

Conceptos básicos sobre la utilización de corticoides inhalados en el tratamiento de la exacerbación asmática

Gustavo Javier Rodrigo

Clínica Respirar. Montevideo. Uruguay.

El uso de corticoides sistémicos reduce las hospitalizaciones y mejora la función pulmonar al cabo de 6 a 12 h desde su administración en pacientes con crisis asmáticas. Sin embargo, a pesar de la considerable evidencia surgida de publicaciones durante la última década, los corticoides inhalados no se han considerado efectivos. El análisis de esta evidencia ha sido superficial, ya que se han obviado aspectos fundamentales relacionados con los mecanismos de acción y no se han distinguido los efectos antiinflamatorios de los denominados efectos no genómicos. Así pues, el objetivo de esta revisión es aclarar las bases biológicas de los efectos de los corticoides inhalados, analizar la mejor evidencia disponible con respecto a su uso en el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas y las repercusiones terapéuticas que surgen de ella.

Palabras clave: Corticoides. Fluticasona. Budesonida. Beclometasona. Asma aguda.

Introducción

El asma es una enfermedad crónica caracterizada por hiperreactividad, limitación reversible del flujo aéreo y síntomas respiratorios¹. Quienes la padecen pueden desarrollar exacerbaciones o crisis, cuya intensidad va desde episodios de carácter leve, que pueden incluso pasar inadvertidos al propio paciente, hasta otros de gravedad extrema, que ponen en peligro la vida o incluso producen la muerte (asma casi fatal o fatal)². Justamente es la gravedad de la crisis el factor más relevante a la hora de establecer el tratamiento. Sus objetivos más importantes son el mantenimiento de una saturación de oxígeno adecuada mediante la oxigenoterapia, la disminución de la obstrucción de la vía aérea a través del uso de dosis repetidas de broncodilatadores (agonistas beta de acción rápida y anticolinérgicos) y, finalmente, el control de la inflamación de la vía aérea y la prevención de las recaídas mediante la administración de corticoides sistémicos³.

Inhaled Corticosteroids in the Treatment of Asthma Exacerbations: Essential Concepts

The use of systemic corticosteroids reduces hospitalizations in patients suffering an asthma attack and improves lung function within 6 to 12 hours of administration. However, despite the considerable body of positive evidence published in the last decade, doubts remain in regard to the effectiveness of inhaled corticosteroids. Analysis of this evidence has been cursory; crucial data on the mechanism of action of corticosteroids have been overlooked and there has been a failure to distinguish between antiinflammatory effects and so-called nongenomic effects. This review considers the biological basis for the effects of inhaled corticosteroids and analyzes the best data available on the use and therapeutic implications of inhaled corticosteroids for the treatment of asthma exacerbations.

Key words: Corticosteroids. Fluticasone. Budesonide. Beclomethasone. Acute asthma.

La evidencia indica que la utilización de corticoides por vía oral o parenteral reduce las hospitalizaciones y mejora la función pulmonar; sin embargo, estos efectos son lentos (requieren entre 6 a 12 h para manifestarse^{4,5}) debido a que dependen de complejos mecanismos celulares. Un antecedente significativo acerca del uso de corticoides inhalados en el tratamiento de enfermedades agudas de la vía aérea proviene del estudio de Husby et al⁶ publicado hace casi una década y media. Se trata de un estudio aleatorizado y controlado, en el que se comparó el uso de una única dosis de 2 mg de budesonida inhalada con un placebo en niños hospitalizados por crup grave, constatándose una rápida mejoría clínica (a las 2 h de tratamiento) en los pacientes tratados con budesonida. De forma similar, comenzaron a publicarse algunos estudios pediátricos que evaluaban los efectos de los corticoides inhalados en el tratamiento de la exacerbación asmática y que mostraron asimismo efectos tempranos en términos de función pulmonar o variables clínicas^{7,8}, en principio no atribuibles a la acción de los corticoides sistémicos. A pesar de una evidencia considerable en el sentido positivo, producto de múltiples publicaciones durante la última década, los corticoides administrados por vía inhalada no se han considerado efectivos en el tratamiento de la exacerbación asmática.

Correspondencia: Dr. G.J. Rodrigo.
Clínica Respirar.
Benito Nardone, 2310. 11300 Montevideo. Uruguay.
Correo electrónico: gurodrig@adinet.com.uy
Recibido: 2-1-2005; aceptado para su publicación: 13-5-2006.

