

Artículos

Corticoides inhalados en el asma

Roberto Álvarez Sintés,¹ Rogelio Álvarez Sintés² y Manuel Rogelio Álvarez Castro³

Resumen

Nuevos avances en el conocimiento de la fisiopatología del asma bronquial determinan que los corticoides inhalados sean considerados medicamentos esenciales en la terapéutica, por lo que se realiza una revisión bibliográfica de este grupo de fármacos a partir de las referencias revisadas en la base de datos MEDLINE, LILACS, Literatura Cubana de Medicina, y otros documentos seleccionados a través de INTERNET, del año 1990 al año 1998. Se ofrece una actualización del tema a todo el personal de la salud interesado en la temática.

Descriptor: ASMA BRONQUIAL/farmacología; ASMA BRONQUIAL/terapia; ASMA BRONQUIAL/efecto de drogas; CORTICOSTEROIDES; RECEPTORES GLUCOCORTICOIDES.

El asma es una enfermedad inflamatoria, crónica, de origen multifactorial. Se caracteriza por hiperreactividad bronquial, que ocasiona tos, disnea de grado variable y de carácter reversible como resultado de una reducción de la luz bronquial provocada por espasmo de la musculatura, edema e hipersecreción de moco con aumento de su viscosidad, lo que conduce a una insuficiencia respiratoria de tipo obstructivo.¹

Constituye un serio problema de salud para el enfermo y su familia, así como una gran carga para esta última y para la sociedad cuando no está controlada.^{1,2}

Corresponde al equipo de atención primaria de salud desempeñar un gran

papel en los "5 puntos cardinales" del tratamiento:

1. Educación al paciente, su familia, los maestros y en general a toda la comunidad en relación con la enfermedad y su control.
2. Control ambiental.
3. Manejo de los aspectos psicosociales.
4. Uso farmacológico.
5. Inmunoterapia.

El objetivo del presente artículo es ofrecer una actualización sobre los corticoides inhalados como medicamentos esenciales en la terapéutica de esta enfermedad; para ello se realizó una revisión

¹ Especialista de II Grado en Medicina General Integral. Miembro de la Comisión Nacional de Asma del Ministerio de Salud Pública. Policlínico Docente "Antonio Maceo". Ciudad de La Habana.

² Especialista de II Grado en Medicina Interna. Miembro de la Comisión Nacional de Asma del Ministerio de Salud Pública. Consultante de la Clínica Nacional de Asma. Hospital Docente "Calixto García", Ciudad de La Habana.

³ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Hospital Docente "Luís de la Puente Uceda", Ciudad de La Habana.

bibliográfica de ambos grupos de fármacos a partir de las referencias revisadas en la base de datos MEDLINE, LILACS, Literatura Cubana de Medicina y otros documentos seleccionados a través de la conexión electrónica vía INTERNET desde el año 1990 hasta 1998; para ofrecer una actualización del tema a todo el personal de la salud interesado en la temática.

Corticoides inhalados

Los glucocorticoides se utilizaron por vez primera en el tratamiento del asma bronquial grave en el año 1950, en forma de inyectables de cortisona. Gelfand, en el año 1951, administró acetato de cortisona nebulizada y Foulds, en 1955, empleó hidrocortisona inhalada. Ambos se consideran los primeros intentos de utilización de la vía inhalatoria para evitar los efectos secundarios sistémicos. Posteriores modificaciones químicas en la estructura básica de la hidrocortisona permitieron obtener derivados con una mayor actividad tópica.³

El primer esteroide inhalado que se comercializó internacionalmente fue el dipropionato de beclometasona (DPB), se desarrolló en la década de los años setenta, y fue pronto utilizado como medicamento de segunda línea en la terapia antiasmática. De forma gradual, se incorporaron otros compuestos de mayor actividad antiinflamatoria y con una mejor biotransformación (budesonida y fluticasona). Al finalizar los años ochenta, y ser reconocida su capacidad para reducir la hiperreactividad bronquial, originada en el sustrato inflamatorio crónico presente en el asma bronquial, los glucocorticoides inhalados pasaron a ocupar la primera línea de tratamiento antiasmático.³

Clasificación

Los glucocorticoides inhalados disponibles en la actualidad son derivados sintéticos de la molécula básica del hidrocortisol. En la década de los años sesenta, con la introducción de un halógeno en el núcleo esteroideo, se sintetizó un grupo de fármacos con elevada actividad tópica cutánea (triamcinolona, dexametasona y betametasona), los verdaderos predecesores de los actuales esteroides inhalados. Sucesivas investigaciones, con la introducción de un éster o acetónido en posición 16 α o 16 α -17 α , consiguieron aumentar la absorción local cuando se incrementó el poder lipofílico de la sustancia. Entre ellos tenemos:³⁻⁸

Dipropionato de beclometasona

Se trata de un derivado clorado, diéster 17 α -21 α dipropionato, que se hidroliza en la vía aérea a monopropionato de beclometasona, con una mayor afinidad por el receptor esteroideo que su predecesor.

