



¿Existe asociación entre el uso crónico de fluticasona inhalada y el desarrollo del síndrome de Cushing en la población pediátrica?

Asist. Dra. Patricia Purtscher y Ayu. Br. Francisco Fernández

El uso de medicamentos durante la edad pediátrica es frecuente tanto por breves períodos de tiempo como de forma crónica. Los glucocorticoides inhalados son una piedra angular del tratamiento del asma. En nuestro país uno de los fármacos más utilizados es como tratamiento controlador es fluticasona, cuya acción resulta principalmente en la inhibición de múltiples procesos inflamatorios como la actividad de células inflamatorias y la secreción de citoquinas (1).

Para el tratamiento controlador del asma los glucocorticoides se prefieren por vía inhalatoria, esto permite optimizar efectos de la dosis administrada en la vía aérea, disminuyendo la absorción y por ende los efectos sistémicos, la mayoría de los cuales son efectos adversos. Si bien la vía inhalatoria disminuye la incidencia de estos, no es capaz de evitarlos por completo porque siempre se absorbe cierta cantidad de fármaco.

En sus indicaciones por la Administración de Medicamentos y Alimentos (por sus siglas en Inglés, FDA) y la agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), la formulación de fluticasona propionato para administración por vía inhalatoria se encuentra aprobada para el tratamiento controlador o de mantenimiento del asma persistente. En el caso de AEMPS, no se encuentra aprobada esta indicación para menores de 16 años, la FDA aprueba esta indicación en pacientes de 4 años o mayores (2,3). En la ficha técnica de la FDA, se recomiendan dosis iniciales de fluticasona inhalada de 176µg/día en pacientes de 4-11 años, siendo esta la dosis máxima (3).

El Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría en conjunto con la AEMPS realiza recomendaciones de uso en las siguientes situaciones clínicas:

-lactantes a partir del año de vida, niños y adolescentes, para el tratamiento de mantenimiento del asma bronquial.

-lactantes para el tratamiento de mantenimiento y preventivo de las sibilancias recurrentes inducidas por infecciones respiratorias y por desencadenantes múltiples, reconociendo el uso *off label*.

La guía española para el manejo del asma (GEMA) del año 2024 recomienda el uso en niños mayores de 3 años como la primera línea de tratamiento con mejoría a corto, mediano y largo plazo. En lactantes y preescolares, principalmente cuando presentan un perfil de crisis y sintomatología desencadenada ante procesos infecciosos virales, es recomendado realizar una prueba terapéutica valorando el beneficio vs riesgo de la indicación. En esta misma se encuentra la indicación de uso de GCI asociado a agonistas adrenérgicos beta 2 de acción larga a partir de los 4 años de edad o menores (4). En cuanto a la dosis y pautas de administración plantea que depende del grado de control del asma, recomendando la dosis mínima eficaz según la respuesta individual, oscilando desde 50 µg cada 12 horas hasta los 500-1000 µg cada 12 horas (5).

Las dosis de fluticasona propionato inhalada se puede clasificar según los ensayos clínicos de eficacia y seguridad utilizados para realizar las fichas técnicas, en el caso de la GEMA, se clasifica en: dosis baja (100-250µg/día), dosis media (251-500µg/día) y dosis alta (501-1000µg/día) (4).

En el formulario terapéutico de medicamentos (FTM) del Ministerio de Salud Pública de 2012 se encuentran incluidos los corticoides inhalados, fluticasona propionato está disponible en nuestro medio en formulación como polvo y aerosol para inhalación bucal. También en combinaciones a dosis fijas con salmeterol (6).

Con respecto a la farmacocinética de fluticasona propionato, si bien la mayoría (80-90%) de la dosis administrada por vía inhalatoria se deglute, menos de 1% tiene biodisponibilidad por esta vía. La mayoría de la dosis se absorbe en el tracto respiratorio, donde no sufre metabolización hepática antes de llegar a la circulación sistémica (2,3).

En la ficha técnica de AEMPS, los trastornos endocrinológicos como Síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal aparecen definidos con una frecuencia muy rara (1/10.000) (2).

Según datos de VigiAccess hasta fines de 2024, del total de reportes (47.052) para fluticasona, los trastornos endocrinológicos comprendieron 1% (834), de los cuales 292 corresponden al Síndrome de Cushing.

Para contestar a la pregunta de si fluticasona podría ocasionar Síndrome de Cushing en niños se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed utilizando los términos naturales "fluticasone", "Cushing", "children" y "pediatrics", no se limitó por tiempo ni por tipo de estudio. De los 17 estudios encontrados, se excluyeron 12 dado que correspondían a interacciones con otros fármacos como antivirales o antimicóticos, se excluyeron 4 estudios porque no se adecuaban a la pregunta clínica o por su metodología. Se seleccionó 1 estudio de esta búsqueda. Dada la escasez de resultados se hizo una nueva búsqueda utilizando los términos "fluticasone" y "Cushing", sin filtros de tiempo ni tipo de estudio. Se encontraron un total de 63 artículos nuevos de los cuales describiremos 2, el resto se excluyeron por los mismos motivos explicados anteriormente.

