre retraso de crecimiento en asma

- No reportan efectos adversos clínicamente o estadísticamente significativos en dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$.
- Con todos los CI usados a dosis altas.
- Dosis dependiente.
- Diferencias entre distintos CI y dispositivos.
- Los niños prepúberes (4-10 años) serían más susceptibles.
- Efecto mayor al comienzo del tratamiento.

CONSIDERACIONES SOBRE CRECIMIENTO

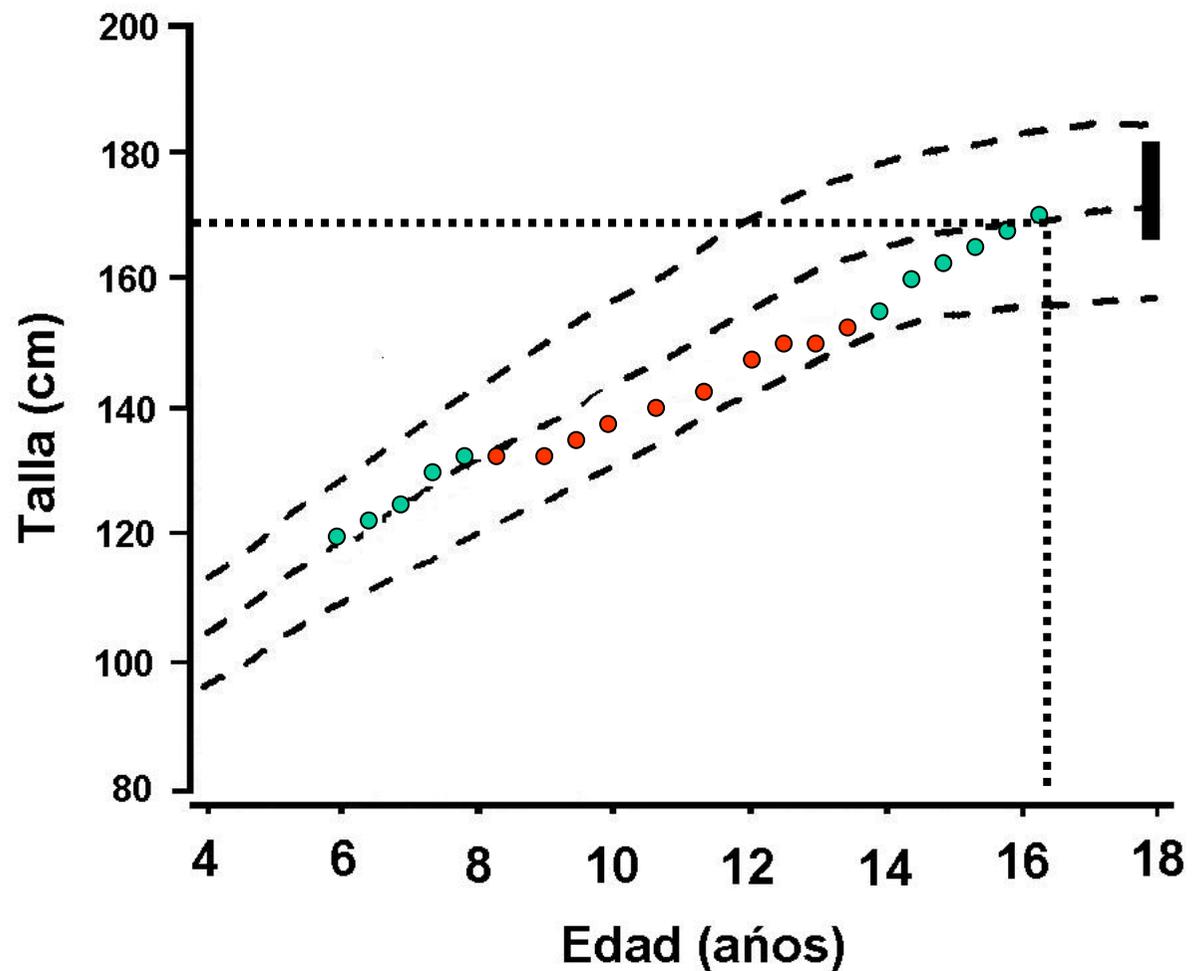
- El resultado clínicamente importante es la talla adulta.
- Variación estacional en las mediciones a corto plazo
- Asma mal controlado puede afectar el crecimiento.
- Si el crecimiento talla se reduce $> 0,25$ DS/año investigar.
- **La causa más común de supresión del crecimiento en pre púberes con asma y C. I. es el retraso en el comienzo de la pubertad (ex físico y edad ósea)**