Budesonida

Es un 16 α -17 α acetalglucocorticoide no halogenado y estructuralmente relacionado con la 16 α -hidroxiprednisolona, con un elevado cociente de actividad antiinflamatoria local frente a la sistémica, con una biotransformación hepática y potencia terapéutica superior a la del dipropionato de beclometasona.

Acetónido de triamcinolona

Es un derivado 17 α acetónido con núcleo halogenado (fluorado), cuya actividad tópica es menor que la de la budesonida y

el dipropionato de beclometasona. Los datos sobre su biotransformación no son muy conocidos.

Flunisolide

Es un acetónido 16 α -17 α con un núcleo fluorado en posición 6 α , que presenta una actividad muy similar a la de la triamcinolona.

Propionato de fluticasona

El propionato de fluticasona está relacionado con la estructura del dipropionato de beclometasona y se diferencia de los preparados anteriores por su doble fluorinización en el anillo esteroideo (6 α y 9 α) y por una cadena lateral en posición 17 α . Aunque posee una menor hidrosolubilidad que la budesonida, tiene una elevada afinidad por el receptor glucocorticoide y supera la actividad tópica de los anteriores.

Mecanismo de acción

Los glucocorticoides actúan sobre la inmensa mayoría de las líneas celulares del organismo, como se demuestra por la presencia de un único receptor intracelular para esteroides que, con mayor o menor densidad, aparece en todos los tejidos. Son las células inmunocompetentes, principalmente linfocitos y las del sistema monocito-macrófago, sobre las que ejercen su acción de una forma más eficaz. Sin embargo, su actuación sobre los eosinófilos, las células epiteliales y las glándulas mucosas adquiere gran importancia en la terapia de las enfermedades inflamatorias bronquiales.⁹⁻¹²

El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en el nivel broncopul-

monar se consigue por varios mecanismos: a) inhiben la migración de las células inflamatorias, al reducir la producción de las citocinas y bloquear la formación de los leucotrienos y del factor de activación plaquetaria (PAF), que coordinan y hacen perdurar el mecanismo inflamatorio crónico; b) reducen la permeabilidad vascular y la exudación hacia las vías aéreas, por disminuir la producción de la enzima SONI, prostaglandinas vasoactivas (PGE₂), tromboxano, leucotrienos (LTD₄) y PAF; c) promueven la destrucción celular de eosinófilos y linfocitos inmaduros por un mecanismo de apoptosis, mediado por la producción de endonucleasas; d) actúan sobre las células del endotelio vascular de las vías aéreas y las glándulas secretoras de moco, y reducen la filtración plasmática endotelial, el volumen del esputo y su contenido en albúmina; y e) ejercen su acción sobre las células del músculo liso, modulan su contractilidad, al incrementar la densidad de β -adrenorreceptores e inhibir, por otra parte, sustancias con poder broncoconstrictor, como el leucotrieno D4 y el factor activador de plaquetas.⁹⁻¹³

Farmacocinética

Los glucocorticoides inhalados están diseñados para conseguir los mayores efectos locales en el nivel broncopulmonar y reducir al máximo la biodisponibilidad sistémica de la sustancia, así como sus efectos secundarios en el nivel general.

Se define como índice terapéutico la proporción entre la actividad tópica antiinflamatoria (efectos deseables) y las acciones adversas en el nivel sistémico. Este índice depende, fundamentalmente, de 3 factores para cada tipo de esteroide inhalado.^{7,10,14-17}

1. *Potencia antiinflamatoria del medicamento:* La eficacia terapéutica local está

influida por la absorción en la mucosa de la vía aérea y la afinidad del esteroide por el receptor, parámetros que son variables para cada tipo de glucocorticoide inhalado. Con frecuencia se utiliza la prueba del blanqueo en la dermis como referencia de la potencia relativa.

