



## ENTREVISTAS A EXPERTOS

**Dra. Ana Marta Koatz**

*“Una sola vía, una sola enfermedad:  
rinitis alérgica y asma”*

INVESTI

# Papel de los Corticoides Tópicos en la Rinitis Alérgica y las Enfermedades Asociadas

## Role of local corticoids in allergic rhinitis and related diseases

“La vía aérea es una sola, por lo tanto: una sola vía, una sola enfermedad.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)



Entrevista exclusiva a

### Doctora Ana M. Koatz

Médica, Vicedirectora Carrera Especialista en Alergia e Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, UBA; Directora del Curso Superior a Distancia en Alergia e Inmunología Clínica, AAIBA; Ex Presidenta de AAIBA; Miembro del Comité Asesor de AAIBA; Médica del Hospital Vélez Sarsfield, Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
akoatz@gmail.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Ciudad de Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)  
**SIIC: De acuerdo con los conceptos actuales, ¿cuál es el vínculo entre afecciones como la rinitis alérgica y el asma bronquial?**

AMK: La vía aérea es una sola, por lo tanto: una sola vía, una sola enfermedad. La enfermedad inflamatoria se presenta en toda la vía aérea y lo hace clínicamente de manera diferente según la constitución de cada una de sus partes; así, en la vía aérea superior se expresa como prurito, obstrucción, secreción y estornudos; en tanto, en la vía aérea inferior lo hace con tos, disnea y sibilancias. El mejor tratamiento que pudiera implementarse para el asma no lo será si al mismo tiempo no se realiza el correspondiente a la rinitis. Sin duda, a la luz de los actuales conocimientos, la rinitis alérgica es un factor de riesgo para el asma. Tal afirmación puede encontrarse en las principales directrices al respecto, tales como *Global Initiative for Asthma* (GINA), *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA) y *British Guideline on the Management of Asthma*, entre otras.

**¿La presencia de elementos patogénicos comunes a estas afecciones implica la búsqueda de estrategias terapéuticas en común?**

Como ya ha sido explicado, es imperativo que se hagan en común. Hay que tener en cuenta que, si bien las manifestaciones clínicas son diferentes, el proceso inflamatorio que las provoca es el mismo: un mecanismo mediado por IgE, con producción de anticuerpos específicos, el cual, por otra parte, si no es tratado correctamente en tiempo

y forma, cronifica y lleva a la remodelación tanto en la vía aérea superior como en la inferior. Ello indica que si no se realiza el tratamiento de ambas enfermedades, el riesgo es pasar de afecciones básicamente reversibles a otras que no lo son.

**¿Cuál es el papel de los corticoides tópicos en la terapia de la rinitis alérgica intermitente?**

El enfoque farmacológico dependerá de la frecuencia, la gravedad y la duración de los síntomas. Hay que tener en cuenta que en la fase inicial de la reacción alérgica, cuando se liberan la histamina y los mediadores inflamatorios preformados, predominan los síntomas inmediatos como los estornudos y el prurito, mientras que en la fase tardía, en la que se induce la síntesis de mediadores formados a partir del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, etc.), los síntomas predominantes son rinitis y obstrucción nasal. Por lo tanto, para combatir los síntomas de la fase inicial los antihistamínicos podrían ser apropiados; sin embargo, pasado ese breve período inicial, ya en la fase tardía de la respuesta alérgica, los corticoides nasales son los fármacos más eficaces debido a su efecto antiinflamatorio. En cuanto a la reacción inflamatoria en sí, los corticoides reducen la síntesis y la liberación de sus mediadores. Inhiben la fase inicial de las reacciones alérgicas mediadas por IgE y mastocitos, así como la migración de las células inflamatorias al tejido nasal.

Los corticoides nasales reducen la congestión nasal y alivian todos los síntomas característicos de la rinitis alérgica, incluidos los síntomas oculares.

Existen estudios clínicos controlados que han puesto de manifiesto que los corticoides tópicos intranasales producen mayor alivio de los síntomas, especialmente la obstrucción nasal, que los antihistamínicos orales.

