

# Corticoides inhalados en el tratamiento del asma: presente y futuro

---

JACINTO RAMOS GONZÁLEZ

Servicio de Neumología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

[jacintoramos59@gmail.com](mailto:jacintoramos59@gmail.com)

## RESUMEN

Al Asma se le considera actualmente como un síndrome heterogéneo, que incluye diversos fenotipos y endotipos, actualmente en proceso de definición, en el que la inflamación crónica de las vías aéreas constituye la base patogénica. Los corticoides inhalados son considerados, individualmente, por su eficacia, como los fármacos antiinflamatorios de elección para el tratamiento de mantenimiento de la mayoría de los pacientes con asma persistente, y su establecida eficacia deriva de su capacidad de inhibición, en paralelo, de numerosos pasos del proceso inflamatorio. Los corticoides inhalados disponibles se consideran de eficacia similar a dosis equipotentes, si bien presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes que pueden justificar un perfil distinto en cuanto a efectos adversos. Los avances realizados en los últimos años en el conocimiento de las bases moleculares que explican el mecanismo de acción y la resistencia a los corticoides inhalados y su potencial reversión, unido al hecho de que no disponemos de otros fármacos antiinflamatorios más eficaces, que actúen tan precozmente en la cascada inflamatoria en el asma, permite prever que seguirán siendo los fármacos fundamentales en el tratamiento del asma en las próximas décadas, asociados o no a otros dirigidos a dianas terapéuticas específicas. Además, la perseguida búsqueda de moléculas con un perfil de eficacia y seguridad más favorable y el diseño de formulaciones y dispositivos para la inhalación más eficientes son aspectos de futuro que podrán mejorar, probablemente, el papel de los corticoides inhalados en el asma.

**Palabras Clave:** Asma, Inflamación, Corticoides, Corticorresistencia.

## Introducción. Breve recuerdo histórico

Ya a finales del siglo XIX Sir William Osler describía la inflamación bronquial como una de las características del asma<sup>1</sup>. Sin embargo, no es hasta avanzada la década de los años 80 del siglo XX cuando se establece, definitivamente, que la inflamación de las vías aéreas constituye el

hecho patogénico clave en el asma y comienzan a considerarse a los corticoides inhalados (CI) como los fármacos antiinflamatorios de elección para el tratamiento de mantenimiento del asma. Tras la descripción de los efectos secundarios graves con los corticoides orales (CO), usados a partir de 1950 en pacientes con asma<sup>2</sup>, el reto inmediato fue diseñar corticoides para su administración por inhalación que consiguieran un índice terapéutico optimizado.

Hubo intentos con hidrocortisona y cortisona, con resultados inconsistentes y fue a partir de la comercialización de dipropionato de beclometasona (DBP) en 1972<sup>3</sup> cuando comienza el verdadero desarrollo de este grupo terapéutico (acetónido de triamcionolona y flunisolida, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida, furoato de mometasona y, próximo a su comercialización, furoato de fluticasona). Los estudios de mayor impacto que posicionaron a los CI por delante de los broncodilatadores fueron los de Haahtela y cols, quienes demostraron la superioridad en variables clínicas y funcionales de la budesonida, respecto a la terbutalina<sup>4</sup> y la pérdida del beneficio logrado tras su suspensión<sup>5</sup>. Varios estudios demostraron la eficacia de los CI como supresores de la inflamación bronquial<sup>6</sup> y de la hiperrespuesta bronquial (HRB) asociadas a la provocación alérgica<sup>7</sup>. Otros trabajos mostraron la mejoría en los síntomas, calidad de vida relacionada con el asma, parámetros de función pulmonar, descenso en la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones<sup>8</sup>, reducción en las tasas de ingresos hospitalarios<sup>9</sup> y descenso en las cifras de mortalidad con el uso continuado de dosis bajas de CI<sup>10</sup>. También se observó que no modificaban la historia natural de la enfermedad<sup>11</sup> y se publicaron varios meta-análisis que demostraban que la relación dosis-respuesta de los CI es relativamente plana en cuanto a eficacia, de modo que la mayor parte del beneficio clínico de los CI se lograba con dosis bajas en la mayor parte de los pacientes<sup>12-15</sup>, si bien pacientes más graves pueden necesitar dosis más altas para lograr el control de la enfermedad. Estudios posteriores y revisiones sistemáticas han confirmado la ventaja de la estrategia de añadir al CI un Beta2-agonista de larga acción (LABA) en lograr el control del asma, frente a la de aumentar la dosis de CI en monoterapia<sup>16-17</sup>. Además, quedó establecida la superioridad de los CI respecto a otros fármacos de mantenimiento como los antileucotrienos<sup>18</sup> y así quedó establecido en las Guías de Práctica Clínica (GPC) actuales<sup>19-22</sup>.

## Mecanismo de acción y efectos celulares

Todos los GC disponibles operan de manera similar en su acción antiinflamatoria uniéndose al receptor glucocorticoide (RG) situado en el citoplasma de las células diana<sup>23</sup>.

Se han descrito 2 isoformas, presentes en casi todos los tejidos: RG $\alpha$  y RG $\beta$ , de las que solo la primera, activa, se une a los GC para inducir los mecanismos de transcripción genética (activación o represión)<sup>24</sup>. Los GC difunden a través de la membrana celular y se unen al RG que permanece inactivo en el citoplasma, unido a dos moléculas de proteínas de compañía o de shock térmico (hsp90 y otras) que impiden su translocación al núcleo. Tras desprenderse de estas proteínas, el complejo RG-GC, se desplaza al núcleo donde se une, en el DNA, a los elementos de respuesta glucocorticoidea (ERG) y a moléculas coactivadoras (CBP, pCAF, SRC-2) que expresan actividad intrínseca histonaacetiltransferasa (HAT) y provocan acetilación del núcleo de histonas, apertura de la estructura de la cromatina e inducción de transcripción genética, activando genes que codifican proteínas antiinflamatorias (*transactivación*)<sup>25,26</sup> (Figura 1). Aunque existen otros mecanismos potenciales que pueden explicar el efecto antiinflamatorio, el más importante parece producirse a través de la supresión de la expresión de genes proinflamatorios activados que codifican citocinas, quimiocinas, enzimas inflamatorias, receptores y moléculas de adhesión (*transrepresión*) (Figura 2). El estímulo inflamatorio produce activación de cinasas (IKK2) que tras activar factores de transcripción (AP-1 y NF- $\kappa$ B) que interactúan con moléculas coactivadoras (CBP), inducen acetilación de histonas y transcripción de genes proinflamatorios. Los RG activados inducen el reclutamiento de histona deacetilasas (HDAC2) que evitan la acetilación de histonas, repliegan la estructura de la cromatina e inhiben la transcripción de genes proinflamatorios<sup>27</sup>. Los GC ejercen su acción antiinflamatoria por sus efectos variados sobre células inflamatorias (mastocitos, macrófagos, linfocitos T y eosinófilos) y estructurales (endoteliales y epiteliales), mediadores de la inflamación y la respuesta inmunitaria<sup>28</sup>. Aunque se ha demostrado que restauran la integridad del epitelio bronquial y algunos estudios encuentran una reducción en el espesor de la membrana reticular sub-basal<sup>29</sup>, otros autores no encuentran efecto significativo sobre los principales componentes del remodelado<sup>30</sup>, por lo que no es descartable que inflamación y remodelado sean procesos independientes, aunque relacionados, regulados por grupos de citocinas distintas y con potencial de respuesta variable a los CI. Es el amplio espectro de efectos antiinflamatorios en paralelo lo que probablemente justifica su eficacia como