Potencia antiinflamatoria de los glucocorticoides inhalados más utilizados

Glucocorticoide inhalado Potencia tópica relativa

Dipropionato	
de beclometasona	0,6
Budesonida	1
Propionato de fluticasona	1

El dipropionato de beclometasona tiene menor hidrosolubilidad y afinidad por el receptor que la budesonida, pero se comporta como una prodroga de su primer metabolito (monopropionato de beclometasona). Éste se genera por hidrólisis en las vías aéreas y presenta una afinidad similar a la de la budesonida.

La budesonida es uno de los glucocorticoides con gran hidrosolubilidad y alta afinidad por el receptor, supera a la hidrocortisona. Por su poder lipofílico presenta una lenta liberación y una prolongada estimulación de los receptores locales.

El propionato de fluticasona, el más reciente esteroide inhalado, supera en afinidad a la dexametasona, al monopropionato de beclometasona, al flunisolide y

a la budesonida, y llega a duplicar en potencia antiinflamatoria al dipropionato de beclometasona.

2. Porcentaje del fármaco que alcanza las vías aéreas: Tras la inhalación se produce un depósito orofaríngeo de la sustancia (fracción oral), ya que sólo una parte de ella alcanza el aparato respiratorio (fracción pulmonar). Variables dependientes de la técnica y del tipo de dispositivo inhalatorio empleado (cámaras espaciadoras de gran volumen, dispensadores de polvo seco y nebulizadores) condicionan la proporción relativa de cada una de estas fracciones.

3. Biodisponibilidad sistémica del preparado y actividad glucocorticoidea de sus metabolitos: Después de la administración de un esteroide inhalado, una parte queda depositada en la orofaringe y pasa al tracto gastrointestinal después de su deglución. Esta fracción oral, absorbida a través del sistema porta, alcanza el hígado, en el que se produce su metabolización mediante una oxidación vía citocromo P-450 (metabolismo de “primer paso”). En el caso de la budesonida, el esteroide inhalado del que mejor se conocen sus pasos metabólicos, se generan unos productos con baja o nula actividad glucocorticoidea (16 β -hidroxiprednisolona y 6 α -hidroxibudesonida).

Los glucocorticoides inhalados de última generación, como la fluticasona y la budesonida, poseen un efecto metabólico elevado en el “primer paso”, lo que ocasiona una bajísima biodisponibilidad oral.^{7,10,18}

Farmacocinética de los glucocorticoides inhalados

<i>Glucocorticoide inhalado</i>	<i>Vida media (horas)</i>	<i>Aclaramiento (L/min)</i>	<i>Volumen de distribución (1kg)</i>	<i>Biodisponibilidad oral (%)</i>
Budesonida	2,8	1,4	4,3	11
Propionato de fluticasona	3,1	1,5	3,7	0
Acetónido de triamcinolona	1,5	0,8	2,1	-

La budesonida presenta un metabolismo hepático cercano a 90 %, con un aclaramiento que puede alcanzar 1,4 L/min, muy próximo al máximo aclaramiento del hígado (1,5 L/min). La fluticasona muestra en algunos estudios un metabolismo hepático cercano a 100 % y una biodisponibilidad oral próxima a 0.

Por tanto, para los esteroides inhalados con elevada biotransformación hepática, el factor limitante de su primera metabolización es el propio flujo sanguíneo hepático. La metabolización del dipropionato de beclometasona es menos conocida. Se hidroliza de forma progresiva a monopropionato de beclometasona, metabolito activo, y al final a beclometasona, que es parcialmente inactiva.

La fracción depositada en el pulmón se absorbe en su mayoría y se distribuye a través de la circulación sistémica. Un tercio llega al hígado, pero la mayor parte del esteroide puede evitar este paso y teóricamente actuar en el resto del organismo. En el caso de la budesonida se conoce que 73 % de la fracción pulmonar está disponible para el organismo.

Se llegó a concluir que la biodisponibilidad sistémica de un esteroide inhalado es la suma de la fracción del fármaco deglutido que logra escapar del metabolismo hepático en el “primer paso” y de la fracción pulmonar distribuida por la circulación sistémica.