Por lo antedicho, en la rinitis intermitente, sobre todo moderada a grave, está absolutamente indicado el uso de corticoides tópicos intranasales.

Es importante recordar que el efecto de los corticoides inhalados (CI) no es inmediato, sino que alcanzan su máxima eficacia entre las 2 y 6 semanas de tratamiento. Por este motivo, su efectividad es mayor con el uso regular.

Por ello, si la rinitis intermitente es estacional se debe iniciar el tratamiento antes de la exposición al alérgeno.

### **¿Esos conceptos pueden extrapolarse a la rinitis persistente? ¿Por qué?**

En la rinitis persistente es cuando más se debe tener en cuenta esta medicación, ya que disminuye significativamente los elementos de la fase temprana al actuar sobre la IgE específica y los mastocitos; también disminuye en forma preponderante los de la fase tardía, casi hasta su completa inhibición.

Es importante tener en cuenta que el comienzo de acción de los corticoides nasales es lento y no aparece hasta 6 a 8 horas después de la primera dosis, o incluso más tarde (24 horas). La respuesta terapéutica máxima suele manifestarse después de varios días de tratamiento, en algunos casos luego de un par de semanas. Se aconseja empezar con la dosis máxima según la edad y la gravedad de los síntomas, y una vez controlados éstos, reducirla gradualmente hasta la dosis mínima eficaz.

Los corticoides tópicos nasales no deben usarse a demanda; su efecto máximo se alcanza cuando se administran de forma pautada durante 2 a 4 semanas, por lo que en los casos de rinitis persistente es ideal utilizarlos en forma continua durante la persistencia y bajo control médico.

### **En pacientes pediátricos y adolescentes se discute la presunta reducción ponderoestatural vinculada con el uso de corticoides intranasales o inhalados a largo plazo. ¿Cuál es la información actualmente disponible?**

No existe más discusión al respecto. Con el tiempo de existencia y aplicación de dichos medicamentos, el número de estudios que avalan lo dicho son muchos. Hablamos entonces de medicina basada en la evidencia para los corticoides de última generación.

### **¿Qué se espera de un corticoide tópico?**

Que tenga la mayor lipofilia, lo cual le conferirá una disolución lenta para que su permanencia en las membranas sea la mejor. Que tenga la mayor afinidad posible a los receptores. Estas dos características le otorgan una alta potencia local. Que su pasaje a la circulación sea mínimo, o sea que tenga la menor biodisponibilidad posible, lo cual también estará regido por su lipofilia, de manera que exista la menor cantidad de efectos adversos. Tan baja biodisponibilidad hace que no interfiera sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Que tengan la mayor permanencia en las membranas, pues su actuación local será mayor y durante más tiempo.

De todo lo dicho, y sobre la base de los estudios pasibles de ser consultados, se infiere que con los corticoides tópicos actuales es despreciable la reducción ponderoestatural y, si ésta existiese levemente, desaparecerá con el crecimiento. Por este motivo se lo utiliza sin problemas en niños a partir de los 2 años de edad.

### **¿Qué características diferencian a la mometasona de otros corticoides tópicos en pacientes tratados por rinitis alérgica?**

Basándonos en el punto anterior, baste decir que, en orden creciente, los corticoides tópicos más lipófilos son: beclometasona, budesonida, fluticasona y mometasona.

El promedio de la biodisponibilidad de estos fármacos, respectivamente, es: 44%, 34%, 0.01% y 0.001%.

De lo dicho surge que la mometasona es la de mejor y más lenta disolución, con mayor lipofilia y mayor permanencia en los tejidos; es decir, presenta mayor acción antiinflamatoria local y menores efectos adversos.

### **Del mismo modo, la mometasona puede indicarse para el tratamiento de sujetos con asma bronquial. ¿Se dispone de datos recientes acerca de su eficacia y seguridad?**

El tratamiento del asma con mometasona inhalada resulta la disminución del edema, el incremento de los receptores beta en las células musculares lisas, la reducción del número de mastocitos, el descenso de la producción de citoquinas y la disminución de la supervivencia de las células inflamatorias.<sup>1-2</sup>

Los pacientes con asma tratados con mometasona inhalada presentan mejora de la función pulmonar, menor necesidad de agonistas beta, mejora de los síntomas nocturnos y reducción de los síntomas diurnos, mejor capacidad para el ejercicio, menor número de exacerbaciones de asma, menor número de consultas médicas urgentes, menor número de hospitalizaciones, menor mortalidad y mejor calidad de vida.