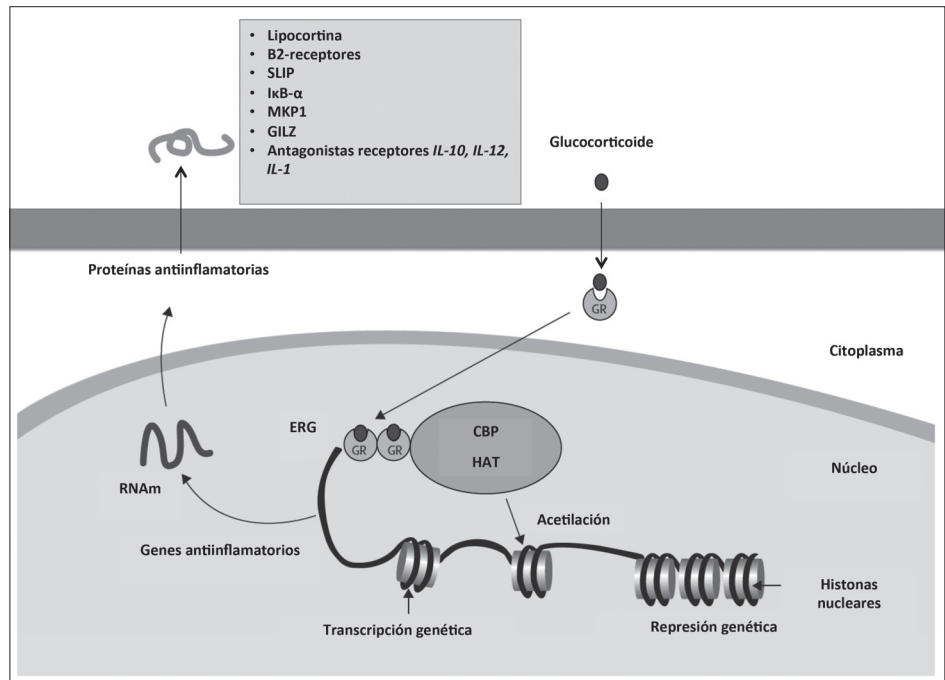


Figura 1. Mecanismos moleculares de transactivación. Modificado de Barnes PJ (cita 28).

tratamiento en monoterapia frente a los fármacos dirigidos a una sola diana terapéutica.

Se ha descrito efectos agudos no genómicos de los CI, que no conllevan transcripción genética. Son efectos rápidos, en segundos o minutos, que tienen que ver con la potenciación de la vasoconstricción no adrenérgica causante de la reducción del flujo sanguíneo y del edema en la mucosa

bronquial<sup>31,32</sup>. Hay autores que basándose en estos hechos y en la pruebas disponibles que sugieren una mejora significativa en la función pulmonar y un descenso en el número de ingresos hospitalarios, proponen su uso en la agudización asmática<sup>33</sup>. La Guía SEPAR-ALAT sobre el manejo de la agudización asmática los recomienda en la agudización moderada-grave, junto a broncodilatadores y corticoides

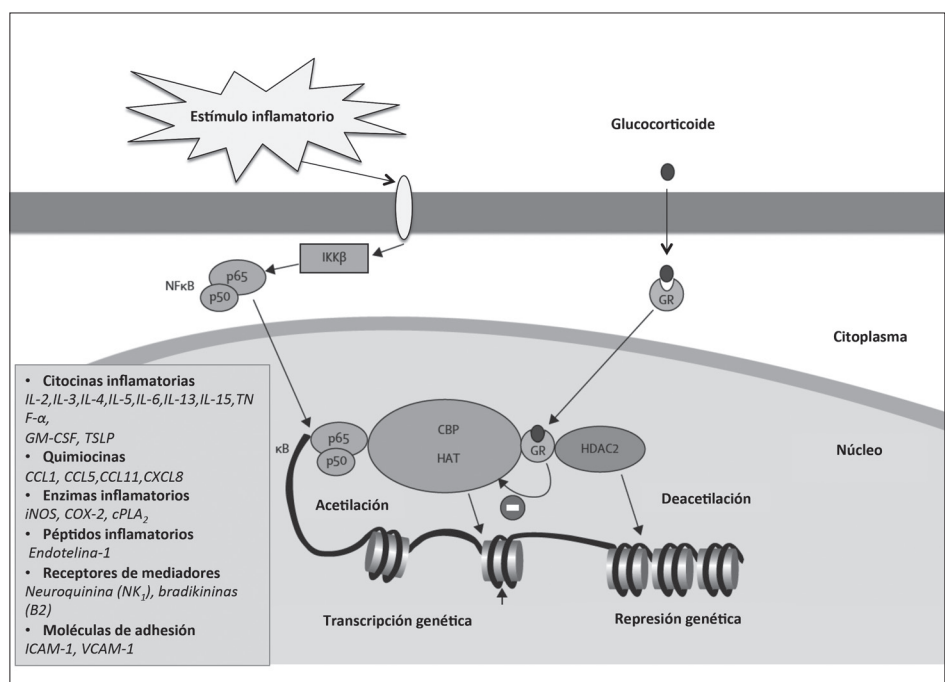


Figura 2. Mecanismos moleculares de transrepresión. Modificado de Barnes PJ (cita 28).