Los efectos sistémicos atribuibles a la fracción ingerida pueden ser minimizados por 2 actuaciones:

1. Eliminando la mayor parte de la fracción depositada en la orofaringe mediante enjuagues bucofaríngeos, que permiten expulsar luego este contenido. Cerca de 80 % de la dosis potencialmente deglutida puede eliminarse de esta forma. Sin embargo, si se utilizan glucocorticoides con una elevada acti-

vidad metabólica en el “primer paso”, esta medida tiene poco impacto en la cantidad final biodisponible. Esto ocurre con la fluticasona (metabolizada en casi 100 %) y con la budesonida (metabolizada en 90 %). La medida es de mayor relevancia para los glucocorticoides con peor metabolización hepática, como sucede con el dipropionato de beclometasona.

2. Evitando el depósito del fármaco en la orofaringe, por lo que se recomienda utilizar espaciadores de gran volumen para los inhaladores presurizados o sistemas validados de inhalación de polvo seco. Se ha comprobado que al usar el dispensador *turbuhaler* para la budesonida, la deposición pulmonar del fármaco casi duplica la conseguida con el sistema tradicional de inhalador de dosis metrada. Además, la fracción oral disminuye de 11 a 6 %.

Interacciones medicamentosas

La interacción farmacológica más conocida de los glucocorticoides inhalados es por la acción que son capaces de ejercer sobre los receptores β -adrenérgicos, y aumentan su densidad y eficacia.¹⁹

El gen del β_2 adrenorreceptor contiene como mínimo 3 elementos de respuesta a los glucocorticoides. El uso de esteroides inhalados produce un sinergismo de facilitación con los broncodilatadores tipo β -simpaticomiméticos, al potenciar su respuesta broncodilatadora y evitar la taquifilaxia o la desensibilización tras exposiciones prolongadas. Posiblemente, la taquifilaxia es por causa de una reducción de receptores β , observada en los pacientes sometidos a tratamientos crónicos, que los glucocorticoides son capaces de restablecer.^{6,7,15,20}

Las causas de resistencia a los esteroides inhalados en los pacientes asmáticos

pueden ser varias: alteraciones estructurales en el receptor gluco-corticoideo, anomalía en el acoplamiento del receptor al ADN, interacción de la AP-1 con el receptor, presencia de anticuerpos antilipocortina I e inadecuada farmacocinética. En los últimos años se ha sospechado que una última causa podría ser un fenómeno de antagonismo con los agentes β_2 -adrenérgicos.^{14,16,21}

Estudios *in vitro* han demostrado que la administración de altas dosis de salbutamol interfiere con los elementos de respuesta a los glucocorticoides (GRE), la inhiben de forma recíproca. Existe un antagonismo de los GCS con la respuesta a los β_2 -adrenérgicos, lo que demuestra el bloqueo de la respuesta al salbutamol por la dexametasona.

Indicaciones

Asma bronquial en el adulto

En la actualidad, el enfoque terapéutico del asma bronquial se dirige hacia el control del sustrato inflamatorio, presente en todas las modalidades y momentos evolutivos de la enfermedad asmática y que es el responsable del fenómeno de la hiperreactividad bronquial. La utilización de los glucocorticoides inhalados disminuye la morbilidad y mortalidad, y se considera como el primer y más eficaz nivel terapéutico en los diferentes consensos de recomendaciones para el control y el tratamiento de esta enfermedad.^{14,16,22-24}

Se ha observado que el tratamiento con esteroides inhalados a largo plazo reduce, de forma uniforme, la inflamación de las vías aéreas, disminuye el número de células inflamatorias (eosinófilos, linfocitos y mastocitos) en la pared bronquial y, por último, produce un aumento de las células ciliadas y la normalización de la superficie epitelial. Todos estos cambios histológicos

se relacionan con una mejoría de la función respiratoria (por ejemplo, del flujo pico) y de las pruebas de hiperreactividad bronquial.

La eficacia clínica de los glucocorticoides inhalados se ha demostrado en múltiples estudios. La inhalación regular de esteroides reduce los síntomas clínicos, disminuye las necesidades diarias de broncodilatadores, decrece el número de exacerbaciones y controla la hiperreactividad bronquial testada con metacolina. Los cambios más importantes en la hiperreactividad bronquial se producen en los 3 primeros meses después de iniciar el tratamiento. Los índices de control asmático siguen mejorando, progresivamente, durante el primer año de medicación.

Las indicaciones de glucocorticoides inhalados en el tratamiento del asma bronquial se han generalizado hasta alcanzar la mayor parte de los tipos de asma. En un principio se reservaban para el grupo de asma persistente, no controlada de forma adecuada con broncodilatadores, y para el grupo de asma con corticodependencia por vía oral. Hoy día se acepta su uso en el asma de grado moderado o, incluso leve, al demostrarse, en estudios celulares del lavado broncoalveolar y en biopsias bronquiales, la presencia de inflamación en estadios precoces de la enfermedad.