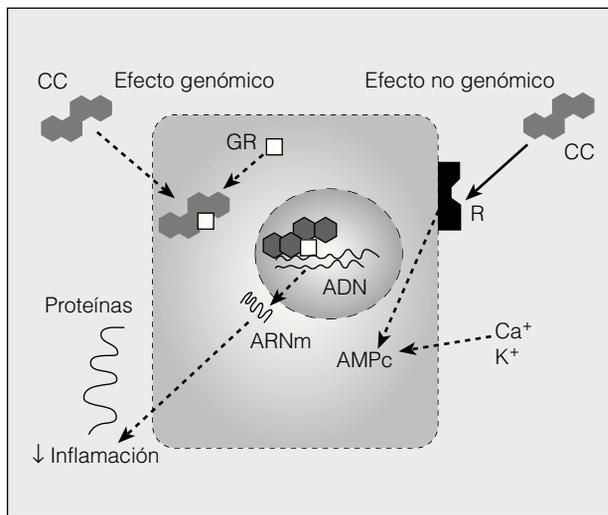


Fig. 1. Mecanismos de acción de los corticoides (CC). En el lado izquierdo se resume el efecto antiinflamatorio o genómico, que se caracteriza por la entrada de una molécula de CC dentro del citoplasma celular y su unión con un receptor específico (GR). Posteriormente, el complejo se difunde dentro del núcleo celular, se une a secuencias específicas del ADN y promueve moléculas de ARN mensajero (ARNm) y nuevas moléculas proteicas. En el lado derecho se esquematizan los efectos no genómicos, que son el resultado de la unión de la molécula de CC con un receptor superficial (R). El receptor activado incrementa los valores de segundos mensajeros como el adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), que a su vez inducen diversos cambios como, por ejemplo, el incremento de la permeabilidad celular a diferentes iones.

El análisis de esta evidencia ha sido superficial, pues se han obviado aspectos fundamentales relacionados con los mecanismos de acción. Así, no se ha distinguido adecuadamente entre los clásicos efectos antiinflamatorios de estos fármacos y los denominados efectos no genómicos. Tampoco se ha considerado el curso temporal de dichos efectos y su relación con las dosis administradas. De esta manera, las revisiones, tanto las no sistemáticas como las sistemáticas, habitualmente han incluido, bajo un supuesto análisis de los efectos de los corticoides inhalados en el asma aguda, diferentes tipos de estudios con dosis y cursos temporales totalmente desiguales, con lo cual han extraído conclusiones carentes de validez⁹⁻¹¹. Por ejemplo, en una revisión sistemática se analizaron de forma conjunta las tasas de hospitalización de diferentes estudios cuya duración oscilaba entre 2 a 12 h⁹. En consecuencia, el objetivo de esta revisión consistió en aclarar las bases biológicas de los efectos de los corticoides inhalados y analizar la mejor evidencia disponible con respecto a su uso en el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas, de acuerdo con criterios preestablecidos.

Bases biológicas de los efectos de los corticoides

Los mecanismos de acción de los corticoides sobre el proceso inflamatorio son complejos. Por un lado, se encuentra la acción antiinflamatoria clásica, que implica la difusión de dichas moléculas a través de la membrana celular de las células diana y la unión con receptores de corticoides (proteínas) en el citoplasma (fig. 1)¹². Una vez que el corticoide se ha unido al receptor, se produce

un rápido transporte del complejo corticoide-receptor hacia el interior del núcleo celular, donde se une a secuencias específicas del ADN y promueve cambios en el mecanismo de la transcripción genética (producción de moléculas de ARN mensajero y nuevas proteínas). De esta manera, los corticoides pueden disminuir la inflamación aumentando la síntesis de proteínas antiinflamatorias. Como este mecanismo implica la participación del genoma celular, este efecto también se denomina genómico. El tiempo requerido entre la entrada de la molécula de corticoide en la célula y la producción de cantidades significativas de nuevas proteínas es de horas o aun días, lo que explica la demora de 6 a 12 h que muestran los ensayos clínicos para poder detectar los efectos beneficiosos de los corticoides sistémicos^{4,5}.

Sin embargo, más recientemente se ha hecho evidente que los corticoides poseen efectos biológicos que son independientes de la transcripción genética^{13,14}. Si bien gran parte de la investigación que ha identificado esta clase diferente de respuesta se ha llevado a cabo en la última década, ya en 1942 Seyle¹⁵ observó que algunos corticoides inducían anestesia a los pocos minutos de su aplicación, observación que constituye la primera notificación de un efecto no genómico. Dos décadas más tarde, se describieron los efectos cardiovasculares agudos de la aldosterona, que se manifiestan apenas 5 min después de su administración¹⁶. Estos efectos no genómicos implican la generación de segundos mensajeros, tales como el adenosinmonofosfato cíclico o proteincinasas, y los receptores que median estas respuestas se encuentran en la membrana celular. Estas respuestas son mucho más rápidas, ya que pueden desarrollarse en segundos o minutos.

Recientemente la investigación se ha centrado en los efectos no genómicos de los corticoides inhalados sobre la vía aérea y, en especial, en el estudio del flujo sanguíneo de la mucosa de personas asmáticas o sanas^{17,18}. Estos estudios indican que los asmáticos presentan un incremento significativo del flujo sanguíneo de la mucosa en comparación con las personas sin asma, y que la inhalación de fluticasona produce una disminución de dicho flujo en ambos grupos por vasoconstricción¹⁹. Dicha disminución es transitoria; alcanza un máximo a los 30 min de la administración del corticoide y vuelve a los valores iniciales a los 90 min de la aplicación del tratamiento (fig. 2). Esta disminución del flujo se relaciona con la dosis administrada (a mayor dosis, mayor disminución) y con el flujo basal (a mayor flujo basal, mayor la disminución). Finalmente, este efecto vasoconstrictor no es específico de la fluticasona; en efecto, también se produce por la administración de otros corticoides inhalados como la beclometasona y la budesonida. Sin embargo, la fluticasona y la budesonida presentan un efecto vasoconstrictor más potente que la beclometasona.