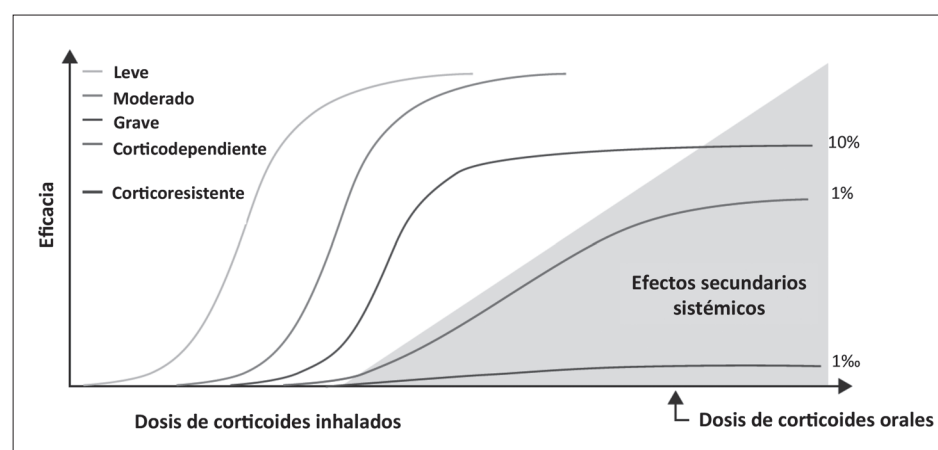
orales (tratamiento de elección) administrados en dosis altas, a intervalos no mayores de 30 minutos durante los primeros 90 minutos del tratamiento de la agudización<sup>34</sup>. GINA, con un grado de prueba B, lo propone en el manejo de la agudización asmática, junto a broncodilatadores y corticoides orales, para prevenir las recaídas tras el alta. Una revisión sistemática reciente, aunque encuentra que los pacientes tratados con CI con/sin CO tuvieron una probabilidad menor de ingreso hospitalario en relación a placebo concluye que no hay suficientes pruebas de la mejoría en parámetros clínicos o funcionales y tampoco pueden extraerse conclusiones sobre la dosis necesaria para obtener el beneficio, ni del perfil de pacientes que puede beneficiarse de su empleo en el tratamiento de la agudización asmática<sup>35</sup>.

## Respuesta a los corticoides inhalados y mecanismos moleculares de la córtico-resistencia

El grado de respuesta a los CI en el asma es heterogéneo, existiendo una variabilidad interindividual significativa<sup>36</sup>. Se estima que alrededor de un 25-35% de pacientes con asma no presentan una respuesta adecuada al tratamiento con CI, un 10% precisan de la dosis máxima para lograr el control y un 1% son corticodependientes, siendo la resistencial total excepcional<sup>37,38</sup> (Figura 3). Se ha definido la resistencia a los CI como la ausencia de mejoría superior al 15% en el FEV<sub>1</sub> prebroncodilatador matutino tras

tratamiento con 40 mg diarios de prednisolona o equivalente durante 14 días<sup>39</sup>. Existen estudios en marcha desde el campo de la farmacogenética y farmacogenómica que tratan de explicar cómo la variabilidad encontrada en la respuesta a los CI puede estar condicionada, al menos en parte, por variaciones genéticas. Así, se ha asociado una variante (Rs242941) en el gen del receptor 1 de la hormona liberadora de corticotrofina (CHRH1) a una mejor respuesta en adultos y niños tratados con CI<sup>40</sup> y un polimorfismo (rs28364072) en el gen que codifica receptores IgE de baja afinidad (FCER2) a un mayor riesgo de exacerbaciones en niños tratados con CI<sup>41</sup>. Por otra parte, la respuesta al tratamiento con CI parece condicionada por el fenotipo inflamatorio, entre otros. Así, existen pruebas de correlación significativa entre la presencia de inflamación eosinofílica y la probabilidad de respuesta a los CI. Los niveles de FeNO >47 ppb<sup>42</sup> y un perfil de citocinas TH2 (IL-4, IL-5, IL13) se han ligado a una rápida y mejor respuesta a CI<sup>43</sup>, mientras que la neutrofilia en esputo inducido conlleva una pobre respuesta, indicando que el perfil inflamatorio (TH2/no TH2) del paciente con asma predice la respuesta al tratamiento con CI<sup>44</sup>.

Se ha identificado varios mecanismos moleculares que pueden explicar la menor respuesta a los CI en subgrupos de pacientes con asma. El más estudiado es la reducción en la actividad y expresión de la HDAC2 objetivada en los macrófagos y leucocitos de pacientes con asma refractaria y asmáticos fumadores<sup>45</sup>, en los que el estrés oxidativo causa activación de la cinasa PI3K que produce inactivación de las HDAC2<sup>46</sup>. Fenómenos de fosforilación, nitrosilación y



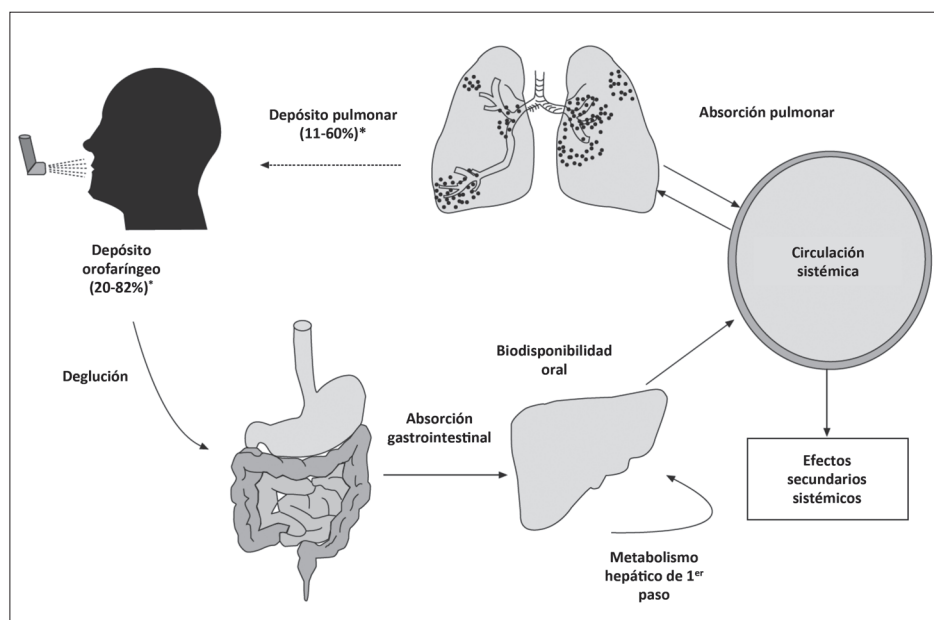
**Figura 3.** Variabilidad en la respuesta a los corticoides inhalados en el asma. Modificado de Barnes PJ (cita 28).