Un estudio realizado en Australia, publicado en el año 2003, de forma conjunta por equipos de endocrinología y medicina respiratoria, se trató de un estudio transversal, en el que se incluyeron niñas, niños y adolescentes con diagnóstico de asma, que recibían tratamiento con fluticasona inhalada a dosis mayores o iguales a 1000 µg día, por un período mayor o igual a 6 meses al momento del inicio del estudio. Se excluyeron (n13) aquellos individuos que: no presentaban adherencia terapéutica, habían recibido corticoides sistémicos 2 semanas previas o durante el enrolamiento. Se incluyeron 50 individuos, la media de edad fue 13.5 años y el promedio de tiempo de tratamiento con corticoides inhalados fue de 2 años. Se obtuvieron muestras de cortisol basal, y los que presentaron valores insuficientes se les realizó una prueba con estímulo con tetracosactrida para valorar la reserva funcional adrenal. De estos, en 36 se constató un cortisol basal en rango de insuficiencia. Se les realizó prueba con estímulo, de los cuales 6 se demostró una reserva funcional comprometida, y de estos 3 se constató niveles séricos muy disminuídos por lo cual requirieron terapia de reemplazo. Respecto a la relación entre el valor de cortisol basal y la dosis de fluticasona, se planteó una relación inversa, siendo a mayor dosis de fluticasona menor el nivel de cortisol basal, pero no se logró una significancia estadística. Además plantean diferencias en cuanto al tipo de dispositivo usado. Cabe mencionar que ninguno de los pacientes presentaba elementos clínicos compatibles con insuficiencia suprarrenal, sino que fue diagnosticado meramente por resultados paraclínicos (8).

Los siguientes estudios revisados incluyen los reportes de casos:

Un caso de 1999 en EEUU de una niña de 9 años que recibía fluticasona propionato inhalada en una dosis de 550µg/día para el tratamiento de su asma bronquial. Consultó en marzo de 1997 por náuseas, aumento del apetito y sofocos. Al examen físico presentaba estigmas Cushingoides, con un cortisol sérico a las 8 am menor a 1µg/dL. Se realizó un plan de desprescripción donde, desde marzo hasta octubre de ese año se disminuyó gradualmente la dosis hasta alcanzar valores de 88µg/día. Los síntomas remitieron y los niveles de cortisol sérico a las 8 am fueron de 7,1µg/dL en la última medición. Se constató un buen control del asma al finalizar la intervención (9).

En otro reporte de caso en 1991, publicado en la revista europea Pediatrics, describe el caso de un niño en tratamiento con corticoides por asma y dermatitis atópica, presentando mal control de sus patologías, por lo que requiere el inicio del tratamiento de control de síntomas a los 10 años, iniciado con dipropionato beclometasona, que posteriormente requiere aumento de dosis desde los 12 años. Tras 12 semanas de este último aumento de dosis presenta aspecto cushingoide con marcado enlentecimiento en su curva de crecimiento talla vs. edad y acompañado de retraso en la edad ósea y estadio prepuberal. En paraclínica se constata valores de cortisol descendidos. Se logra buen control del asma y eccema. Se suspende el tratamiento con corticoides inhalados, en un mes presentó valores de cortisol basal normales y en 6 meses recuperó su aspecto previo al tratamiento y logró recuperación en la talla (10).

Por tanto, a partir de los datos analizados, es posible considerar que el Síndrome de Cushing es un efecto adverso de fluticasona vinculado a la dosis empleada (750µg/día), según las fuentes revisadas corresponde a una dosis alta. Este configura una reacción adversa tipo "A" (vinculada a la dosis) y tipo "C" (vinculada al tiempo de exposición), lo que genera concentraciones a nivel plasmático suficientes para inhibir el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal de forma sostenida, favoreciendo el cuadro clínico.

Un aspecto pertinente a considerar es la influencia de la dosis acumulada de corticoides que reciba en otras situaciones, por ejemplo, la administración de corticoides sistémicos en las exacerbaciones del asma, así como por otras vías en otras situaciones clínicas. De todos modos, la influencia de esto no está consistentemente establecida en la bibliografía.

Para favorecer un uso racional es conveniente administrar el medicamento a la mínima dosis efectiva (que permita un control de síntomas) y durante el menor tiempo de exposición posible (disminuyendo la probabilidad de aparición de efectos adversos). En esta línea, la monitorización de la terapéutica es esencial para establecer la efectividad y seguridad de la misma, mediante la valoración clínica y paraclínica (ej: dosificación de cortisol matinal)

Cómo citar este artículo

Purtscher P, Fernández F. ¿Existe asociación entre el uso crónico de fluticasona inhalada y el desarrollo del síndrome de Cushing en la población pediátrica?. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2025. [Citado: año, mes] 2025; 16(1). 4p.

Bibliografía

1. Florez, J. Farmacología Humana. 6a edición, Masson, 2014.
2. Fluticasona cipla 125µg y 200µg. Ficha técnica AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79477/FichaTecnica_79477.html.pdf
3. Flovent (fluticasona propionato) 44µg, 110µg y 220µg. Ficha técnica FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021433s015lbl.pdf
4. GEMA 5.4. Guía Española para el Manejo del Asma. Disponible en: https://www.semg.es/images/2024/documentos/GEMA_54.pdf
5. Comité de medicamentos de la asociación española de pediatría. Pediamecum. 2020. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/fluticasona-inhalada>
6. Ministerio de Salud Pública. Listado de medicamentos. Uruguay. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
7. Organización Mundial de la Salud. Vigiacess (diciembre de 2024). Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
8. D Sim, A Griffiths, D Armstrong, C Clarke, C Rodda, N Freezer. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. 2003. DOI: 10.1183/09031936.03.00306302
9. A V Taylor, N Laoprasert, D Zimmerman, M I Sachs. Adrenal suppression secondary to inhaled fluticasone propionate. 1999. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63515-6
10. K Priftis, M L Everard, A D Milner. Unexpected side-effects of inhaled steroids: a case report. 1991. DOI: 10.1007/BF02093730