La reducción del flujo sanguíneo de la mucosa de la vía aérea se produce como consecuencia del efecto vasoconstrictor de los corticoides sobre el músculo liso de los vasos de dicha mucosa. Como se ilustra en la figura 3, los terminales nerviosos simpáticos que hacen sinapsis con las células musculares lisas liberan al espacio si-

náptico noradrenalina, que al unirse a los receptores alfa de las células musculares produce la contracción de éstas. Existen mecanismos que controlan la cantidad de noradrenalina en el espacio sináptico y, por lo tanto, el grado de estimulación del receptor. Por un lado, existe un mecanismo de recaptación en el terminal nervioso presináptico que reintroduce parte del neurotransmisor, lo que permite su reutilización posterior. Por otro lado, existe un segundo mecanismo por medio del cual la noradrenalina es recaptada en el terminal postsináptico muscular y, una vez dentro de dicho terminal, metabolizada por enzimas intracelulares tales como la monoaminoxidasa y la COMT (catecol-O-metiltransferasa). Los corticoides, al inhibir el segundo de los mecanismos de recaptación de la noradrenalina, permiten la acumulación del neurotransmisor en el espacio sináptico, una mayor estimulación del receptor alfa y una mayor vasoconstricción.

En resumen, los corticoides pueden presentar 2 efectos cuando se utilizan en pacientes con asma (tabla I). En particular, el efecto no genómico se produce en minutos, es transitorio y depende de la dosis administrada y del nivel inicial de hiperperfusión. Estos aspectos son fundamentales a la hora de establecer las características básicas de la utilización de los corticoides inhalados en pacientes con asma aguda. Así, deberían administrarse en dosis elevadas y repetidas a lo largo del tiempo a fin de mantener el efecto, y sobre todo en los pacientes con un grado de obstrucción más importante.

La evidencia

Con el fin de identificar estudios sobre el uso de corticoides inhalados en la exacerbación asmática, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de acuerdo con diferentes estrategias. En primer lugar, se consultaron diversas bases de datos (MEDLINE, EMBASE y CINAHL) hasta diciembre de 2005 utilizando los siguientes términos MeSH: *Corticosteroids OR Dexamethasone OR Fluticasone OR Beclomethasone OR Budesonide OR Flunisolide AND Acute asthma OR Status asthmaticus*. En segundo término, se consultó el Registro de Ensayos

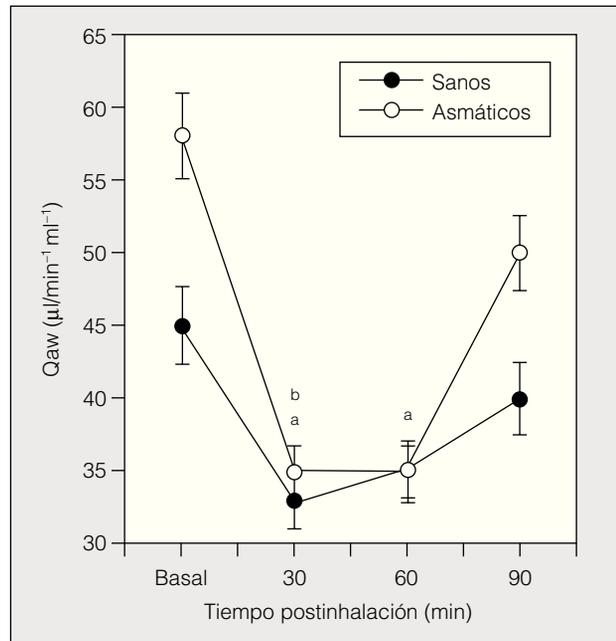


Fig. 2. Efecto que sobre el flujo sanguíneo de la mucosa de la vía aérea (Qaw) tiene la administración de 880 μg de fluticasona inhalada en 10 sujetos con asma y en 10 sujetos sanos (medias ± error estándar). ^aSujetos sanos = 0,01 frente a basal; ^bsujetos con asma = 0,01 frente a basal. (Adaptada de Kumar et al¹⁷.)

TABLA I
Efectos de los corticoides en la inflamación de la vía aérea¹⁴

| | Efecto genómico | Efecto no genómico |
|----------|--|---|
| Acción | Regulación de la transcripción de los genes proinflamatorios | Inhibición de la recaptación de catecolaminas |
| Comienzo | Lento (h o días) | Rápido (min) |
| Diana | Angiogénesis, hiperperfusión, hiperpermeabilidad, reclutamiento leucocitario | Hiperperfusión |

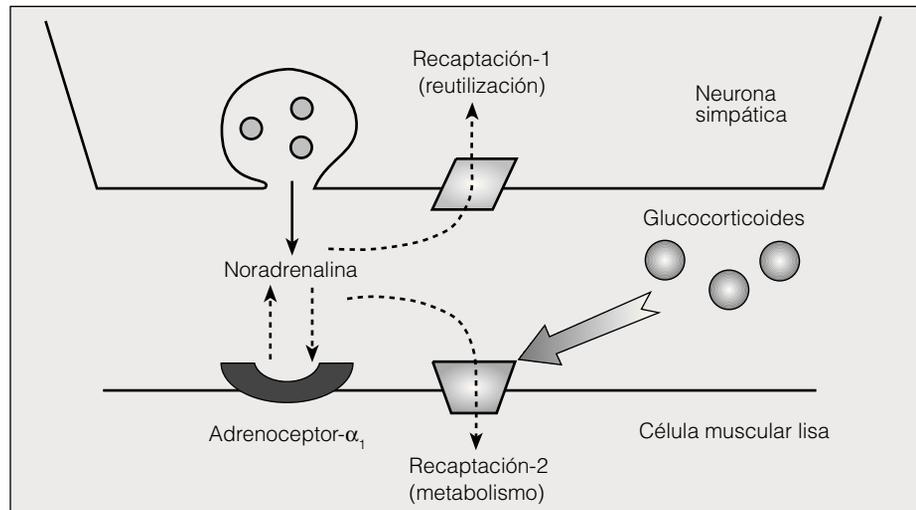


Fig. 3. Esquema de los efectos agudos propuestos de los corticoides sobre la célula muscular lisa de los vasos sanguíneos de la mucosa de la vía aérea. (Adaptada de Wanner et al¹⁴.)