ubiquitinación del RG producen reducción en la translocación del complejo RG/GC al núcleo, y menor afinidad del GR por el GC, disminuyendo su efecto<sup>46</sup>. Otro mecanismo propuesto es el aumento en la concentración y expresión del RG $\beta$ <sup>47</sup> aunque, dada la baja concentración hallada de esta isoforma, parece poco probable como mecanismo único de córtico-resistencia. Un aumento en la activación de las células TH17, implicadas en la regulación de la inflamación neutrofílica y macrófaga<sup>48</sup>, no respondedora a los CI, y la excesiva activación de factores de transcripción proinflamatorios (NF- $\kappa$ B, AP-1, JNK, STAT5 o JAK3) que evitan la unión del RG con los ERG y otros factores de transcripción<sup>46</sup>, pueden jugar también un papel en la resistencia a los CI en el asma. En pacientes con asma resistente a GC existe un descenso en la síntesis de IL-10, importante citocina inmuno-reguladora y antiinflamatoria, por parte de las células Treg en respuesta a los GC y esto también puede justificar la insensibilidad a los CI en este grupo de pacientes<sup>49</sup>. Por último, un estudio reciente muestra que el stress oxidativo presente en las vías aéreas de pacientes con asma grave puede reducir el efecto inhibitorio de los CI sobre la síntesis de citocinas proinflamatorias derivadas del epitelio y la disfunción de barrera epitelial, condicionando una resistencia al efecto de los CI<sup>50</sup>. Los asmáticos fumadores activos presentan una respuesta clínica y funcional reducida a los CI, pudiendo necesitar dosis más altas de CI para obtener respuesta. Se han propuesto

diversos mecanismos que pueden explicar la resistencia a los CI en pacientes con asma y tabaquismo activo. Entre ellos, la alteración en el transporte muco-ciliar, que dificulta la llegada de los CI a su lugar de acción, y el aumento en la permeabilidad de la mucosa bronquial, la presencia de inflamación no eosinofílica, no respondedora a los CI<sup>51</sup> y los mecanismos moleculares, ya comentados, que implican a los RG $\beta$ , a los factores de transcripción proinflamatorios NF- $\kappa$ B, AP-1 y a las HDAC2<sup>46</sup>.

## Propiedades farmacocinéticas (FC) y farmacodinámicas (FD). Características del Corticoide Inhalado ideal

Para entender la importancia de las características FC y FD de un CI, que pueden condicionar diferencias en la eficacia y seguridad de éste, es necesario conocer qué camino recorre la molécula tras su administración (Figura 4). Una porción variable de la dosis inhalada se deposita en la orofaringe, pudiendo ocasionar efectos secundarios locales. Esta porción tras ser deglutida, absorbida desde el tracto gastrointestinal y sufrir metabolismo hepático, puede no ser metabolizada completamente y por ello pasar a circulación sistémica, (biodisponibilidad oral). La porción depositada en pulmón ejerce su efecto antiinflamatorio lo-



**Figura 4.** Representación esquemática del recorrido de los corticoides inhalados tras su inhalación. Adaptado de Derendorf H (Ref 52) y Ref 56.

Parámetros	DPB/MPB HFA	Budesonida DPI	Fluticasona DPI	Mometasona	CIC/Ds-CIC HFA
Biodisponibilidad Oral	5/26%	11%	<1%	<1%	<1%-<1%
Depósito pulmonar	50%- 60%	15%- 30%	16%	11%	52% (CIC)
Activación local	Sí (Parcial)	No	No	No	Si
Afinidad por el GR*	5,3/13,5	9,4	18	23	0,12/12
Lipofilicidad relativa	Mod/Alta	Baja	3,2	2	4/2
Conjugación lipídica	No	Si	No	No conocida	Si
Unión a proteínas	87%	88%	90%	99%	99%/99%
Volumen de distribución (L)	20/424	183	318	332	207/897
Aclaramiento L/h	230/120	84	69	53	152/396
Vida media inh ( $t_{1/2}$ ) iv	?/2,7 0,5/2,7	2 2,8	14,4 7,8	No conocida 5	0,5/4,8 0,36/3,4

Tabla I: Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los CI. (Adaptado de referencias 52, 66, 69).

cal deseado, pero también parte de ella puede ser absorbida a circulación sistémica a través de los vasos pulmonares y causar efectos sistémicos (biodisponibilidad pulmonar)<sup>52</sup>. Un CI ideal debería poseer un índice terapéutico lo más alto posible, lo que conlleva una elevada eficacia en sus acciones antiinflamatorias a nivel pulmonar y escasos efectos secundarios locales y sistémicos y esto viene condicionado,

en gran medida, por las propiedades FC y FD de cada CI<sup>53</sup> (Tabla I). La potencia de un CI la determina la **afinidad al RG**. La mayor afinidad por el RG la ostenta el furoato de fluticasona<sup>54</sup>; y tanto DPB como ciclesonida, como compuestos padre inactivos, presentan afinidades muy bajas. Una mayor afinidad por el RG conlleva, teóricamente, mayor efecto antiinflamatorio pero también mayor potencial

#### Dosis diarias equipotentes de CI para adultos, basadas en datos de eficacia

Fármaco	Dosis baja (mcg/día)	Dosis media (mcg/día)	Dosis alta (mcg/día)
Beclometasona CFC	200 - 500	>500 - 1.000	>1000 - 2.000
Beclometasona HFA	100 - 250	>250 - 500	>500 - 1000
Budesonida DPI	200 - 400	>400 - 800	>800 - 1.600
Fluticasona propionato DPI	100 - 250	>250 - 500	>500 - 1.000
Ciclesonida HFA	80 - 160	>160 - 320	>320 - 1.280
Mometasona furoato DPI	200	≥400	≥800

Tabla II: Dosis diarias equipotentes de CI para adultos. Adaptada de Global Initiative for Asthma (Ref 21).

Propiedades que afectan a la eficacia	Efecto
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depósito pulmonar elevado</li> <li>• Activación a nivel pulmonar (profármaco)</li> <li>• Afinidad por el receptor elevada</li> <li>• Retención pulmonar prolongada</li> <li>• Tamaño de partícula extrafino</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividad antiinflamatoria potenciada</li> <li>• Actividad/eficacia distal</li> <li>• Elevada potencia y eficacia</li> <li>• Actividad antiinflamatoria prolongada</li> <li>• Depósito pulmonar elevado</li> </ul>
Propiedades que afectan a la seguridad	Efecto
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo depósito orofaríngeo</li> <li>• Tamaño de partícula extrafino</li> <li>• Activación distal (profármaco)</li> <li>• Biodisponibilidad oral baja</li> <li>• Alta unión a proteínas plasmáticas</li> <li>• Metabolismo hepático elevado</li> <li>• aclaramiento sistémico rápido y extenso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos efectos adversos locales</li> <li>• Menos efectos adversos locales</li> <li>• Menos efectos adversos locales</li> <li>• Menos efectos adversos sistémicos</li> <li>• Menos efectos adversos sistémicos</li> <li>• Menos efectos adversos sistémicos</li> <li>• Menos efectos adversos sistémicos</li> </ul>

Tabla III: Características del corticoide inhalado ideal.