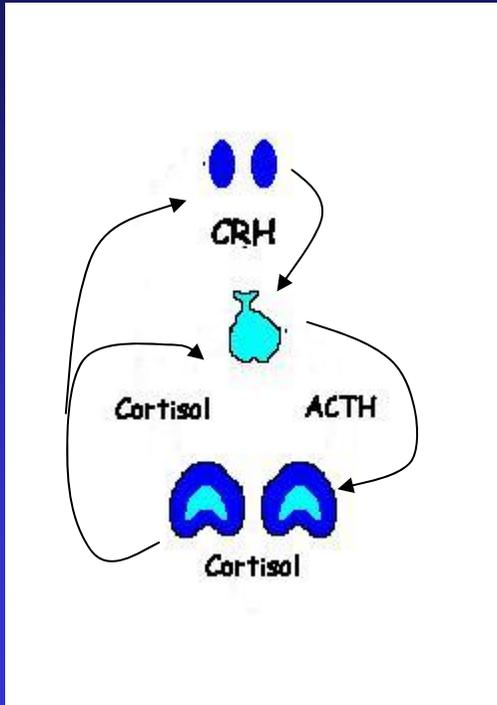
Uso concomitante de corticoide nasal en la talla



CASO

- A los 13 años:
-1,45 z talla
- Tanner P1 M1
- Sin sibilancias
- Edad ósea 11,5 años
- Cambió a F 200 $\mu\text{g}/\text{día}$
- A los 16 años
alrededor de 170 cm (en el rango de talla blanco)





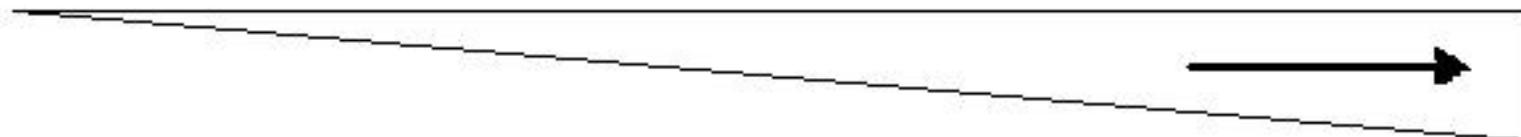
EJE HIPOFISO-CORTICO-SUPRARRENAL



Sensibilidad para detectar presencia de CI sistémicos

Corto plazo	Mediano plazo	Largo plazo
	Cortisol plasmático AM	
Area bajo curva de Cortisol	Estimulación ACTH (dosis baja -dosis alta)	
Cortisol libre urinario	Hipoglucemia inducida por Insulina	
		Incidencia de Insuficiencia Adrenal

Valor predictivo positivo para efectos adversos importantes



Long-Term Effect of Budesonide on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Children With Mild to Moderate Asthma