Esto quedó demostrado en varios estudios realizados tanto en adultos como en niños desde los 4 años de edad, en los cuales se valoró la eficacia de la mometasona en pacientes con asma persistente leve a moderada. Se comprobó una mejoría significativa en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), en el flujo espiratorio máximo matinal, o en ambos. En los adultos, según la gravedad de la afección, se utilizaron dosis de 200 a 400 µg 1 o 2 veces por día, mientras que en los niños, 100 µg 1 o 2 veces por día. En estos casos se comparó mometasona con placebo. Cuando se lo hizo con budesonida inhalada, la variación porcentual del VEF<sub>1</sub> fue significativamente mayor, desde el punto de vista estadístico, que la observada con budesonida.<sup>3-4</sup> Se comprobó, asimismo, menor necesidad de medicación de rescate y mayor cantidad de días libres de síntomas.

Las normativas actuales enfatizan que el tratamiento más efectivo para el enfoque del asma persistente es la administración diaria de CI. El furoato de mometasona es un CI eficaz y seguro, cuya ventaja principal es haber sido aprobado para ser administrado en una sola dosis diaria para el tratamiento inicial y de mantenimiento de pacientes con asma que requieran corticosteroides para controlar la inflamación de las vías respiratorias.

Respecto de la seguridad, en los estudios realizados para comprobarla se tomó en cuenta la concentración de cortisol plasmático matinal, en comparación con los pacientes control que habían recibido ningún corticoide. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

### **En otro orden, en un subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se reconoce un componente de obstrucción reversible. ¿Pueden esos individuos beneficiarse con el uso de mometasona?**

En caso de existir un componente con obstrucción reversible, nuevamente nos referimos a la inflamación

subyacente. Todo lo expuesto para el asma es válido en estos casos para la EPOC. Esto quedó demostrado en diferentes estudios y queda claro en las normativas *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) y su actualización 2015: "El tratamiento regular con corticoides inhalados mejora síntomas, función pulmonar, calidad de vida y reduce la frecuencia de las exacerbaciones en pacientes con EPOC con un  $VEF_1 < 60\%$  del valor de referencia".<sup>5-9</sup>

Retirar el tratamiento con CI puede dar lugar a exacerbaciones en algunos pacientes. Otras investigaciones en sujetos con EPOC grave y muy grave, los CI podrían ser retirados gradualmente durante un período de 3 meses, sin aumentar el riesgo de exacerbaciones a mediano plazo, aunque la función pulmonar se deteriora significativamente.

### **La asociación entre mometasona y agonistas beta<sub>2</sub>, como el formoterol, podría vincularse con beneficios a corto y largo plazo. ¿En qué sujetos asmáticos o con EPOC recomendaría su uso? ¿Por qué?**

El tratamiento a largo plazo con CI acompañados de agonistas beta<sub>2</sub>, se recomienda en pacientes con exacerbaciones de la EPOC frecuentes, graves y muy graves y que no son adecuadamente controlados sólo por broncodilatadores de acción prolongada (GOLD 2015).

En el caso del asma, se recomienda el uso combinado de CI y agonistas beta<sub>2</sub> en pacientes con asma persistente, necesarios ambos fármacos por largos períodos. Se debe tener en cuenta que el uso de un solo dispositivo aumenta la adhesión al tratamiento. Además, esta combinación resulta eficaz en el asma mal controlada. Se ha comprobado que la combinación es más útil que la administración de cada fármaco por separado, con una mejora sustancial de la calidad de vida y una reducción en el uso de mediación de rescate.