de efectos secundarios sistémicos, dado que existen RG en prácticamente todo el organismo. Puesto que todos los CI actúan mediante unión a los mismos RG, pese a las diferencias en la afinidad por el RG presentan una eficacia clínica similar a dosis suficiente y equipotentes, tal y como reflejan las GPC (Tabla II). DPB y Ciclesonida son **pro-fármacos** inactivos que necesitan de la acción de esterasas, presentes solo a nivel pulmonar, para su activación y por ello poseen menor potencial, especialmente la Ciclesonida, para causar efectos secundarios orofaríngeos<sup>55</sup>. Conseguir un mínimo depósito orofaríngeo y un máximo **depósito pulmonar** es uno de los objetivos fundamentales en el tratamiento con CI y este último puede oscilar entre el 11% y el 60%, dependiendo del dispositivo usado<sup>56</sup>. Entre los dispositivos actualmente comercializados que dispensan CI, con o sin LABA, los que consiguen un tamaño de partícula extrafino (menor de 2µm) y un mayor depósito distal son los dispositivos pMDI con el fármaco en solución con hidrofluoroalcanos como propelente<sup>57,58</sup> y, recientemente, los dispositivos de polvo<sup>59</sup>. Diversos estudios han aportado efectos beneficio-

so de los CI con/sin LABA, administrados en partículas extrafinas, sobre la inflamación y parámetros de función pulmonar que miden la vía aérea distal en comparación con CI no extrafinos<sup>60,61</sup> y estudios recientes en vida real encuentran una mayor probabilidad de lograr el control en pacientes tratados con HFA-beclometasona respecto a CFC-beclometasona<sup>62</sup> y superioridad de la asociación beclometasona/formoterol HFA en comparación con fluticasona/salmeterol y budesonida/formoterol, ambos en DPI<sup>63</sup>. La **biodisponibilidad sistémica**, principal determinante del potencial para inducir efectos secundarios sistémicos, es la suma de la biodisponibilidad oral y pulmonar. A mayor depósito pulmonar mayor eficacia del CI pero también mayor potencial de efectos sistémicos. Como vemos en la Tabla III la biodisponibilidad oral más baja la presentan mometasona, fluticasona y ciclesonida, tanto en su forma inactiva como su metabolito activo des-ciclesonida. El **tiempo de permanencia en pulmón** es determinado por la tasa de disolución de la partícula, la lipofilicidad y la conjugación con ácidos grasos. Esta última crea conjugados inactivos,

reversibles tras la acción de enzimas que conlleva una liberación retrasada del CI y por tanto un mayor tiempo de actuación antes de su absorción sistémica, posibilitando por ello su administración con mayor intervalo entre dosis. Estas características las cumplen actualmente budesonida, ciclesonida y furoato de fluticasona<sup>64</sup>. En cuanto al **aclaramiento sistémico**, todos los CI disponibles sufren un elevado metabolismo hepático a través de isoenzimas de la enzima CYP3A4, especialmente DPB/MPB y Ciclesonida/Desciclesonida<sup>65,66</sup>. Inductores enzimáticos de la CYP3A4, administrados conjuntamente con CI pueden aumentar sus concentraciones sistémicas e inducir efectos adversos sistémicos, incluso Cushing e insuficiencia adrenal, como se ha descrito en la literatura con ritonavir y fluconazol administrados conjuntamente con fluticasona<sup>67,68</sup>. Finalmente, la **unión a proteínas plasmáticas** condiciona la fracción libre que se unirá al RG y será la causante de los efectos sistémicos<sup>69</sup>. Aunque parámetros FC y FD aislados pudieran teóricamente ser relevantes para la eficacia y la seguridad, es su combinación y el peso de cada uno de ellos para un CI concreto lo que puede condicionar su efecto sobre la eficacia y seguridad, y esto no está del todo evaluado. La Tabla III resume las características FC y FD que debe reunir un CI ideal.

## Efectos secundarios

En general, todos los CI disponibles a las dosis recomendadas por las GPC presentan escasos efectos adversos clínicamente relevantes, aunque existe la posibilidad de desarrollar efectos sistémicos, de mayor o menor trascendencia con dosis moderadas-altas. Si bien los CI presentan una curva dosis-respuesta plana para la eficacia, para los efectos secundarios presentan una pendiente pronunciada, lo que estrecha el índice terapéutico con el incremento de dosis<sup>70</sup>. Los **efectos secundarios locales** oro-laríngeo-faríngeos son generalmente considerados menores y se les ha prestado escasa atención en la literatura. Sin embargo son de relevancia clínica, pues pueden afectar a la adherencia del paciente al tratamiento. Su prevalencia es estimada entre el 5 y el 58% de los pacientes tratados<sup>71</sup>. La tos durante la inhalación parece relacionada con el propelente o excipien-

tes de la formulación, se achaca a un efecto irritante local y suele mejorar con la adición de una cámara de inhalación al pMDI o cambiando de dispositivo a un DPI. La disfonía es dosis-dependiente, generalmente intermitente, reversible tras la suspensión del tratamiento y parece ocasionada por efecto miopático de los CI sobre los músculos aritenoides. Con una incidencia estimada en el 0-70%, según el método diagnóstico usado, la candidiasis bucofaríngea parece ocasionada por efecto directo del CI sobre los mecanismos de inmunidad local. Conseguir un bajo depósito orofaríngeo (pMDI con HFA como propelente o un DPI con partículas extrafinas) y la administración de CI como profármacos, que solo sufren activación a nivel pulmonar puede conllevar, teóricamente, menor prevalencia de candidiasis orofaríngea y hay estudios comparativos entre ciclesonida y otros CI que así lo indican<sup>72</sup>. Dosis de CI por debajo de los 800 mcg/día de DPB o equivalente en adultos y de 400 mcg/día en niños no conllevan **efectos sistémicos** clínicamente significativos y la trascendencia de alteraciones bioquímicas subclínicas es probablemente irrelevante, aunque no está establecido su significado a largo plazo. La ocurrencia de efectos sistémicos depende de la dosis, del dispositivo usado para la inhalación y de las características FC y FD comentadas, de modo que el potencial para causar efectos secundarios puede ser distinto según el CI. Aunque infrecuentes, se han descrito casos de insuficiencia suprarrenal aguda en niños y adultos tratados con CI a altas dosis<sup>73,74</sup>. Por otra parte, varios estudios encuentran alteraciones bioquímicas subclínicas compatibles con cierta supresión del eje (reducción del cortisol nocturno y matutino, área bajo la curva, etc), aunque no se conoce su trascendencia a largo plazo. Pueden existir diferencias entre los distintos CI y así, Derom y cols. no encuentran efecto de ciclesonida (hasta 640 mcg dos veces al día) mientras que fluticasona presentó una supresión significativa del cortisol plasmático en relación a placebo, con dosis de 880 mcg/día o superiores<sup>75</sup>. Sin embargo, una revisión reciente no permite extraer conclusiones definitivas sobre la superioridad o inferioridad de ciclesonida respecto a otros CI en cuanto a eficacia clínica y efectos secundarios, salvo para la candidiasis orofaríngea<sup>76</sup>. Aunque hay estudios que demuestran efectos de los CI sobre marcadores del metabolismo óseo, la densidad ósea y el riesgo de fracturas, otros no lo encuentran y es



