

Acetónido de triamcinolona en el tratamiento del asma resistente a los glucocorticoides: riesgos y beneficios

César Picado y María del Carmen Vennera

Servei de Pneumologia. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

Las alternativas terapéuticas a la prednisona en el asma grave que no responde a los corticoides son escasas. El acetónido de triamcinolona (AT) de administración inyectada se ha utilizado en esta asma, aunque su empleo es motivo de controversia. Casi todos los estudios realizados, aunque en su mayoría son de escasa calidad, muestran una eficacia sustancial del AT comparado con la prednisona. Se ha cuestionado el uso del AT aduciendo que equivale a aumentar la dosis del glucocorticoide, lo que comportará un mayor riesgo de efectos secundarios, de modo que el balance final de riesgos y beneficios del AT no mejoraría el de la prednisona. Los datos publicados permiten dudar de esa interpretación, ya que muestran que el AT ocasiona menos efectos secundarios que la prednisona, por lo que el balance de riesgos y beneficios es superior al de esta última. Por ello puede considerarse el AT una opción válida para tratar a los pacientes con asma grave que no responde a la prednisona.

Palabras clave: Asma grave. Asma corticorresistente. Prednisona. Acetónido de triamcinolona.

Introducción

La respuesta del asma al tratamiento con glucocorticoides es muy variable de un paciente a otro, desde los que responden a pequeñas dosis de un glucocorticoide inhalado hasta los que no presentan respuesta ni siquiera con dosis elevadas de glucocorticoides administrados por vía sistémica. Esta asma se conoce como asma grave corticorresistente o como asma refractaria. La resistencia a los glucocorticoides varía en intensidad, desde los pacientes que sólo muestran una escasa respuesta a dosis elevadas de glucocorticoides orales hasta los que no mejoran prácticamente nada con el mismo tratamiento¹. La falta de respuesta a los glucocorticoides se ha relacionado con diversas alteraciones en el funcionamiento del receptor de estas hormonas^{2,3}.

Correspondencia: Dr. C. Picado.
Servei de Pneumologia. Hospital Clínic.
Villarreal, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: cpicado@ub.edu

Recibido: 23-8-2007; aceptado para su publicación: 18-9-2007.

Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Corticosteroid-Resistant Asthma: Risks and Benefits

Few therapeutic alternatives to prednisone are available for severe, corticosteroid-resistant asthma. Injectable triamcinolone acetonide (TA) has been used in this type of asthma, although its use is controversial. TA shows considerable efficacy when compared with prednisone according to nearly all studies, although the majority do not provide a high level of evidence. The use of TA has been questioned, with claims put forward that it is equivalent to increasing the corticosteroid dose, thus leading to a higher risk of adverse effects. This would mean that TA would not represent an improvement over prednisone because of the trade-offs between risks and benefits. This interpretation is questionable, however, because the data show that TA causes fewer adverse effects than prednisone, meaning that the balance of risks and benefits does favor TA. Therefore, TA can be considered a useful option for the treatment of patients with severe prednisone-resistant asthma.

Key words: Severe asthma. Corticosteroid-resistant asthma. Prednisone. Triamcinolone acetonide.

El asma corticorresistente afecta a un pequeño porcentaje de los pacientes asmáticos, pero es un reto relativamente frecuente para los médicos de los servicios hospitalarios, donde habitualmente se deriva a estos pacientes. La pobre calidad de vida y los riesgos que conlleva un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides sistémicos, que además aportan pocos beneficios terapéuticos, no dejan de ser un reto para los profesionales que se enfrentan con el problema del asma corticorresistente.

Es bien conocido que muchos casos de asma grave y refractaria al tratamiento son en realidad “falsas” asmas graves. Entre las muchas causas que deben investigarse en pacientes con asma grave, cabe recordar y excluir el mal cumplimiento del tratamiento, la existencia de otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas ya sea localizadas en las vías aéreas superiores o generalizadas en las vías inferiores, la asociación de disnea funcional y la presencia de diversas comorbilidades, pues motivan una mala respuesta al tratamiento⁴.