### **¿Se podría decir que alergia y asma se asocian con el concepto de: "una vía, una enfermedad"?**

Los estudios epidemiológicos han demostrado con claridad que la rinitis y el asma coexisten frecuentemente.<sup>10-11</sup> La mayoría de los pacientes con asma tiene rinitis, la cual se presenta en más del 75% de los individuos con asma alérgica (extrínseca) y en más del 80% de aquellos con asma no alérgica (intrínseca).<sup>12</sup> Sin embargo, en muchas ocasiones el enfermo sólo refiere los síntomas que más le preocupan o le son molestos, que en la mayoría de los casos son las manifestaciones bronquiales. En este sentido, Gaga et al.<sup>13</sup> constataron la presencia de inflamación nasal en un grupo de pacientes asmáticos que negaban la presencia de síntomas de rinitis. Es decir, aunque estos sujetos se consideren libres de síntomas, casi siempre se demuestra presencia de alteración nasal.

La prevalencia de asma en pacientes con rinitis varía entre un 15% y 40%. Destaca el hecho de que, en aquellos con rinitis estacional, el asma se presenta en el 10% al 15% de los casos, mientras que en aquellos con rinitis grave persistente se manifiesta en un 25% a 40%.<sup>14</sup>

Además, la intensidad de la rinitis se relaciona directamente con la gravedad del asma. En varios estudios se ha señalado que la rinitis alérgica es un factor de riesgo importante para la aparición de asma.

### **¿Es decir que el tratamiento de la rinitis alérgica en pacientes que a su vez presentan asma disminuye los síntomas de esta última así como sus exacerbaciones, con la consecuente mejora de la calidad de vida?**

Diversas investigaciones clínicas y experimentales han analizado la conexión existente entre la rinitis y la presencia de inflamación y alteraciones funcionales en la vía respiratoria inferior. Tras provocaciones nasales con alérgeno realizadas a pacientes con rinitis alérgica, se ha demostrado un incremento de la hiperreactividad bronquial y cambios en la función pulmonar.<sup>15-16</sup>

Braunstahl et al.<sup>17</sup> estudiaron la expresión de las moléculas de adhesión en biopsias nasales y bronquiales obtenidas de forma previa y 24 horas después de la provocación nasal con alérgeno en pacientes con rinitis estacional. Encontraron un aumento significativo de los eosinófilos en el epitelio y la lámina propia nasal, así como en el epitelio bronquial a las 24 horas, lo cual se relacionó en forma directa con la expresión de las moléculas de adhesión. También, detectaron un aumento significativo del número de eosinófilos y de la concentración de interleuquina 5 en las muestras de sangre obtenidas a las 24 horas. Beeh et al.<sup>18</sup> estudiaron marcadores de la inflamación en esputo inducido y en plasma, de forma previa y 24 horas después de realizar una provocación nasal con extractos de pólenes a pacientes alérgicos fuera de la época estacional. Encontraron un aumento de los marcadores de la inflamación (proteína catiónica de los eosinófilos y molécula de adhesión intercelular) en esputo, lo cual se relacionó con un incremento de los valores de interleuquina 5 en el plasma.

La interrelación existente entre rinitis y asma también se ha descrito en estudios que han evaluado el efecto de los corticoides tópicos nasales sobre la inflamación bronquial y la función pulmonar funcional. En otras investigaciones se ha comunicado una mejora de la función pulmonar y de la hiperreactividad bronquial. Asimismo, se informó que el tratamiento correcto de la rinitis con estos fármacos reduce la frecuencia tanto de las visitas a las salas de urgencias por exacerbaciones de asma como de los ingresos hospitalarios.

De acuerdo con las normativas *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA), los pacientes con rinitis alérgica deben ser evaluados sobre la presencia de asma; los enfermos con asma deben ser evaluados sobre la presencia de rinitis; una estrategia terapéutica adecuada debe combinar el enfoque de las vías respiratorias superior e inferior en términos de eficacia y seguridad. El tratamiento de referencia (*gold standard*) de la rinitis son los corticoides tópicos, también en el asma, sea éste combinado o no según las necesidades del caso.