difícil de aislar el efecto de confusión de otros factores de riesgo como la toma concomitante o previa de corticoides orales, el sedentarismo, la edad, el tabaquismo, o la dieta. Hay autores que encuentran una asociación negativa entre densidad ósea y dosis acumulativa de CI<sup>77</sup>, riesgo aumentado de fractura de cadera con dosis de 2.000 mcg/día de DPB o equivalente y un aumento del 12% en el riesgo de fractura de húmero por cada 1.000 mcg/día de DPB o equivalente<sup>78</sup>. Sin embargo, una revisión Cochrane no muestra efecto relevante sobre la densidad ósea y el riesgo de fracturas en todo el rango de dosis, aunque sí en los niveles de osteocalcina con dosis superiores a las recomendadas en las GPC<sup>79</sup>. Por tanto, la evidencia sugiere que dosis de CI inferiores a 1.000 mcg diarios de DPB o similar no conllevan un aumento en el riesgo de reducción en la masa ósea y fracturas, pero es probable que dosis superiores sí conlleven cierto riesgo a largo plazo. La mayor parte de los estudios disponibles encuentran un menor crecimiento en niños durante el primer año de tratamiento con CI. Así, Agertoft y cols. mostraron efectos negativos significativos sobre el crecimiento a corto plazo con budesonida y fluticasona a dosis por encima de 400 y 200 mcg/día respectivamente<sup>80</sup>. Sin embargo, los mismos autores no encuentran efecto significativo con ciclesonida con dosis hasta 160 mcg/día<sup>81</sup>, lo que sugiere la existencia de diferencias en los efectos sistémicos entre distintos CI. Datos recientemente publicados del estudio CAMP demuestran un retardo en el crecimiento en el grupo tratado con budesonida en relación a nedocromil y placebo, en los dos primeros años de tratamiento, y un efecto sobre la talla final de 1,2 cm menor en el grupo tratado con budesonida<sup>82</sup>. Parece por tanto establecido que los CI a dosis moderadas-altas en niños tienen efectos negativos sobre el crecimiento a corto plazo y efecto, aunque ligero, sobre la talla final adulta y que puede haber diferencias significativas entre CI.

Respecto a otros efectos sistémicos, el uso de CI a altas dosis produce adelgazamiento cutáneo y equimosis frecuentes por disminución de la síntesis de colágeno en la piel y fragilidad capilar. Los datos sobre una mayor prevalencia de cataratas y glaucoma en pacientes tratados con CO son discordantes en la literatura y las pruebas disponibles no permiten extraer conclusiones definitivas<sup>83,84</sup>.

## Posición actual en el tratamiento del Asma

No ha habido cambios significativos en los últimos años respecto a la posición de los CI en el tratamiento del asma y las GPC actuales apenas difieren en los escalones de tratamiento. Constituyen los fármacos de elección como tratamiento de mantenimiento y se recomienda iniciarlos en pacientes con asma leve persistente, en monoterapia y asociarlos a otro fármaco de mantenimiento (LABA, de elección), en una estrategia escalonada, solo si no se logra el control con dosis bajas. Se ajustará siempre la dosis a aquella mínima eficaz que consiga el control. Una vez logrado, se valorará en cada paciente una estrategia de descenso progresivo en la dosis, evaluando periódicamente al paciente para establecer el grado de control actual y sobre el riesgo futuro. Las GPC aportan tablas con las equivalencias de dosis equipotentes en cuanto a eficacia (Tabla I).

Dos aspectos sobre los que aún sigue existiendo controversia son la intervención precoz en el asma y el tratamiento intermitente con CI en el caso del asma leve persistente. Dado que estas intervenciones no modifican la historia natural del asma, y por otra parte existen pruebas de la presencia de inflamación y remodelado incluso en asmas leves asintomáticas y desde el inicio de la enfermedad, cabe cuestionarse la idoneidad del tratamiento desde el momento del diagnóstico inicial. A pesar de los resultados de los estudios de Haathela en la década de los 90 que aconsejaban intervenir precozmente con CI, datos del seguimiento de esta cohorte 10 años después y otros estudios como el START<sup>85</sup>, no encuentran diferencias significativas en las variables de función pulmonar entre los tratados precozmente o tardíamente, aunque los pacientes con tratamiento retrasado presentaron un control menos adecuado de la enfermedad<sup>86</sup>.

En la práctica real, muchos pacientes con asma persistente leve usan el tratamiento prescrito solo cuando presentan síntomas, por lo que una estrategia de tratamiento intermitente, en función de los síntomas, podría ser una opción alternativa para este grupo de pacientes. El estudio IMPACT encuentra que esta estrategia es superior al tratamiento continuo en cuanto a variables funcionales, marcadores de la inflamación y control del asma pero no ofrece ventajas respecto a calidad de vida y tasa de exacerbaciones gra-

ves<sup>87</sup>, concluyendo que en el asma leve persistente podría plantearse tratamiento intermitente con cursos de CI en función de un plan basado en síntomas. Papi y cols, compararon el tratamiento continuo con DPB (con/sin salbutamol) respecto a la estrategia de tratamiento a demanda con la combinación DPB/salbutamol en un solo inhalador. No encontraron diferencias significativas en el FEM matutino ni en la tasa de exacerbaciones entre los grupos, aunque la dosis de DPB usada fue un 20% menor en el grupo DPB/salbutamol a demanda y la tasa de exacerbaciones fue inesperadamente mayor en el grupo DPB/salbutamol de mantenimiento. Los autores sugirieron que el asma leve persistente puede no necesitar tratamiento continuo con CI, tal y como recomiendan las GPC, y que el uso regular de salbutamol puede ser perjudicial en pacientes con asma leve persistente<sup>88</sup>. Por otra parte, una revisión sistemática y meta-análisis reciente, que intenta estimar el riesgo de exacerbación en pacientes con asma leve persistente bien controlados que suspenden el tratamiento con CI, encuentra que, además del deterioro en los síntomas y en la función pulmonar, existe un riesgo relativo de 2,35 (95% CI 1,88-2,92) de presentar una exacerbación en los pacientes que suspenden el tratamiento<sup>89</sup>, lo que apoya el uso continuado del tratamiento con CI en el asma leve persistente. En otra revisión Cochrane, los autores concluyen que no hay pruebas suficientes que avalen una estrategia respecto a la otra en relación a la prevención de acontecimientos graves, pero que el tratamiento continuo con CI es superior al intermitente en términos de función pulmonar, parámetros de la inflamación, control del asma y uso de medicación de rescate<sup>90</sup>.