CAMP

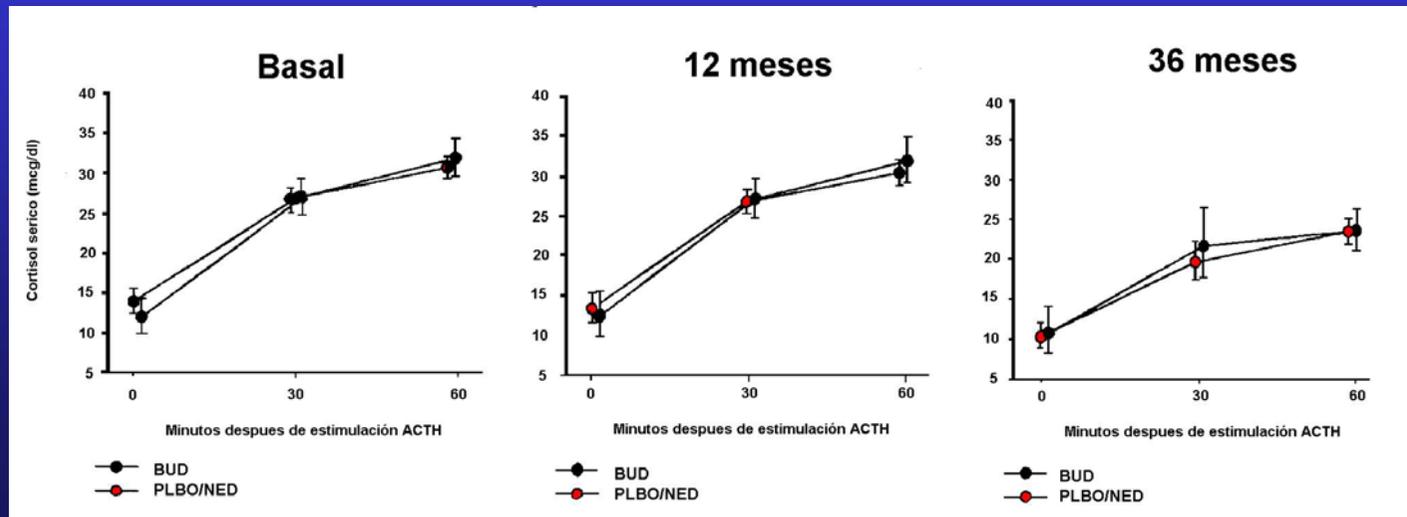
Leonard B. Bacharier, MD*; Hengameh H. Raissy, PharmD‡; Laura Wilson, ScM§; Bennie McWilliams, MD‡; Robert C. Strunk, MD*; and H. William Kelly, PharmD‡

Asma leve-moderada.

N = 63

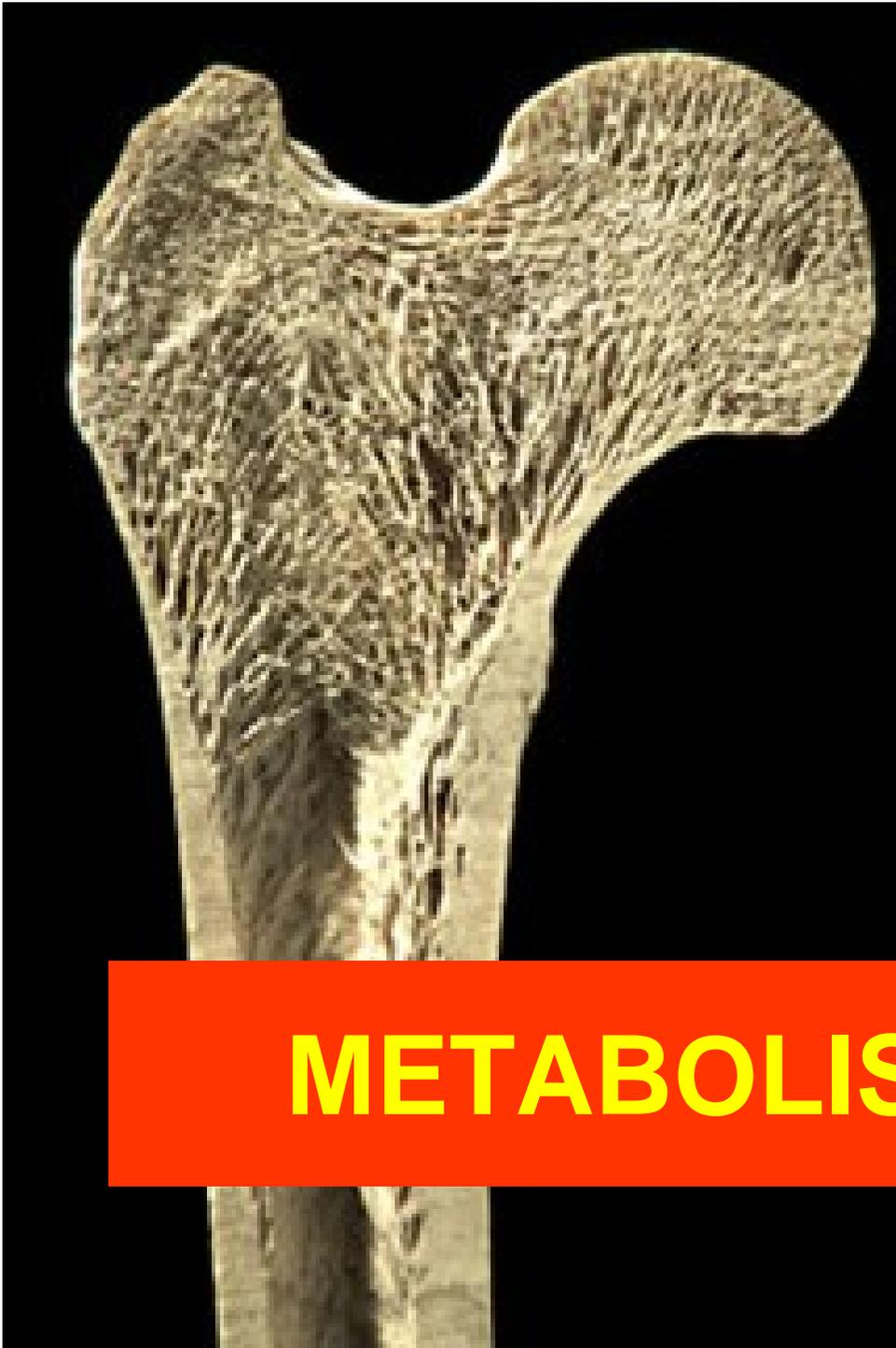
BUD 400 μg vs. Nedocromil
Cortisol u 24 hs. y post ACTH