TABLA II
Características de los estudios analizados en la revisión (todos ellos aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo)

| Estudio | Población | Protocolo | Resultados |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Pansegrouw ⁷ | 40 adultos (18-70 años), FEV ₁ < 70% | F 400 µg + BE 200 µg en IDM × 1 frente a F 400 µg + PL | FEV ₁ a 60 min: B > PL |
| Rodrigo y Rodrigo ²⁰ | 94 adultos (18-50 años) FEV ₁ < 50% | S 400 µg + FLU 1 mg IDM cada 10 min durante 3 h frente a S 400 µg + PL cada 10 min durante 3 h | PEF, FEV ₁ e índice clínico a 120, 150 y 180 min: FLU > PL Hospitalizaciones 180 min: FLU > PL |
| Afilalo et al ²¹ | 54 adultos (> 18 años) FEV ₁ = 40-59% | S 2,5 mg nebulización × 1 + BE 1 mg IDM (0, 30 min, 1, 2 y 4 h) frente a S 2,5 mg nebulización × 1 + PL | PEF, FEV ₁ a 60, 120, 240 min: BE = PL Hospitalizaciones 6 h: BE = PL |
| Singhi et al ²² | 60 niños (3-13 años) PEF: 50-70% | S 0,15 mg/kg nebulización + BUD 400 µg IDM cada 30 min × 3 frente a S 0,15 mg/kg nebulización + PL | PEF, FR, índice clínico, RO ₂ a 120 min: BUD > PL Uso de corticoides, hospitalizaciones 4 h: BUD > PL |
| Tsai et al ²³ | 24 niños (6-17 años) PEF: 100 l/min | TE 0,1 mg/kg nebulización cada 6 h × 2 + BUD 0,05 mg/kg nebulización × 1 frente a TE 0,1 mg/kg nebulizador cada 6 h × 2 + PL | PEF, índice clínico a 60 y 180 min: BUD = PL |
| Rodrigo y Rodrigo ²⁴ | 116 adultos (18-50 años) FEV ₁ < 50% | S 400 µg + BI 84 µg IDM cada 10 min durante 3 h + FLU 1 mg IDM cada 10 min durante 3 h frente a S 400 µg + BI 84 µg IDM cada 10 min durante 3 h + PL | PEF, FEV ₁ a 120 y 180 min: FLU > P Hospitalizaciones 3 h: FLU > PL |
| Estrada-Reyes et al ²⁵ | 100 niños (> 5 años) PEF: 70% | S 30 µl/kg nebulización cada 15 min × 3 + FLUT 500 µg nebulización cada 15 min × 3 frente a S 30 µl/kg nebulización cada 15 min × 3 + PL | Índice clínico a 120 min: FLUT > S PEF, SaO ₂ a 120 min: FLUT = S |
| Sekerel et al ²⁶ | 67 niños (6-15 años) FEV ₁ : 70-90% | S 0,15 mg/kg nebulización cada 60 min × 3 + BUD 1 mg nebulización cada 60 min × 3 frente a S 0,15 mg/kg cada 60 min × 3 + PL | FEV ₁ a 210 min: BUD = PL |
| Sung et al ²⁷ | 44 niños (6 meses-18 años) Índice clínico: moderado-grave | PRED 1 mg/kg v.o. × 1 + S 0,15 mg/kg nebulización cada 30 min × 3 + BUD 2 mg nebulización × 1 frente a PRED 1 mg/kg v.o. × 1 + S 0,15 mg/kg nebulización cada 30 min × 3 + PL | Índice clínico a 180 min: BUD = PL |
| Guttman et al ²⁸ | 60 adultos FEV ₁ < 40% | S 2,5 mg nebulización 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 h + MET 80 mg i.v. cada 6 h × 2 + BE 1 mg IDM 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 h frente a S 2,5 mg nebulización 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 h + MET 80 mg i.v. cada 6 h × 2 + PL | PEF, FEV ₁ 60, 120, 240 min: BE = PL Hospitalizaciones 12 h: BE = PL |
| Nuhoglu et al ²⁹ | 26 niños (5-15 años) Índice clínico: moderado | S 0,15 mg/kg nebulización × 3 + MET 1 mg/kg i.m. + BUD 1 mg nebulización × 1 frente a S 0,15 mg/kg nebulización × 3 + MET 1 mg/kg i.m. + PL | Índice clínico a 60 min: BUD = PL PEF a 60 min: BUD > PL |
| Scarfone et al ⁸ | 105 niños (1-17 años) Índice clínico: moderado | S 0,15 mg/kg nebulización cada 30 min × 3 + DE 1,5 mg/kg nebulización cada 30 min × 3 frente a S 0,15 mg/kg nebulización cada 30 min × 3 + PE 2 mg/kg v.o. | Altas a las 2 h: DE > PE Hospitalizaciones a 6 h: DE = PE |
| Volovitz et al ³⁰ | 22 niños (6-16 años) PEF = 35-75% | TE 5 mg nebulizador × 1 + BUD 1,6 mg TUR × 1 frente a TE 5 mg nebulizador × 1 + PREDN 2 mg/kg v.o. | PEF e índice clínico a 60, 120, 180 min: BUD = PREDN |