## Futuro de los corticoides inhalados en el tratamiento del asma

Los avances progresivos en la definición de fenotipos y endotipos en el asma y la búsqueda de biomarcadores que señalen los distintos fenotipos moleculares implicados en la patogenia en cada paciente están posibilitando avanzar en el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a dianas concretas del proceso inflamatorio. Sin embargo, parece poco probable que estos avances releguen a los CI a un papel se-

cundario, dado su eficacia como supresores, en paralelo, de variadas vías del proceso inflamatorio y su eficacia clínica demostrada en la mayor parte de los pacientes con asma.

Parece poco probable conseguir CI que mejoren la eficacia clínica de los disponibles actualmente, por lo que el margen de mejora parece más ligado al diseño de moléculas con menor potencial de inducir efectos adversos, sobre todo sistémicos. El desarrollo de los llamados "esteroides blandos" supuso el diseño de profármacos que presentan afinidad suficiente por el receptor y activación enzimática pulmonar, lo que conlleva una eficacia similar a los otros CI y un potencial menor de efectos secundarios; el más próximo a este concepto es la ciclesonida. Se realizaron algunos estudios con etabonato de loteprednol, que demostró resultados positivos en conjuntivitis y rinitis alérgica<sup>91</sup>, y dicloacetato de etiprednol<sup>92</sup>, pero actualmente no existen estudios registrados en desarrollo, en fase clínica, en asma. Una segunda opción ha sido el intento de lograr CI disociados (también llamados Agonistas Selectivos de los RG) que expresan mayor *transrepresión* (ligada a eficacia antiinflamatoria), que *transactivación*, condicionante en gran medida, aunque no en exclusiva, de los efectos adversos de los CI. A pesar de resultados *in vitro* e *in vivo* prometedores con algunas moléculas (RU 40066, RU 24782 y RU 24858), ninguno de ellos ha alcanzado la fase clínica y un estudio reciente con GW870086X, otro CI disociado, no ha mostrado resultados positivos sobre la variable principal, el FEV<sub>1</sub><sup>93</sup>. Estos resultados reflejan la dificultad histórica de conseguir trasladar a la clínica CI disociados y el hecho de que no está del todo claro que ambos sean los mecanismos únicos implicados en los efectos antiinflamatorios y sistémicos respectivamente. No obstante seguirá siendo una área de desarrollo en los próximos años<sup>94</sup>. Hay en desarrollo moduladores disociados no esteroideos del RG (SGRMs) que no se unen a receptores hormonales y evitan con ello los efectos secundarios sistémicos, aunque existen dudas sobre su perfil de seguridad a largo plazo por los potenciales efectos adversos derivados de la interferencia con la transactivación genética<sup>95</sup>.

Una área muy interesante de investigación es la reversión de la resistencia a los CI. Entre las posibilidades, están el tratamiento del tabaquismo y el desarrollo de fármacos que abordan algunos de los mecanismos moleculares potencial-

mente causantes de la resistencia a los CI en pacientes con asma grave<sup>96</sup>. La teofilina es un activador de las HDAC y a bajas concentraciones terapéuticas (1-5 mg/l) revierte la corticorresistencia de los GC in vitro y en modelos animales y aumenta la actividad de las HDAC en biopsias bronquiales de pacientes asmáticos<sup>97</sup>, probablemente por inhibición directa de la cinasa PI3K $\delta$ , activada por el estrés oxidativo<sup>96</sup>. Si bien aún no hay pruebas en humanos, el tratamiento con antioxidantes puede, hipotéticamente, según los estudios en modelos animales revertir la fosforilación e inactivación de las HDAC2 condicionada por estrés oxidativo y el aumento secundario en la expresión de la PI3K- $\delta$ <sup>98</sup>. El tratamiento con Vit D3 restaura la secreción disminuida de IL-10 en asmáticos córtico-resistentes y podría ser una vía terapéutica eficaz en este tipo de pacientes<sup>99</sup>.

En resumen, estamos asistiendo al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos contra dianas específicas del proceso inflamatorio, que van a permitir una aproximación terapéutica personalizada para cada paciente, especialmente aquellos pacientes con asma grave. No obstante, es muy probable que en las próximas décadas, los CI sigan siendo, solos o combinados con otros fármacos de mantenimiento, el tratamiento de elección para la mayor parte de los pacientes con asma persistente. Aún parecen existir márgenes de mejora para el tratamiento con CI, con el diseño de moléculas con mejor índice terapéutico, menor potencial de efectos adversos, el desarrollo de dispositivos para la inhalación más eficientes y el abordaje de la reversión de la resistencia a los CI con distintas aproximaciones terapéuticas complementarias.

## BIBLIOGRAFÍA

- Osler W. The principles and practice of Medicine. New York. D Appleton and Co. 1982.
- McCombs RP. Serial courses of corticotrophin or cortisone in chronic bronchial asthma. *N Engl J Med* 1952;247(1):1-6.
- Morrow Brown H, Storey G, George WHS. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *BMJ* 1972;1:585-590.
- Haahtela T, Järvinen M, Kava T et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325(6):388-92.
- Haahtela T, Järvinen M, Kava T et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-705.
- Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(Pt1):890-899.
- Cockcroft DW. The bronchial late response in the pathogenesis of asthma and its modulation by therapy. *Ann Allergy* 1985;55(6):857-862.
- Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002738.
- Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long-term prevention of hospitalization for asthma. *Thorax* 2002;57:880-884.
- Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332-6.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000 Oct 12;343(15):1054-63.
- Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Beclomethasone at different doses for chronic asthma (review) *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002879.
- Masoli M, Holt S, Weatherall M et al. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2004;23(4):552-558.
- Holt S, Suder A, Weatherall M et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: a meta-analysis. *BMJ* 2001;323(7307):253-256.
- Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: An overview of Cochrane systematic reviews. *Respiratory Medicine* 2006;100:1297-1306.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline- defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 836-44.
- Ducharme FM, Ni Chroinin M. Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(4):CD005533.
- Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chro-