- *No diferencia cortisol post ACTH*
- *Similar cortisol u*
- *Exposición acumulativa no influencia.*



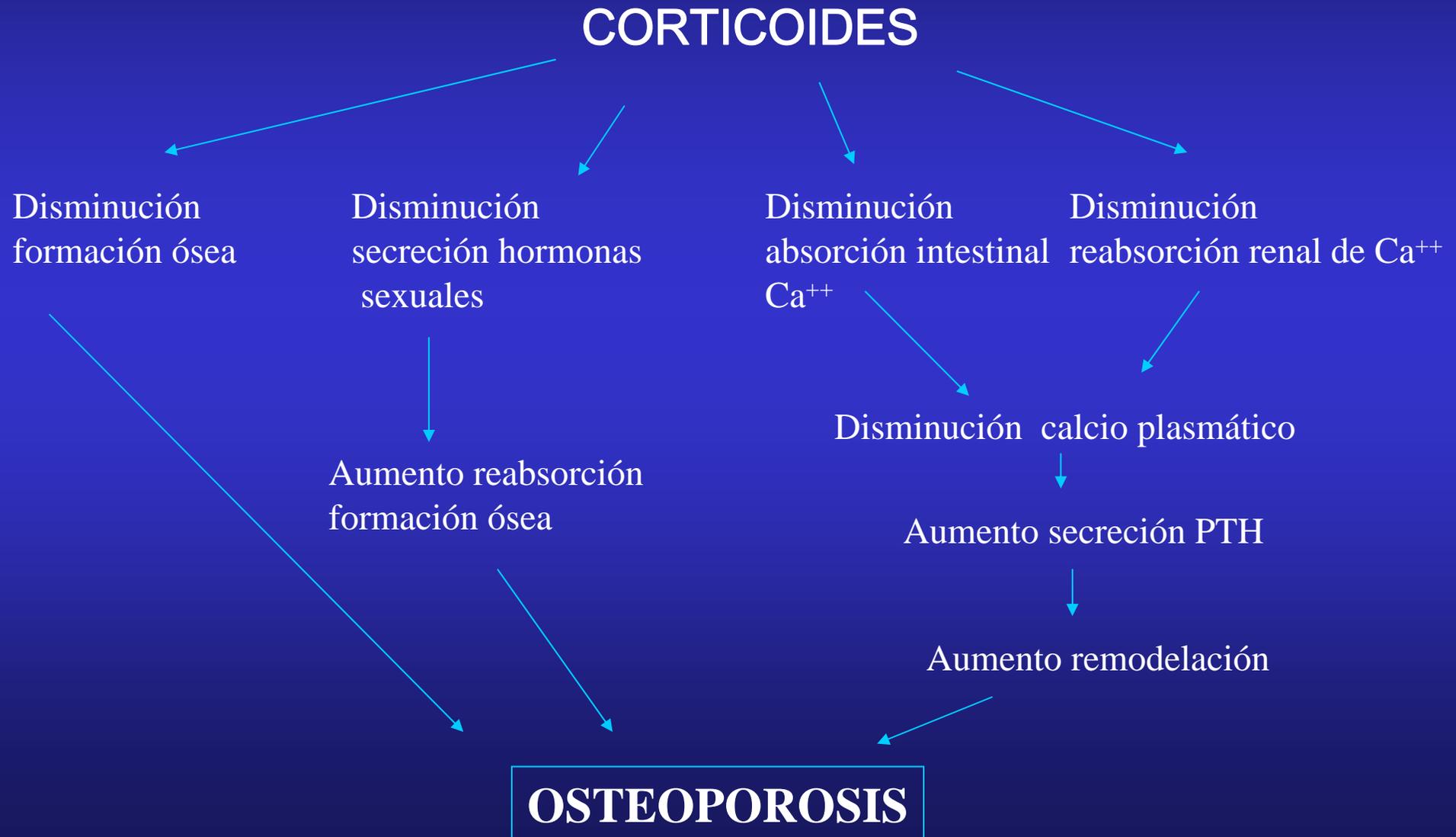
Resultados :eje hipotálamo-hipófiso-suprarenal