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA II
Características de los estudios analizados en la revisión (todos ellos aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo) (Continuación)

| Estudio | Población | Protocolo | Resultados |
|-------------------------------|---|--|--|
| Devidayal et al ³¹ | 80 niños (2-12 años) PEF: 63% | S 0,15 mg/kg nebulización cada 30 min × 3 + BUD 800 µg nebulización cada 30 min × 3 frente a S 0,15 mg/kg nebulización cada 30 min × 3 + PREDN 2 mg/kg v.o. | SaO ₂ , FR, índice clínico y altas a los 120 min: BUD > PREDN |
| Schuh et al ³² | 101 niños (5-18 años) FEV ₁ < 60% | S 0,15 mg/kg nebulizador cada 20 min × 6 + FLUT 2 mg IDM × 1 frente a S 0,15 mg/kg nebulización cada 20 min × 6 + PRED 2 mg/kg v.o. | FEV ₁ , FVC y hospitalizaciones a 4 h: FLUT < PRED |
| Milani et al ³³ | 34 niños (2-7 años) Índice clínico: moderado-grave | S 0,15 mg/kg nebulización + BUD 2 mg nebulización × 1 frente a S 0,15 mg/kg nebulización + PRED 1 mg/kg v.o. | Índice clínico, SaO ₂ a 60, 120, 240 min: BUD = PRED |
| Rodrigo ³⁴ | 106 adultos (18-50 años) FEV ₁ < 50% | S 400 µg + BI 84 µg IDM cada 10 min durante 3 h + FLUT 500 µg cada 10 min durante 3 h frente a S 400 µg + BI 84 µg IDM cada 10 min durante 3 h + HYD 500 mg i.v. | PEF, FEV ₁ a 120, 150, 180 min: FLUT > HYD Hospitalizaciones a 180 min: FLUT > HYD |

BE: beclometasona; BI: bromuro de ipratropio; BUD: budesonida; DE: dexametasona; F: fenoterol; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FLU: flunisolida; FLUT: fluticasona; FR: frecuencia respiratoria; FVC: capacidad vital forzada; HYD: hidrocortisona; IDM: inhalador de dosis medida; i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa; MET: metilprednisolona; PEF: pico espiratorio forzado; PL: placebo; PRED: prednisona; PREDN: prednisolona; RO₂: requerimiento de oxígeno; S: salbutamol; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; TE: terbutalina; TUR: Turbuhaler; v.o.: vía oral.

Controlados Cochrane (cuarta edición, 2005) utilizando los términos anteriores. Finalmente, la búsqueda se completó con una revisión de las referencias incluidas en los estudios identificados, así como en revisiones publicadas sobre el tema. Sólo se seleccionaron los estudios publicados de forma completa, descartándose, por tanto, lo aparecidos en forma de resúmenes. Los estudios se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios: a) ensayos aleatorizados y controlados llevados a cabo en servicios de urgencia o emergencia y publicados en cualquier idioma (se excluyeron los estudios sobre pacientes hospitalizados); b) estudios que incluyeran a niños y adolescentes (de 18 meses a 17 años) y adultos (\geq 18 años) con una exacerbación de asma de acuerdo con los criterios aceptados por la GINA¹; c) aleatorización de los pacientes a los efectos de que recibieran dosis únicas o múltiples de un corticoide por vía inhalada de forma adicional a otras medicaciones tales como agonistas beta, anticolinérgicos, aminofilina o corticoides sistémicos, y d) evaluación de variables tales como función pulmonar, índices clínicos, hospitalizaciones, así como otras variables fisiológicas o efectos adversos. Las variables debían haberse medido entre 1 y 4 h después del inicio del protocolo. De acuerdo con los conceptos expuestos anteriormente, se excluyeron los estudios que sólo presentaran variables determinadas después de 4 h de protocolo a los efectos de evitar modificaciones motivadas por efectos genómicos o antiinflamatorios clásicos.

Se identificó un total de 17 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. De ellos, 8 compararon el uso de un corticoide inhalado con placebo^{7,20-26}, otros 3 un corticoide inhalado combinado con un corticoide sistémico con un corticoide sistémico²⁷⁻²⁹, y los 6

restantes un corticoide inhalado con un corticoide sistémico^{8,30-34}. Las características de estos estudios se encuentran en la tabla II. La procedencia fue muy variada: 4 estudios de Canadá^{21,27,28,32}, uno de EE.UU.⁸, uno de México²⁵, uno de Brasil³³, 3 de Uruguay^{20,24,34}, uno de Sudáfrica⁷, uno de Israel³⁰, 2 de India^{22,31}, 2 de Turquía^{26,29} y uno de Taiwán²³. Once de los estudios se llevaron a cabo en niños y adolescentes^{8,22,23,25-27,29-33}, y 6 en adultos^{7,20,21,24,28,34}.