En estudios comparativos llevados a cabo entre grupos de pacientes tratados con glucocorticoides inhalados frente a otros que sólo recibían β_2 agonistas, la toma de los primeros, como única medicación regular, consiguió una mejoría en los parámetros de la función pulmonar y un descenso en la hipersensibilidad de la vía aérea, que no se modificaban con el tratamiento con broncodilatadores del tipo β_2 .

El empleo precoz de glucocorticoides inhalados frena el deterioro de la función respiratoria observada en el asma crónica persistente, al impedir el desarrollo de le-

siones irreversibles en la vía aérea periférica, determinantes de una obstrucción crónica al flujo aéreo. Se ha comprobado que la introducción del tratamiento esteroideo inhalado con retraso o en fases avanzadas de la enfermedad es menos eficaz que la actuación temprana. Se han encontrado valores del flujo pico y niveles de hiperreactividad bronquial peores en estos enfermos que en los pacientes que recibieron el tratamiento desde el inicio de la enfermedad.

Los estudios parecen demostrar que existe una correlación negativa entre la duración de los síntomas (antes de comenzar el tratamiento con esteroides inhalados) y la mejoría funcional alcanzada después de la introducción del esteroide. Así, con un retraso terapéutico de 2 años y manifestaciones clínicas presentes, el flujo pico alcanzado suele ser inferior a 70 % del teórico, frente a valores superiores a 90 % cuando la actuación terapéutica había sido inmediata.

En el asma con corticodependencia por vía oral se han demostrado beneficios objetivos, sintomáticos y funcionales, como los descritos con anterioridad. El uso de glucocorticoides inhalados, a dosis elevadas, permite disminuir e incluso retirar el tratamiento de mantenimiento por vía oral.

Asma bronquial en la embarazada

Durante el embarazo la terapéutica es igual que fuera de la gestación y de ser necesario el uso de esteroides debe preferirse la vía inhalatoria, ya que los corticoides inhalados adecuadamente indicados no están asociados con una incidencia elevada de anomalías en el feto.^{25,26}

Asma bronquial infantil

La enfermedad, al igual que en el adulto, es de naturaleza inflamatoria. Por el te-

mor a los efectos secundarios de los esteroides, en concreto sobre el crecimiento en los niños, estos fármacos se han utilizado en fases tardías del asma infantil.

Al igual que en los adultos, varios estudios han evidenciado la eficacia de esta medicación inhalatoria para el control sintomático de la enfermedad y la disminución de las reagudizaciones. La introducción de la budesonida inhalada durante un año de tratamiento en un grupo de 216 niños, produjo un descenso de la tasa de hospitalización por asma aguda grave de 3 %, frente a sólo 0,14 % en los niños no tratados con dicho fármaco. En este reciente estudio, realizado por Agertoft y Pedersen, se concluye que la inhalación de budesonida, en dosis de 40 µg/d, durante un largo período de seguimiento de niños asmáticos, además de carecer de efectos secundarios, reduce el número de exacerbaciones, mejora la función pulmonar a largo plazo y previene el desarrollo de una limitación crónica funcional. Estos beneficios son superiores a los conseguidos con otras terapias como el cromoglicato o las teofilinas.^{15,27-29}

Asma bronquial en la adolescencia

La dejamos para último por ser válido en esta etapa de la vida lo planteado en el asma infantil y en la embarazada.^{26,29}

El convencimiento de que dosis terapéuticas eficaces carecen de efectos adversos significativos y logran mejorar la calidad de vida, así como condicionar favorablemente la futura función pulmonar del adolescente, ha otorgado a los esteroides inhalados un claro protagonismo en el tratamiento precoz, en paralelismo con lo que sucede en la enfermedad del adulto, del anciano y del niño.

Efectos secundarios

En relación con los esteroides inhalados con selectividad pulmonar, aunque los riesgos de efectos secundarios descienden

con respecto a su administración oral, se han evidenciado manifestaciones de tipo local y sistémicas.^{6,7,15,20,21,28,30}

Efectos adversos locales

Se han descrito con mayor frecuencia que en otras terapias inhalatorias. Entre los más importantes cabe destacar la candidiasis orofaríngea, la disfonía y la tos.