En el asma grave se han probado numerosas opciones terapéuticas, entre las que se encuentran el metotrexato,

las sales de oro y la ciclosporina. Estos tratamientos han aportado pobres resultados y además pueden ocasionar efectos secundarios sistémicos de carácter grave¹. Más recientemente la introducción del omalizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la inmunoglobulina E, ha permitido mejorar el control de un número relativamente importante de estos pacientes, aunque por ahora su empleo está restringido al asma grave corticorresistente en que se demuestre la contribución a la enfermedad de un desencadenante alérgico, hecho que ocurre en un porcentaje bajo de este tipo de asma⁵.

El acetónido de triamcinolona en el tratamiento del asma grave corticorresistente

Existe una literatura médica relativamente extensa sobre el uso de preparados de liberación lenta con acetónido de triamcinolona (AT) en el tratamiento del asma grave corticorresistente⁶⁻¹⁴. En general, la calidad de los estudios es baja, ya que, salvo 2 estudios doble ciego y controlados con placebo^{12,14}, el resto son estudios abiertos y con un número escaso de pacientes. Uno de los datos que destacan en los artículos publicados sobre el AT es la enorme variabilidad en su modo de empleo, tanto en lo que se refiere a las dosis como a los intervalos de su administración y al tiempo de seguimiento. Hay estudios en los que se analizan los resultados de una única dosis de 40 a 60 mg de AT^{6,7,12} o de una dosis de 40 mg repetida 3 veces⁶; algunos estudian los efectos de una sola administración de 120 y 360 mg de AT^{13,14}, y otros aportan datos de pacientes tratados desde 4 meses¹⁰ hasta 2 años o más¹¹ con dosis variables de AT administradas a intervalos de tiempo que varían según la evolución de los síntomas⁵.

Eficacia clínica

La eficacia del AT se ha analizado en la mayoría de los casos teniendo en cuenta la mejoría de los síntomas clínicos, la reducción de la obstrucción bronquial, medida mediante la determinación seriada del pico de flujo espiratorio o la espirometría forzada, y el impacto sobre las agudizaciones graves y los ingresos hospitalarios, en comparación con los resultados previos con prednisona o prednisolona. Todos los estudios publicados en pacientes que presentaban asma persistente grave e inestable, tratada con dosis elevadas de prednisona o prednisolona, muestran una respuesta muy positiva al AT tanto por lo que se refiere a los síntomas clínicos como a la obstrucción bronquial¹⁵⁻¹³. La eficacia clínica también se refleja en la disminución del número de ingresos hospitalarios y en las preferencias de los pacientes, que, cuando se les interrogaba sobre los resultados conseguidos con el AT, no dudaban en considerarlos superiores a los logrados con la prednisona.

En 2 estudios se emplearon marcadores de la inflamación: óxido nítrico exhalado en un caso⁷ y recuento de eosinófilos en el esputo inducido, en el otro¹¹. En ambos se observaron efectos muy positivos sobre la inflamación. El estudio que utilizaba la eosinofilia en el esputo como marcador mostró que el AT es capaz de reducir de

forma significativa el número de eosinófilos del esputo en pacientes en que la prednisona se había mostrado incapaz de hacerlo¹¹. Esto no significa que el AT sólo es eficaz en el asma denominada eosinofílica, ya que el otro estudio demostró que los pacientes con neutrofilia en el esputo también responden al tratamiento⁷.

Dada la heterogeneidad de los estudios en lo que se refiere a dosis y tiempos de administración, no es posible recoger información suficiente para establecer con seguridad la relación entre la dosis y la respuesta. No obstante, de los pocos datos que hay al respecto parece deducirse que, a mayor dosis, mejor respuesta clínica, mayor reducción de la obstrucción bronquial y mayor disminución del número de exacerbaciones y de ingresos hospitalarios^{6,13,14}.

En lo que se refiere a la duración de los efectos, algunos estudios parecen mostrar que la acción terapéutica de una inyección intramuscular de AT tiene una duración media de unas 4 a 5 semanas, aunque este período puede variar de un paciente a otro y también en un mismo paciente cuando, al ser tratado durante meses o años, la frecuencia de las inyecciones puede ir variando según la evolución del proceso⁵.