Corticoides inhalados frente a placebo

Al analizar los estudios incluidos en esta categoría se observa que 6 utilizaron dosis múltiples de corticoides inhalados^{20-22,24-26}. De ellos, 4 mostraron diferencias significativas rápidas (a las 2 h de iniciado el protocolo) favorables al uso de los corticoides inhalados en términos de índices clínicos o función pulmonar^{20,22,24,25}. En estos ensayos, es interesante establecer que los corticoides inhalados se utilizaron en intervalos cortos (cada 10 a 30 min); por el contrario, los 2 estudios que, a pesar de utilizar dosis múltiples no mostraron efectos significativos, usaron intervalos de administración considerablemente más largos (cada 60 min)^{21,26}. De estos 2 estudios, uno presentó igualmente una tendencia favorable a la disminución de las hospitalizaciones después de 6 h de tratamiento²¹. De forma complementaria, el análisis conjunto de las tasas de hospitalización a las 3-4 h de iniciado el protocolo^{20,22,24} mostró una reducción significativa (riesgo relativo = 0,32; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,17-0,60). De acuerdo con esta estimación, se requiere el tratamiento de 8 pacientes para evitar una hospitalización (IC del 95%, 5-18). Finalmente, de los 2 ensayos que emplearon una dosis única de cor-

ticoides inhalados, uno de ellos igualmente observó un efecto temprano (60 min) en la función pulmonar⁷, mientras que en el segundo no hubo diferencias entre los grupos²³.

Corticoides inhalados más sistémicos frente a sistémicos

De los 3 estudios que presentaron este protocolo, 2 utilizaron una dosis única de un corticoide inhalado^{27,29} y uno empleó dosis múltiples²⁸. Curiosamente, sólo uno de los ensayos de dosis única mostró un efecto temprano (60 min) favorable al uso de corticoides inhalados en el flujo pico espiratorio²⁹, mientras que los índices clínicos no mostraron superioridad en términos estadísticos, aunque en ambos trabajos se apreció una tendencia favorable^{27,29}. Por otra parte, uno de estos ensayos²⁷ observó una tendencia a una tasa de hospitalizaciones menor (3 h) en los pacientes tratados con corticoides inhalados (el 7 frente al 20%; $p = 0,2$). Finalmente, la falta de un efecto significativo debido al uso de corticoides inhalados en el único estudio que administró dosis múltiples puede relacionarse nuevamente con la utilización de un intervalo de administración muy prolongado (60 min)²⁸.

Corticoides inhalados frente a sistémicos

Seis ensayos clínicos, 5 en niños^{8,30-33} y uno en adultos con asma aguda³⁴, han comparado los corticoides inhalados y los sistémicos. Al analizarlos se observa nuevamente un patrón caracterizado por efectos significativos tempranos (2 h de protocolo) en las diferentes variables estudiadas (función pulmonar, síntomas y signos, altas y hospitalizaciones) por los 3 estudios que usaron dosis repetidas de corticoides inhalados, en comparación con corticoides sistémicos^{8,33,34}. El análisis conjunto de las tasas de altas a las 2 h de protocolo de los 3 estudios muestra que los sujetos que recibieron corticoides por vía inhalada tenían 2,5 veces más probabilidades de mejoría con los que recibieron corticoides sistémicos (riesgo relativo: 2,56; IC del 95%, 1,85-3,53). El beneficio fue sustancial, ya que se logró un alta de cada 6 sujetos tratados (IC del 95%, 4-10). Debe destacarse que los intervalos de administración estuvieron entre 10 y 30 min. De los 3 estudios que utilizaron protocolos de dosis únicas de corticoides inhalados, 2 no observaron diferencias significativas entre los grupos^{30,33}. Un comentario especial merece el tercero de estos ensayos clínicos³². Se trata de un estudio bien diseñado, que comparó la utilización de una dosis única de fluticasona (2 mg) inhalada con una dosis estándar de prednisona (2 mg/kg) por vía oral, ambas administradas al inicio del protocolo, como tratamiento de niños y adolescentes con asma aguda de moderada a grave. Concluyó que los incrementos espirométricos fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con prednisona; de la misma forma, estos pacientes mostraron una tasa de hospitalización significativamente menor. En consecuencia, se trata del único estudio de todos los analizados que muestra la superioridad de los corticoides sisté-

micos sobre los inhalados, lo que probablemente pueda explicarse sobre la base de 2 factores: *a*) se utilizó un protocolo de una sola dosis de corticoides inhalados, y *b*) la medida más temprana de las diferentes variables fue a las 4 h de iniciado el protocolo. Podría explicarse la superioridad de la prednisona sobre el supuesto de que estaríamos ante el inicio de los efectos genómicos o antiinflamatorios de la prednisona, dado el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la medida de estas variables.