Candidiasis orofaríngea: La candidiasis orofaríngea produce síntomas clínicos en 5 % de los pacientes. En rara ocasión requiere tratamiento antifungoso o progresa hacia una esofagitis. La candidiasis sintomática está relacionada con la dosis total administrada y con el grado de depósito orofaríngeo. Asimismo, aumenta su frecuencia cuando se fracciona la dosis diaria en más de 2 tomas. Las cámaras espaciadoras, los inhaladores de polvo seco y, en menor medida, los enjuagues bucofaríngeos disminuyen su incidencia.

Disfonía: La complicación local más frecuente es la disfonía, que llega a afectar hasta a un tercio de los sujetos tratados, está relacionada con el desarrollo de una miopatía esteroidea de las cuerdas vocales. Depende de la dosis total y de la duración del tratamiento esteroideo, no remite con la utilización de cámaras y generalmente suele recurrir con la reintroducción del fármaco.

Tos: Por regla general, la tos está relacionada con la inhalación mediante el sistema clásico de inhalador de dosis metrada y puede originarse por los propelentes o componentes tensioactivos, como el ácido oleico, que además pueden desencadenar un descenso apreciable del *volumen espiratorio forzado* en el primer segundo. La utilización de sistemas de polvo seco permite controlar este problema.

Efectos adversos sistémicos

Están muy relacionados con la dosis de fármaco administrada, la biotransformación de cada esteroide, y el uso de cámaras espaciadoras o dispositivos inhalatorios de polvo seco. Se han descrito los efectos siguientes: supresión de la función suprarrenal, trastornos del metabolismo óseo, alteraciones en el crecimiento infantil, y algunas anomalías cutáneas.

Supresión de la función suprarrenal: Existe una gran variabilidad individual para predecir la dosis de seguridad por debajo de la cual no existe supresión significativa del eje hipófisis-suprarrenal. Puede detectarse una supresión cuantificable con dosis superiores a 1 600 µg/d, aunque existen controversias respecto a la inocuidad de dosis más bajas. Se han observado cambios importantes en la excreción urinaria y en los niveles plasmáticos de cortisol con dosis de 800 µg/d de dipropionato de beclometasona y hasta de 400 µg/d de budesonida. Sin embargo, estos estudios incluyen pacientes que han realizado tratamientos orales con esteroides y son discutibles las pruebas bioquímicas utilizadas para evaluar la función suprarrenal. Por otra parte, no se conoce con exactitud qué significación clínica tienen los cambios analíticos detectados.³¹

La budesonida y la fluticasona tienen menor efecto supresor que la beclometasona y, cuando se utilizan con un sistema espaciador inhalatorio, pueden alcanzarse dosis de 2 000 µg/d sin datos analíticos de supresión glandular.

Trastornos del metabolismo óseo: Varios estudios demuestran que los glucocorticoides inhalados alteran diversos marcadores de formación ósea y disminuyen la masa ósea mineral, con riesgo de inducir osteoporosis. Pero, al igual que en la supresión del eje hipófisis-suprarrenal, muchos de estos trabajos han sido crítica-

dos por incluir a pacientes que antes habían tomado esteroides por vía oral. Dosis superiores a 1 000 µg/d se relacionan con anomalías bioquímicas en la formación ósea. Sin embargo, al analizar períodos de terapia a largo plazo, no parecen detectarse efectos significativos y, además, se obtienen los mismos beneficios sobre la reparación ósea que se consiguen al retirar la toma de esteroides orales. En el caso de las mujeres posmenopáusicas que toman glucocorticoides inhalados junto a un suplemento estrogénico, se observa que la densidad mineral ósea permanece dentro de la normalidad.

Alteraciones en el crecimiento infantil: El crecimiento infantil puede mostrar un patrón alterado por el mal control de la propia enfermedad asmática. Además, pueden existir otras influencias nutricionales y fluctuaciones, con períodos desiguales de desarrollo, que dificultan la evaluación a corto plazo de la acción de esta terapia. Dosis de 200 y 400 µg/d de budesonida no ocasionan deterioro en el crecimiento a corto plazo y dosis de 200 µg de fluticasona tienen menos efectos que 400 µg de dipropionato de beclometasona. Agertoft y Pedersen concluyen, tras analizar un período de seguimiento de 4 años, que la budesonida, a dosis de 400 µg/d, carece de efectos sobre el crecimiento en niños asmáticos en edad escolar.^{15,27}

Otros efectos secundarios: Dosis elevadas de glucocorticoides inhalados se han relacionado con un aumento de la fragilidad capilar dérmica y con el desarrollo de petequias y equimosis tras microtraumatismos. Estos efectos no se han detectado con las dosis terapéuticas usuales. Se han publicado casos aislados en los que han aparecido trastornos psíquicos y alteraciones en el metabolismo de los lípidos en niños.