- nic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (5):CD002314.
19. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Asthma Education and Prevention Program. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication number 08-5846. 2007. Disponible en <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma>.
20. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2009). *Arch Bronconeumol* 2009;45:1-35. Disponible en <http://www.gemasma.com>.
21. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Disponible en <http://ginasthma.org>.
22. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guidelines on the Management of Asthma. 2012. Disponible en <http://sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>
23. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *New Engl J Med* 2005; 353:1711-1723.
24. Pujols L, Mullol J, Picado C. Alpha and beta glucocorticoid receptors: relevance in airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:93-99.
25. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005 *Br J Pharmacol* 2006;148:245-254.
26. Cosío BG, Torrego A, Adcock IM. Mecanismos moleculares de los glucocorticoides. *Arch Bronconeumol* 2005;41(1):34-41.
27. Barnes PJ. Biochemical Basis of Asthma Therapy. *J Biol Chem* 2011;286(38):32899-32905.
28. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011;163:29-43.
29. Ward C, Pais M, Bish R, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002;57:309-16.
30. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M et al. Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:983-9.
31. Stellato C. Post-transcriptional and Nongenomic Effects of Glucocorticoids. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:255-263.
32. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 2006;130(5):1301-1311.
33. Rodrigo GJ. Conceptos básicos sobre la utilización de corticoides inhalados en el tratamiento de la exacerbación asmática. *Arch Bronconeumol* 2006;41(10):534-540.
34. ALERTA 2008. Guía ALAT-SEPAR ALERTA. América Latina y España: Recomendaciones para la Prevención y el Tratamiento de la Exacerbación Asmática. Barcelona: Ed. Mayo. 2008.
35. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12;12:CD002308.
36. Szefer SJ, Martin RJ, King TS. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):410-418.
37. Zeiger RS, Szefer SJ, Philips BR et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:45-52.
38. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009;373:1905-17.
39. Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma. Definitions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S45-S48.
40. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004; 13:1353-1359.
41. Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, et al. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1285-1291.
42. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:453-459.
43. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(5):388-95.
44. Green RH, Brightling CE, Woltmann G et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57(10):875-879.
45. Cosío BG, Mann B, Ito K et al. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:141-147.
46. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):636-45.
47. Leung DY, Hamid Q, Vottero A et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J Exp Med* 1997;186:1567-1574.
48. Alcorn IF, Crowe CR, Kolls JK et al. TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol* 2010;72:495-516.

49. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma. *J Clin Invest* 2006;116:146.
50. Heijink I, van Oosterhout A, Kliphuis N et al. Oxidant-induced corticosteroid unresponsiveness in human bronchial epithelial cells. *Thorax* 2014;69(1):5-13.
51. Thomson, N.C.; Spears, M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:57-63.
52. Derendorf H, Nave R, Drollmann A et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006;28:1042-1050.
53. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2007;47:782-789.
54. Salter M, Biggadike K, Matthews JL et al. Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293: L660-L667, 2007.
55. Newton R, Leigh R, Giembycz MA. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung diseases. *Pharm Ther* 2010;125:286-327.
56. Consenso SEPAR/ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol* 2013;49(Supl 1):2-14.
57. Woodcock A, Acerbi D, Poli G. Modulite technology: pharmacodynamic and pharmacokinetic implications. *Respir Med.* 2002 Aug; 96 Suppl D:S9-15.
58. Newman S, Salmon A, Nave R et al. High lung deposition of <sup>99m</sup>Tc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med* 2006;100:375-84.
59. Mariotti F, Sergio F, Acerbi D et al. Lung deposition of the extra-fine dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate via the NEXT DPI® in healthy subjects, asthmatic and COPD patients. *ERS Annual Congress, Amsterdam, 2011.*
60. Thongngarm T, Silkoff PE, Kossack WS et al. Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J Asthma* 2005;42:257-263.
61. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:326-332.
62. Barnes N, Price D, Colice G, et al. Asthma control with extrafine-particle hydrofluoroalkane-beclomethasone vs large-particle chlorofluorocarbon- beclomethasone: a real-world observational study. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1521-1532.
63. Müller V, Gálffy G, Eszes N, et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med.* 2011;11:40.
64. Baptist AP, Reddy RC. Inhaled corticosteroids. Are they all the same?. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:1-12.
65. Deeks ED, Perry CM. Ciclesonide: a review of its use in the management of asthma. *Drugs* 2008;68:1741-1770.
66. Kelly HW. Pharmaceuticals characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:326-334.
67. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Chiu I et al. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literatura. *HIV Med.* 2008 Jul; 9(6):389-96.
68. Hoover WC, Britton LJ, Gardner J, Rapid onset of iatrogenic adrenal insufficiency in a patient with cystic fibrosis-related liver disease treated with inhaled corticosteroids and a moderate CYP3A4 inhibitor. *Ann Pharmacother* 2011; 45(7-8):e38.
69. Padden J, Skoner D, Hocchaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids. *J Asthma* 2008;45(S1):13-24.
70. Powell H, Gibson PJ. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178(5):223-225.
71. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids. Current understanding and review of the literatura. *Chest* 2004;126:213-219.
72. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ et al. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28; 2:CD010352.
73. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87(6):457-461.
74. Molimard M, Girodet PO, Pollet C et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. *Drug Saf* 2008;31(9):769-74.
75. Derom E, van De Velde V, Marissens S et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18(5):328-336.
76. Kramer S, Rottier BL, Scolten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Feb 28;2:CD010352.

77. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000;355(9213):1399-1403.
78. Suissa S, Baltzan M, Kremer R et al. Inhaled and nasal corticosteroids use and the risk of fractures. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:83-86.
79. Jones A, Fay JK, Burr M et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003537.
80. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J* 1997;10(7):1507-1512.
81. Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):940-945.
82. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012;367(10):904-912.
83. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J et al. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:571-579.
84. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *J Am Med Assoc* 1997;277:722-727.
85. Haahtela T, Tamminen K, Kava T, et al. Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1180-1185.
86. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al., START Investigators Group. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-1174.
87. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-1528.
88. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
89. Rank MA, Hagan JB, Park MA et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):724-9.
90. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Feb 28;2:CD009611.
91. Hohlfeld KN, Geldmacher H, Larbig M et al. Effect of loteprednol etabonate nasal spray suspension on seasonal allergic rhinitis assessed by allergen challenge in an environmental exposure unit. *Allergy* 2005;60(3):354-9.
92. Kurucz I, Németh K, Mészáros S et al. Anti-inflammatory effect and soft properties of etiprednol dicloacetate (BNP-166), a new, anti-asthmatic steroid. *Pharmazie* 2004;59(5):412-416
93. Bareille P, Hards K, Donald AC. Efficacy and safety of once-daily GW870086 a novel selective glucocorticoid in mild-moderate asthmatics: a randomised, two-way crossover, controlled clinical trial. *J Asthma* 2013;50(10):1077-1082.
94. Newton R, Holden NS. Separating transrepression and transactivation: a distressing divorce for the glucocorticoid receptor? *Mol Pharmacol* 2007;72(4):799-809.
95. De Bosscher K, Haegeman G, Elewaut D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:497-504.
96. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):636-645.
97. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K et al. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med* 2004;200:689-695.
98. Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther* 2006;111:476-94.
99. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116:146-155.