Conclusiones

El objetivo de esta revisión consistió en el análisis de los fundamentos de la utilización de corticoides inhalados en la exacerbación asmática. De acuerdo con los recientes estudios sobre los efectos tópicos, no genómicos, de los corticoides inhalados sobre la mucosa de la vía aérea, los asmáticos tendrían un incremento del flujo sanguíneo y los corticoides producirían vasoconstricción por potenciación de la acción de la noradrenalina durante la sinapsis entre los terminales simpáticos y las células musculares lisas de los vasos de la mucosa. Este efecto reduciría el flujo sanguíneo, mejoraría la obstrucción de la vía aérea y permitiría incrementos espirométricos y clínicos del paciente en un corto lapso. Sin embargo, es fundamental tener en cuenta que, además de su rápido comienzo, este efecto es transitorio, depende de la dosis utilizada y es mayor cuanto mayor sea el incremento del flujo sanguíneo. Finalmente, si bien este efecto no es específico, la acción vasoconstrictora es más potente con la budesonida y fluticasona que con la beclometasona. En consecuencia, el uso racional de los corticoides inhalados en el tratamiento de la exacerbación asmática debería tener en cuenta estas características. Así, estos fármacos deberían utilizarse junto con broncodilatadores, en forma de dosis altas y repetidas y en intervalos reducidos, a fin de lograr y mantener el efecto a lo largo del tiempo. En particular, la fluticasona y la budesonida deberían preferirse a otros corticoides inhalados. Independientemente de la gravedad inicial de los pacientes, el análisis de la evidencia aquí presentada muestra de forma clara que los ensayos clínicos que utilizaron protocolos de administración de dosis múltiples de corticoides inhalados en intervalos reducidos (10-30 min) fueron los que mostraron beneficios tempranos (1-2 h) en las variables espirométricas y clínicas. Un aspecto interesante de muchos de estos estudios es la noción de que los pacientes que recibían corticoides en dosis e intervalos adecuados presentaban una mejoría más rápida que quienes no los recibían. Esto pudo constatar en estudios en que los corticoides inhalados se compararon con corticoides sistémicos o placebo, ya que se incrementó significativamente la probabilidad de alta temprana. Por el contrario, de forma casi invariable, los ensayos clínicos que utilizaron dosis únicas de corticoides inhalados, o dosis múltiples pero en intervalos muy prolongados, observaron efectos menores o no apreciaron diferencias entre los grupos. Al parecer lo importante no sería la dosis total, sino más bien la distribución de dicha dosis en el tiempo.

Los escasos estudios que llevaron a cabo un análisis de subgrupos confirmaron la relación entre la respuesta terapéutica y la gravedad de la obstrucción, lo que subraya la idea de que, a mayor incremento del flujo sanguíneo, mayor obstrucción y gravedad, y mayor respuesta a los corticoides inhalados^{24,34}.

Puntos fuertes y limitaciones

Si bien esta revisión ha intentado seguir los criterios metodológicos más aceptados, sus conclusiones se encuentran limitadas por la calidad y cantidad de la evidencia incluida. En este sentido, la búsqueda se llevó a cabo mediante una estrategia sistemática a fin de evitar la posibilidad de omitir estudios (sesgo de publicación). Todos los ensayos clínicos incluidos presentaron una buena calidad metodológica (aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo). La confusión entre la interpretación de efectos genómicos y no genómicos fue limitada al incluir sólo estudios que presentaran variables medidas en las primeras 4 h de protocolo, y así basar nuestras conclusiones exclusivamente en cambios tempranos. No debemos olvidar que uno de los criterios más importantes que definen un efecto no genómico es la rapidez con que se produce¹³. Por otra parte, las características de la muestra de estudios seleccionados resultaron bastante homogéneas por lo que se refiere a la gravedad de los pacientes, la mayoría de los cuales presentaron exacerbaciones de carácter moderado o grave.

Repercusiones para la práctica clínica e investigación

Como ya se ha mencionado, el tratamiento de la exacerbación asmática implica corregir la hipoxemia mediante el uso de oxígeno, aliviar la obstrucción de la vía aérea mediante la administración de dosis repetidas de broncodilatadores y, finalmente, controlar la inflamación de la vía aérea, particularmente en los pacientes con escasa respuesta al tratamiento inicial, mediante la utilización de corticoides sistémicos^{1,3}. Esta revisión apoya claramente la utilización de corticoides inhalados en el tratamiento inicial de los pacientes con exacerbación asmática, tanto en niños como en adultos. La indicación de la vía inhalada no debe verse como substitutiva de la vía sistémica, ya que esta última es de elección³⁵. Más bien debería considerarse la posibilidad de obtener un efecto adicional temprano no genómico, que puede ser de utilidad, en especial para los pacientes más graves y con mala respuesta inicial.

Sobre la base de la evidencia aquí presentada, se puede plantear la utilización de fluticasona o budesonida por vía inhalada –inhalador de dosis medida (IDM) con cámara de inhalación, o nebulización– en forma de dosis administradas como mínimo cada 10 min y como máximo cada 30 min. Si bien las dosis utilizadas presentaron una importante variación en los diversos estudios, la evidencia indica que las dosis mínimas efectivas para fluticasona y budesonida serían de 500 µg cada 15 min y 800 µg cada 30 min, respectivamente, ambas por nebulización. Las dosis de 400 µg cada 30 min de budesonida mediante IDM y cámara de inhalación también