- Resultados contradictorios.
- Estudios que evalúan el eje con más de 1 test muestran repuestas discrepantes.
- La supresión del eje adrenal aparece con dosis más altas que el efecto sobre el crecimiento.
- La supresión adrenal sintomática parece ser infrecuente.



METABOLISMO OSEO

Efectos de los corticoides sobre el metabolismo óseo



MARCADORES DEL METABOLISMO OSEO

Formación ósea

- Fosfatasa alcalina ósea (s)
- Procolágeno tipo 1 amino y carboxi terminal (s)
- Osteocalcina (s)

Resorción ósea

- Piridinolina (u)
- Hidroxiprolina (u)
- Calcio (u)
- Fosfatasa ácida (s)
- Telopéptido tipo 1 carboxiterminal (s)

Considerar : edad, dieta, actividad física, S y E del test

MARCADORES OSEOS

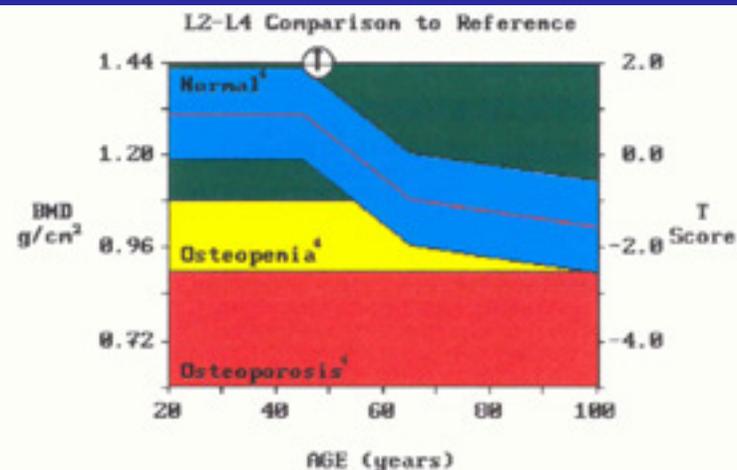
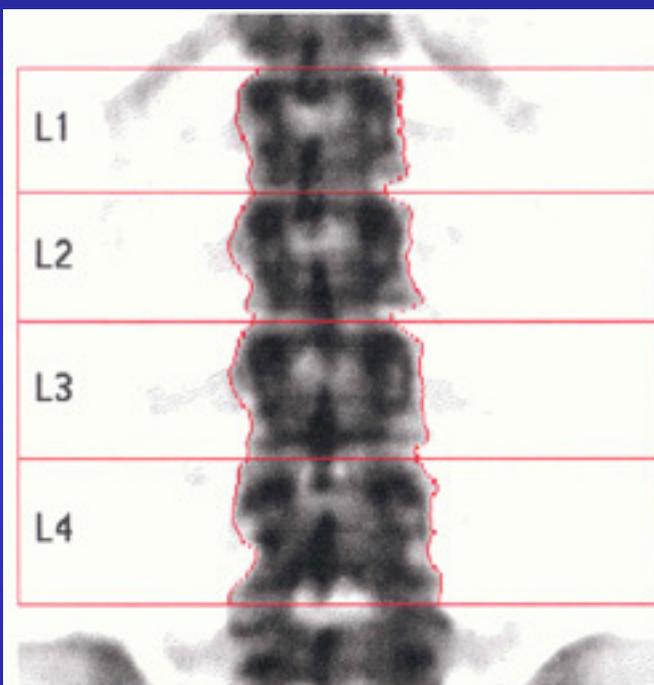
Hoekx1996 (Eur Resp J)

- Asma leve-moderada (n 229), 4 a 13 años.
- PF vs. BUD (400 μ g) x 8 semanas.
- No diferencia entre medición basal y final.
- Dentro de rangos normales
- No diferencia entre los grupos.