### **Si tuviera que elegir un corticoide tópico inhalado para el tratamiento del asma por sus características farmacocinéticas ideales que permitan una alta eficacia en la vía aérea y mínimos efectos adversos orofaríngeos y sistémicos, ¿podría ser la mometasona la elección adecuada?**

Obviamente sí. Ha quedado demostrada ampliamente en diferentes estudios, tanto en rinitis alérgica<sup>19</sup> como en asma,<sup>20</sup> la eficacia de la mometasona en este sentido. Sus mecanismos fueron ya descritos y son la base de su eficacia y sus efectos adversos mínimos.

### ¿Considera a la mometasona un corticoide importante para el tratamiento de otras enfermedades alérgicas? ¿Por qué?

El furoato de mometasona es un corticoide tópico utilizado en las afecciones de la piel. Tiene propiedades antiinflamatorias, antipruriginosas y vasoconstrictoras. También, en su presentación en crema y loción, su biodisponibilidad es mínima y su eficacia y seguridad han sido demostradas. Al ser un corticoide de potencia media se recomienda por producir raramente los efectos adversos inherentes a estos corticoides tópicos: sensación de quemazón, foliculitis, reacción similar al acné, picor, signos de adelgazamiento de la piel, aumento del vello cutáneo, disminución de la coloración de la piel, inflamación de la piel alrededor de la boca, estrías. Asimismo, debe considerarse su utilidad en afecciones no alérgicas como la poliposis nasal (eosinofílica, no alérgica).

### ¿Qué elementos deben tenerse en cuenta en la elección de un corticoide tópico inhalado?

A pesar de las bondades de los corticoides tópicos e inhalados es importante tener en cuenta, al momento de su elección, que sean los de más alta potencia local, utilizando la menor dosis que sea eficaz, con la menor biodisponibilidad, los menores efectos adversos, eficacia clínica comprobada y adecuada relación costo/beneficio.

### A modo de conclusión, ¿cuáles son sus recomendaciones para la práctica clínica tanto con adultos como con niños?

Recomiendo el uso de furoato de mometasona, tanto en su presentación como polvo para inhalación bronquial como en aerosol nasal, debido a su excelente perfil de seguridad y eficacia. En los pacientes con asma que requieran un tratamiento con un CI, el furoato de mometasona es la mejor opción terapéutica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siic.salud.com

#### Bibliografía

- Barnes P, Pedersen, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1-53, 1998.
- Bennet P, Brown M. *Clinical Pharmacology*, 9th edition. Elsevier health sciences: New York; 2003.
- Correm J, Bercowitz R, Murray JJ, Prenner B. Comparison of once daily mometasone fuorate vs once daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract* 57(7):567-572, Sep 2003.
- Meltzer EO, Busse W, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 127(1):167-172, 2011.
- Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impacto de la prevención de las exacerbaciones en el deterioro del estado de salud en la EPOC. *Eur Respir J* 23:698-702, 2004.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol y propionato de fluticasona y la supervivencia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *N Engl J Med* 356:775-789, 2007.
- Calverley P, R Pauwels, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 361:449-456, 2003.
- Calverley PM, Spencer S, L Willits, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 124:1350-1356, 2003.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 21:74-81, 2003.
- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 106:20-25, 2000.
- Beasley R, Keil U, Von Mutius E, Pearce N. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 351:1225-1232, 1998.
- Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 104:301-304, 1999.
- Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris N, Kosmas E, Fragakis S, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 30:663-669, 2000.
- Bachert C, Vignola A, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 24:19-43, 2004.
- Corren J, Adinoff A, Irvin C. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 89:611-618, 1992.
- Togias A. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 106:S247-S50, 2000.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 107:469-476, 2001.
- Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 33:475-482, 2003.
- Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 100:511-19, 1997.
- Tracy B, Fausnight et T. Craig. Mometasone fuorate dry powder inhaler for the treatment of asthma. *Expert opin. Pharmacotherapy* 12(17):2707-2712, 2011.



Investigación+Documentación S.A.  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430  
(C1092AAR), Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
i+d@siic.info  
www.siic.info

El contenido de **Entrevistas a Expertos**. Dra. Ana Marta Koatz es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de i+d. Impreso en la República Argentina, septiembre de 2015. Colección Entrevistas a Expertos, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.