El análisis del efecto del AT sobre el óxido nítrico exhalado muestra que en la mayoría de los casos el efecto del tratamiento se prolonga de 4 a 5 semanas y que el empeoramiento de la inflamación precede al inicio del deterioro clínico⁷. En los pacientes tratados con dosis elevadas de AT (de 120 a 360 mg), la eficacia del tratamiento pareció prolongarse más allá de 5 semanas^{13,14}.

Se desconocen los motivos por los que el AT es eficaz cuando fracasa la prednisona, aunque se ha especulado con una serie de argumentos explicativos: *a*) el tratamiento con inyecciones mejora el cumplimiento de la medicación; *b*) la vía intramuscular es más eficaz que la digestiva, y *c*) las características farmacológicas del AT contribuyen a sus buenos resultados. Si bien es cierto que el cumplimiento terapéutico puede explicar en parte algunos éxitos del tratamiento con AT, no parece aplicable a la mayoría de los casos publicados, en los que parecía evidente, a tenor de los efectos secundarios detectados, que los pacientes utilizaban de forma regular o frecuente la prednisona. En lo que se refiere a la mayor eficacia de la vía parenteral sobre la oral, tampoco hay argumentos de peso para defenderla, ya que algunos estudios comparativos no han demostrado que la vía de administración influya en los resultados terapéuticos de los glucocorticoides^{15,16}. Así pues, parece más plausible la tercera explicación, que hace referencia a las propiedades farmacológicas del AT. Tras su inyección intramuscular, el pico máximo de la concentración plasmática se alcanza entre las 8 y las 48 h, al cabo de las cuales se produce una disminución progresiva de las concentraciones del fármaco hasta ser indetectables aproximadamente hacia el día 21¹⁷. En contraste, la prednisona oral se absorbe rápidamente a través de la mucosa digestiva, después se metaboliza en el hígado y se transforma en prednisolona, su metabolito activo. La vida media plasmática de la prednisona es de 1 a 2 h, mientras que su vida biológica media es de 18 a 36 h¹⁸. El hecho de que la eficacia terapéutica del AT dure de pro-

medio 4 semanas hace suponer que está directamente relacionada con las propiedades farmacológicas descritas. Es posible que la presencia permanente del glucocorticoide en los tejidos permita una exposición continuada de las células inflamatorias al glucocorticoide, en contraste con la exposición corta e intermitente que se consigue con la prednisona, y que este diferente tipo de exposición haga al AT más eficaz. De todas maneras, estas interpretaciones son meras especulaciones que no se han demostrado en ningún estudio.

Efectos secundarios

El empleo de los glucocorticoides está limitado por sus conocidos y numerosos efectos secundarios sistémicos, entre los que se encuentran la osteoporosis, el glaucoma, la atrofia cutánea, la miopatía, los trastornos en el ciclo menstrual y la alteración de la función suprarrenal.

Una de las críticas que se han hecho al empleo del AT se basa en la consideración de que su administración en lugar de prednisona no es más que la simple sustitución de un fármaco por otro administrado a dosis farmacológicas más altas, con lo cual el cambio conduce a una mayor eficacia terapéutica, pero con la contrapartida de provocar efectos secundarios sistémicos más graves¹⁹.

Para comparar los efectos secundarios de 2 fármacos habría que usarlos a dosis farmacológicas equipotentes, lo que resulta difícil en fármacos con características tan dispares como la prednisona y el AT. A ello se añade el hecho de que en el tratamiento del asma grave inestable lo habitual es que las dosis de los fármacos cambien constantemente, por lo que en algunos estudios, como los de la función suprarrenal, puede ser muy problemático establecer el momento idóneo para llevar a cabo la valoración de la situación funcional de la glándula. En el caso del AT, con una farmacocinética compleja, es también difícil escoger el momento adecuado para estudiar sus efectos sobre la glándula suprarrenal y compararlos con los de la prednisona.