resultaron efectivas. El uso de dosis mayores generó mayores beneficios (p. ej., 500 µg de fluticasona cada 10 min IDM y cámara de inhalación). Estas dosis deberían administrarse durante un mínimo de 90 min, aunque el uso más prologado también podría generar un mayor beneficio. Sin embargo, futuros estudios deberían aclarar la relación entre la dosis administrada y la respuesta obtenida, así como también con la gravedad inicial de los pacientes. Finalmente, si bien algunas de las variables evaluadas aquí inducen a pensar en efectos significativos no sólo en un sentido estadístico sino también clínico, se requieren nuevos estudios con protocolos adecuados, así como un análisis cuantitativo de toda la evidencia actualmente disponible mediante las técnicas del metaanálisis³⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication 02-3659, 2005 [consultado 27/12/2005]. Disponible en: ginasthma.com
2. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Nannini LJ. Asma fatal o casi fatal: ¿entidad clínica o manejo inadecuado? Arch Bronconeumol. 2004;40:24-33.
3. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. A review. Chest. 2004;125:1091-2002.
4. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of adult acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. Chest. 2002;121:1977-87.
5. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. The Cochrane Database of Systematic Reviews; 2001. 10.1002/14651858.
6. Husby S, Agertoft L, Mortesen S, Pedersen S. Treatment of croup with nebulized steroid (budesonide): a double-blind, placebo controlled study. Arch Dis Child. 1993;68:352-5.
7. Panseegrouw DF. Acute resistant asthma caused by excessive beta-2-adrenoceptor agonist inhalation and reversed by inhalation of beclomethasone. S Afr Med J. 1992;82:179-82.
8. Scarfone RJ, Loiselle JM, Wiley JF, Decker JM, Henretig FM, Joffe MG. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency department of asthmatic children. Ann Emerg Med. 1995;26:480-6.
9. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. The Cochrane Database of Systematic Review; 2003. Issue 3. 10.1002/14651858.
10. Foresi A, Paggiaro P. Inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers in the acute treatment of asthma exacerbations. Curr Opin Pulm Med. 2003;9:52-6.
11. Hendeles L, Sherman J. Are inhaled corticosteroids effective for acute exacerbations of asthma in children? J Pediatr. 2003;142:S26-S33.
12. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? Ann Intern Med. 2003;139:359-70.
13. Losel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4:46-56.
14. Wanner A, Horvath G, Brieva JL, Kumar SD, Mendes FS. Nongenomic actions of glucocorticoids on the airway vasculature in asthma. Proc Am Thorac Soc. 2004;1:235-8.
15. Seyle H. Correlations between the chemical structure and the pharmacological actions of the steroids. Endocrinology. 1942;30: 437-53.
16. Klein K, Henk W. Kinisch-experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Aldosteron auf Hamodynamik und Gerinnung. Z Kreisf Forsch. 1963;52:40-53.
17. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasona on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161: 918-21.
18. Mendes ES, Pereira A, Danta I, Duncan RC, Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. Eur Respir J. 2003;21:989-93.

RODRIGO GJ. CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE LA UTILIZACIÓN DE CORTICOIDES INHALADOS
EN EL TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN ASMÁTICA

19. Horvath G, Sutto Z, Torbati A, Conner GE, Salathe M, Wanner A. Norepinephrine transported by the extraneuronal monoamine transporter in human bronchial arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003;10:1152-8.
20. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:698-703.
21. Afilalo M, Guttman A, Colacone A, Dankoff J, Tselios C, Stern C, et al. Efficacy of inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for treatment of mild to moderately severe asthma in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med.* 1999;33:304-9.
22. Singhi SC, Banerjee S, Nanjundaswamy HM. Inhaled budesonide in acute asthma. *J Paediatr Child Health.* 1999;35:483-7.
23. Tsai YG, Lee MY, Yang KD, Chu DM, Yuh YS, Hung CH. A single dose of nebulized budesonide decreases exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Paediatr.* 2001;139:433-7.
24. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. *Chest.* 2003;123:1908-15.
25. Estrada-Reyes E, Del Río-Navarro BE, Rosas-Vargas MA, Nava-Ocampo AA. Co-administration of salbutamol and fluticasone for emergency treatment of children with moderate acute asthma. *Paediatr Allergy Immunol.* 2005;16:609-14.
26. Sekerel BE, Sackesen C, Tuncer A, Adalioglu G. The effect of nebulized budesonide treatment in children with mild to moderate exacerbations of asthma. *Acta Paediatr.* 2005;94:1372-7.
27. Sung L, Osmond NH, Klassen TP. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad Emerg Med.* 1998;5:209-13.
28. Guttman A, Afilalo M, Colacone A, Kreisman H, Dankoff C, Tselios C, et al. The effects of combined intravenous and inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for the emergency treatment of acute asthma. *Acad Emerg Med.* 1997;4:100-6.
29. Nuhoglu Y, Atas E, Nuhoglu C, Iscan M, Ozcay S. Acute effect of nebulized budesonide in asthmatic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2005;15:197-200.
30. Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, Mansour Y, Shalitin S, Nussinovitch M, et al. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: a controlled comparative study with oral prednisolone. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:605-9.
31. Devidayal, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr.* 1999;88:835-40.
32. Schuh S, Reisman J, Alsheri M, Dupuis A, Corney M, Arseneault R, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med.* 2000;343:689-94.
33. Milani GKM, Rosário Filho NA, Riedi CA, Figueiredo BC. Nebulized budesonide to treat acute asthma in children. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80:106-12.
34. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1231-6.
35. Rodrigo GJ. Systemic versus topical glucocorticoid therapy for acute asthma [carta]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1055.
36. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest.* En prensa, 2006.