Dosificación y seguimiento

La dosificación de los glucocorticoides inhalados en el tratamiento del asma bronquial varía de unos casos a otros entre 400 y 3 500 µg/d de acuerdo con la gravedad de la enfermedad.^{3-6,15,27,28,30,32-35}

En el asma de grado leve o moderado del adulto, la dosis para la estabilización y el mantenimiento de la enfermedad se encuentra entre 400 y 800 µg/d de budesonida, o entre 500 y 1 000 µg/d de beclometasona. Para la fluticasona se utilizan dosis entre 200 y 1 000 µg en 24 h, dado que ésta puede duplicar la potencia antiinflamatoria del dipropionato de beclometasona.

La administración se reparte en 2 tomas diarias, por razones de simplificación del esquema terapéutico y para disminuir la aparición de efectos secundarios locales. En el caso de asma grave o cuando se pretenden utilizar dosis elevadas, éstas pueden fraccionarse en más de 2 tomas.

En el asma corticodependiente oral o de difícil control se emplean dosis elevadas (1 500-3 500 µg/d DPB o de budesonida) con la intención de suprimir o reducir los requerimientos orales de esteroides. Podría decirse que existe una equivalencia terapéutica entre esteroides orales e inhalados. Así, 400 µg de beclometasona o de budesonida equivalen de 5 a 7,5 µg de prednisona por vía oral. En los niños la dosis utilizada se encuentra entre 200 y 400 µg/d, posología sin repercusión sobre el crecimiento a largo plazo.

En la práctica clínica habitual, en casos de asma moderada o grave suele comenzarse con dosis altas, hasta conseguir el control clínico-funcional, para luego reducir gradualmente la dosis hasta el nivel mínimo de glucocorticoides capaz de mantener la situación funcional óptima alcanzada. La mejoría en las pruebas de la función pulmonar, así como el control de la

hiperreactividad bronquial, se consiguen en los 3 primeros meses de terapia, aunque el máximo efecto puede alcanzarse al año de su inicio. A partir del segundo o tercer mes es posible disminuir la dosis de mantenimiento en la mayoría de los casos. Se ha logrado reducir hasta 50 % la dosis de inicio cuando se cambia de un inhalador convencional a uno de polvo seco. En la mayoría de los pacientes, la retirada de los esteroides inhalados conduce a la reaparición de los síntomas y a los niveles de hiperreactividad bronquial pretratamiento, en el plazo de unos meses. El efecto beneficioso se mantiene durante más tiempo y no recae un pequeño porcentaje de enfermos (30 %), cuando el tratamiento esteroideo se ha continuado por más de 1 año.

Agradecimientos

A los licenciados Ana Gloria Díaz y Manuel Cué Brugerías del Departamento de Servicios Especiales de Información del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas por la bibliografía que nos facilitaron a través de la conexión electrónica vía INTERNET.