Más factible parece el análisis de otros efectos secundarios del tratamiento con glucocorticoides que son fácilmente cuantificables, como el peso corporal y la presión arterial^{10,11,13,14}. También se han utilizado los cambios en los signos externos propios del síndrome de Cushing (cara de luna llena, estrías, hirsutismo), la fuerza y atrofia musculares (miopatía) y las lesiones cutáneas (adelgazamiento de la piel y los moretones por fragilidad capilar)^{10,11,13,14}.

Aunque con algunas discrepancias, la mayor parte de los estudios que han realizado algún tipo de valoración de los efectos secundarios han mostrado resultados favorables para el AT^{10,11,13}, salvo en el caso de la piel y las alteraciones del ciclo menstrual^{11,14}. Así, ha podido comprobarse que la afectación de la función de la glándula suprarrenal mejora con el AT^{6,13} y que ello se acompaña de una pérdida ponderal, de la normalización de la presión arterial y de la disminución de los signos externos de hipercorticismos (cara de luna llena)^{10,11,13}. En algunos estudios el hirsutismo se observó con más frecuencia en los pacientes tratados con AT que con prednisona^{11,14}.

El tratamiento con AT parece ocasionar más efectos secundarios cutáneos que la prednisona. El adelgazamiento de la piel y la aparición de moretones de forma espontánea o tras traumatismos mínimos, como el simple roce de una superficie roma, son las complicaciones más frecuentes del tratamiento con AT. En ocasiones las pequeñas heridas de la piel se transforman en lesiones que tardan en curar y que dejan cicatrices de dimensiones desproporcionadas a la importancia del traumatismo y de la lesión inicial (observación personal no publicada).

¿Por qué el AT muestra un perfil favorable con respecto a la prednisona en algunos efectos secundarios sistémicos (peso, hipertensión, facies cushingoide) y hace lo contrario en la piel? Es posible que la frecuencia e importancia de la afectación cutánea tengan que ver con el hecho de que el AT es un compuesto fluorado, ya que todos los glucocorticoides de este tipo muy a menudo provocan lesiones cutáneas cuando se administran por cualquier vía (tópica, inhalada, sistémica)^{20,21}. De todas formas, por ahora se desconocen los mecanismos responsables de que el AT pueda inducir efectos secundarios de intensidad contrapuesta dependiendo de los tejidos y los sistemas afectados.

Balance de riesgos y de beneficios

La decisión de cambiar un fármaco por otro que se muestra poco eficaz en el tratamiento de una determinada enfermedad depende de que el balance de riesgos y beneficios del nuevo sea superior al del que se pretende sustituir. La decisión tiene que basarse en la información recogida en estudios comparativos realizados en condiciones adecuadas, lo que significa: un diseño de doble ciego, un número suficiente de pacientes y el uso de las pruebas adecuadas para valorar la eficacia y los efectos secundarios. Estas condiciones no se dan en los estudios realizados para comparar el AT con la prednisona. Sólo 2 de ellos tenían un diseño adecuado, aunque presentaban como limitaciones un número escaso de pacientes y una muy corta duración del tratamiento.

Lógicamente, con este escaso bagaje científico es difícil llevar a cabo una valoración fundamentada del balance entre los riesgos y los beneficios del uso del AT en el tratamiento del asma grave con poca respuesta a la prednisona. De todos modos, teniendo en cuenta las deficiencias señaladas, los datos publicados parecen mostrar que, en pacientes con asma grave e inestable a pesar de recibir tratamiento regular con prednisona, el empleo de AT puede estar justificado, ya que, según la información hasta ahora recogida, su eficacia es mayor y sus efectos secundarios son, en general, menores en comparación con la prednisona, por lo que el balance final de riesgos y beneficios es favorable al AT.

Un hecho interesante es la observación de que la inyección intraocular de AT se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la retinopatía diabética resistente a la prednisona, lo que, como en el caso del asma, ha motivado un vivo debate sobre su empleo, las razones que pueden explicar su eficacia y el balance de los riesgos y beneficios de su uso²².

