

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.

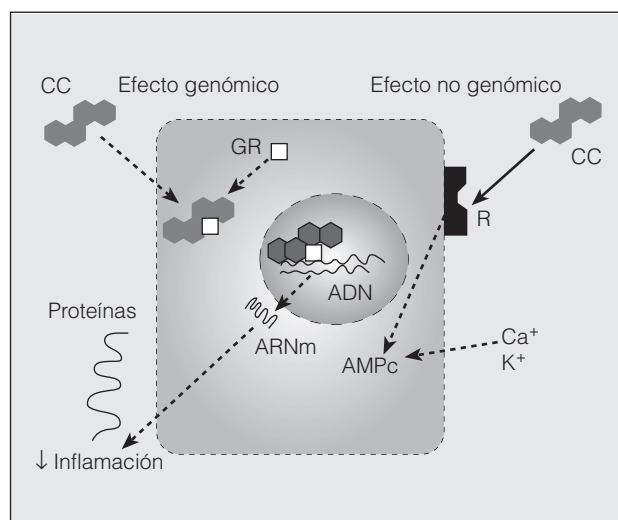


Fig. 1. Mecanismos de acción de los corticoides (CC). En el lado izquierdo se resume el efecto antiinflamatorio o genómico, que se caracteriza por la entrada de una molécula de CC dentro del citoplasma celular y su unión con un receptor específico (GR). Posteriormente, el complejo se difunde dentro del 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-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4204884>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4204884>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)