Konig 1993 (J Pediatr)

- Asma , 4-17 años (n 18)
BCL 300-800 μ g x 6 meses.
- FAL ósea, fosfatasa ácida, PTH, Vitamina D.
- No afectación niveles séricos de formación o resorción

Absorciometría dual por energía de rayos X (DEXA)



Region	BMD ¹ g/cm ²	Young-Adult ² % T-Score	Age-Matched ³ % Z-Score
L1	1.492	132 3.0	124 2.4
L2	1.586	132 3.2	125 2.6
L3	1.633	136 3.6	128 3.0
L4	1.618	135 3.5	127 2.9
L2-L4 ⁴	1.613	134 3.4	127 2.9

Image not for diagnosis

3.00ma:Hi-Res Medium DPXIQ 0.6x1.2mm 1.60mm

724273:437597 276.13:204.04:145.66

4Pat = 30.1(1.332)

DENSIDAD OSEA

Agertoft 1998 (Am J Respir Crit Care Med)

- Asma persistente (n 157)
BUD 500 μ g vs. controles.
- No diferencia en densidad ósea, calcio óseo total, capacidad mineral ósea corporal.
- No influencia de dosis acumulada sobre densidad.

Allen 2000 (Ped Pulm)

- Asma (n 48), 5 a 14 años.
- BCL vs. BUD vs. no C. I. (400-2.000 μ g) x 9 a 20 meses.
- Disminución tasa de acrecencia de masa ósea
- El aumento del contenido mineral óseo fue menor en C. I.
- *No diferencia en osteocalcina*

CONCLUSIONES

Metabolismo óseo

- Sin efectos en los marcadores a dosis menores de 800 µg/día BUD o BCL
- Pobres predictores de la densidad ósea

Densidad mineral

- Resultados conflictivos
- correlación inversa dosis y densidad ósea
- Tamaño del efecto pequeño

EN LAS DOSIS ADECUADAS, NO HABRIA EFECTOS CLINICAMENTE IMPORTANTES O SIGNIFICATIVOS



CATARATAS

- *Simons* n = 96 , con CI (x) 5 años. Ninguno
- *Tinkelman* n = 108, con CI (x) 1 año.
Ninguno
- *Abuekteish* n = 140, con CI. 1 con catarata posterior bilateral (con C. O. previos)
- *Nassif* n = 32 (x) 1,3 años. 1 con catarata posterior (todos con C. O. orales)
- *C.A.M.P.* : ninguno presentó cataratas



C. I. e INFECCIONES

- Evitar en inmunosuprimidos
- PPD+: no modificar conductas, excepto TBC activa.
- Varicela: la experiencia con CI es relativamente corta.
 - Caso (5 años) varicela severa asociado al uso de BCL a dosis baja (5 μ g/kg/día). Discontinuar si es posible ? (Choong et al. *Ped Infect Dis J* 1995)
 - Serie de 13 casos asociado a BUD: no mayor **severidad** (Nursoy et al. *Ped Infect Dis J* 1997)

DISFONIA Y CANDIDIASIS ORAL

- Eventos comunes
- Influencia dosis diaria
- Candidiasis: Cultivos 45-58% positividad y síntomas hasta 34 %. Más frecuente en adultos.
- Disfonía : 5-50%. Stréss vocal.
- Tratamiento: uso aerocámara, enjuague bucal post inhalación, 1 dosis diaria, bajas dosis, suspensión temporaria, descanso en stress vocal.

Balance eficacia/seguridad de corticoides inhalados

- Usar mínima dosis efectiva
 - Dosis única matinal
- Adicionar otras medicaciones
 - Uso de aerocámara
 - Enjuagar la boca
- Ahorrar C. I. : evitación tabaco y alergenos



Gracias
por
su
atención