Conclusión

Las alternativas terapéuticas a la prednisona en el asma grave e inestable que no responde a los glucocorticoides son escasas. El AT administrado por vía inyectada se ha utilizado en algunas ocasiones en este tipo de asma. Los datos aportados en la literatura médica muestran que el AT es mucho más eficaz y que en general ocasiona menos efectos secundarios que la prednisona, por lo que el balance de riesgos y beneficios que reporta el AT parece superior al conseguido con la prednisona. Por todo ello se puede considerar el AT una opción válida para tratar a los pacientes con asma grave e inestable que no responden, o lo hacen escasamente, a la prednisona. No obstante, es necesario llevar a cabo estudios prolongados y doble ciego entre el AT y la prednisona para poder sustentar con mejores argumentos el uso del AT en el asma grave e inestable que no responde a los glucocorticoides orales.

BIBLIOGRAFÍA

- ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *Eur Respir J*. 1999;13:1198-208.
- Cosío BG, Torrego A, Adcock IM. Mecanismos moleculares de los glucocorticoides. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:34-41.
- Pujols L, Mullol J, Torrego A, Picado C. Glucocorticoid receptors in human airways. *Allergy*. 2004;59:1042-52.
- López-Viña A, Agüero-Balbín R, Aller-Álvarez JL, Bazús-González T, Cosío BG, De Diego-Damián A, et al. Normativa para el asma de difícil control. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:513-23.
- Cabrera-Navarro P. Antiinmunoglobulina E, un anticuerpo monoclonal, en el tratamiento de las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:241-5.
- Peake MD, Cayton RM, Howard P. Triamcinolone in corticosteroid-resistant asthma. *Br J Dis Chest*. 1979;73:39-44.
- Panickar JR, Kenia P, Silverman M, Grigg J. Intramuscular triamcinolone for difficult asthma. *Pediatric Pulmonol*. 2005;39:421-5.
- Panickar JR, Bhatnagar N, Grigg J. Exhaled nitric oxide after a single dose of intramuscular triamcinolone in children with difficult to control asthma. *Pediatric Pulmonol*. 2007;42:573-8.
- Ogiralá RG, Sturm TM, Aldrich TK, Meller FF, Pacia EB, Keane AM, et al. Single, high-dose intramuscular triamcinolone acetate versus weekly oral methotrexate in life-threatening asthma: a double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1461-6.
- McLeod DT, Capewell SJ, Law J, MacLaren W, Seaton A. Intramuscular triamcinolone acetate in chronic severe asthma. *Thorax*. 1985;40:840-5.
- Willey RF, Fergusson RJ, Godden DJ, Crompton GK, Grant IW. Comparison of oral prednisolone and intramuscular depot triamcinolone in patients with severe chronic asthma. *Thorax*. 1984;39:340-4.
- Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Cir Care Med*. 2004;170:601-5.
- Mancinelli L, Navarro L, Sharma OP. Intramuscular high-dose triamcinolone acetate in the treatment of severe chronic asthma. *West J Med*. 1997;167:322-9.
- Ogiralá RG, Aldrich TK, Prezant DJ, Sinnett MJ, Enden JB, Williams MH Jr. High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma. *N Engl J Med*. 1991;324:585-9.
- Cunnington D, Smith N, Steed K, Rosengarten P, Kelly AM, Teichtahl H. Oral versus intravenous corticosteroids in adults hospitalised with acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18:207-12.
- Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:586-90.
- Kusama M, Sakauchi N, Kumaoka S. Studies of plasma levels and urinary excretion after intramuscular injection of triamcinolone acetate. *Metabolism*. 1971;20:590-6.
- Prednisone metabolism. En: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1987.
- Boushey HA. Treatment of chronic severe asthma. *West J Med*. 1997;157:359-60.
- Schoepe S, Schäcke H, May E, Asadullah K. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol*. 2006;15:406-20.
- Heuck C, Wolthers OD, Hansen M, Kollerup G. Short-term growth and collagen turnover in asthmatic adolescents treated with the inhaled glucocorticoid budesonide. *Steroids*. 1997;62:659-64.
- Zein WM, Nouredin BN, Jurdi FA, Schakal A, Bashshur ZF. Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetate for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Retina*. 2006;26:137-42.