Referencias bibliográficas

- Weinberg HN. Obstructive airway disease. En: Taylor RB ed. Family medicine: principles and practice. New York: Springer-Verlag, 1998: 726-733.
- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Editorial Ciencias Médicas. Anuario Estadístico. La Habana. 1998:31-2.
- Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. N Engl J Med 1995;332:868-75.
- British Thoracic Society. Guidelines on the management of asthma. Thorax 1993;48 (Suppl):1-24.
- Brogden RN, McTavish D. Budesonide. An update review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. Drugs 1992;44:375-407.
- Haahtela T, Järvinen M, Kava T. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N. Engl J Med 1994; 331:700-5.
- Holliday SM, Faulds D, Sorkin EM. Inhaled fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma. Drugs 1994;47:318-31.
- Aarunsun D, Kaiser H, Duckhern R, Findlay S, Korenblat P, Thursson L, *et al.* Effects of budesonide by means of the turbuhaler on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic subjects: a dose response study. J Allergy Clin Immunol 1998;101(3):312-9.
- Estiarte R. Inflamación y corticoides, ¿más que una relación? En: Sanchís J, Casan P. correlaciones clínicas, funcionales y biológicas en el asma. Barcelona: Prous Science, 1996: 98-146.
- Shleimer RP. How do steroids work? Am J Respir Crit Care Med 1996;153 (Suppl 2):28-30.
- Taylor IK, Shaw RJ. The mechanisms of action of corticosteroids in asthma. Respir Med 1993; 87:261-77.
- Pino Alfonso O. Asma bronquial resistente a esteroides. Rev Cubana Med 1996; 35 (2):78-81.
- Barnes PJ. Current issues for establishing inhaled corticosteroids as the antiinflammatory agents of choice in asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101(4 Pt. 2):s427-33.
- Selroos O, Backman R, Forsén KO. The effect of inhaled corticosteroids in asthma is related to the duration of pretreatment symptoms. Am J Respir Crit Care Med 1994;149(Suppl):211.
- Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Am Rev. Respir Dis 1993;148 (Suppl):1-26.
- Picado C, Benlloch E, Casan P, Duce F, Manresa F, Perpiñá M, *et al.* Recomendaciones para el tratamiento del asma en los adultos. Arch Bronconeumol 1993; 29 (Suppl 2): 8-13.
- Lipworth BJ. Treatment of Acute Asthma. Lancet 1997; 350 (Suppl 2):18-23
- Bleccker E. Inhaled corticosteroids: current products and their role in patient care. J Allergy Clin Immunol 1998;101(2Pt 2):S400-2.
- Tattersfield AE. Limitations of current treatment. Lancet 1997;350 (suppl 2): 24-7.
- Ip M, Lam K, Yam L, Kung A, Nung M. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. Chest 1994; 105:1.722-1.727.
- Toogood JH, Hodsmann A, Baskerville EJ. Vertebral bone mineral density among elderly men and women receiving long-term inhaled or oral steroids for asthma. J Allergy Clin Immunol 1995;95:310.
- Álvarez Sintés R, Álvarez Sintés R, Álvarez Castro MR. Broncodiladores en el tratamiento

- del asma crónica. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1995;11(5):431-5.
23. Álvarez Sintés R, Rivero Martínez H, Álvarez Sintés R. Asma grave. Aspectos diagnósticos y terapéuticos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1997:19-24.
 24. Álvarez Sintés, R, Álvarez Sintés, R, Álvarez Sintés RC, Valiente García Q. Terapéutica del asma bronquial. Congreso Internacional, *Rev Cubana Med Gen Integr* 1994;10(3):297-8.
 25. Colectivo de Autores. Asma y Embarazo. En *Manual de Diagnóstico y Tratamiento en Obstetricia y Perinatología*. La Habana. Ed. ECIMED, 1997. 348-352.
 26. Álvarez Sintés R. Comentario al artículo científico asma y embarazo. *Rev. Cubana Med Gen Integr* 1998;14(3):339-42.
 27. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-81.
 28. Nicolaizik WH, Marchant JL, Preece MA, Warner JO. Endocrine and lung function in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:624-628.
 29. Baker JW, Meller M, Waid J, Welch M, Cruz RM, Walton BK. A multiple dosing, placebo controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young, children and infants. *Pediatrics* 1999;103(2):414-21.
 30. Peters MJ, Adcock IM, Brown CR, Barnes PJ. β -agonist inhibition of steroid-receptor DNA binding activity in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:772.
 31. Zimmerman B, Guid M, Wherrett D, Hanna AK. Adrenal suppression in two patients with asthma treated with low doses of the inhaled steroid fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(3):425-6.
 32. Cortada Macías JM, Laborda Borobia M, Lobatón Sánchez de Medina P, Perello Servera R. Tratamiento farmacológico de las enfermedades alérgicas. En: *Tratamiento de alergología e inmunología clínica*. t2 Madrid: SEaic. 1995; 15:441-514.
 33. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Asma. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1998.
 34. Kertjens HAM, Brond P, Hughes M. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327:1.413-1.419.
 35. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtel T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β_2 -agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized double-blind, parallel-group controlled trials. *J, Allergy Clin Immuno* 1992; 90:32-42.

Recibido: 28 de mayo de 1999. aprobado: 8 de junio de 1999.

Dr. Roberto Álvarez Sintés. Calle 12 No. 11025, Apartamento 4. Esquina Pastora. Reparto Casino Deportivo. Municipio Cerro. Ciudad de La Habana.