

Dra. Marisol Figueira *
 Dra. Marisol Cova **
 Dr. Guillermo Isturis ***

RESUMEN

Para evaluar si existen diferencias en el uso IV de Dexametasona o Hidrocortisona en la crisis aguda de asma, 45 pacientes asmáticos no esteroideo dependientes fueron randomizados en 3 grupos. Se empleó técnica doble ciego. Dos grupos recibieron esteroides (Dexametasona o Hidrocortisona) en dosis única IV y un grupo placebo. Tratamiento adicional fue nebulizaciones con Terbutalina. No se encontró diferencias en la evaluación inicial de los grupos en cuanto a severidad del asma determinado por escala de Fischl y PEFR inicial. Ocho pacientes presentaron recaídas (placebo: 6, esteroides: 2) se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Hidrocortisona/Placebo ($p:0.02$) y Dexametasona/Placebo ($p:0.03$) no hubo diferencias entre los 2 esteroides ($p:1$). La Hidrocortisona y Dexametasona en la dosis y vía empleada no producen ningún efecto inmediato en la crisis aguda de asma, su uso precoz ayudará a prevenir las recaídas.

PALABRAS CLAVE

Asma, Crisis Aguda, Hidrocortisona y Dexametasona.

ABSTRACT

In order to determine the differences in the intravenous use of Dexamethasone or Hydrocortisone in acute crisis of asthma in children, we evaluated 45 patients with asthma no dependent of corticosteroids; they were randomized in 3 group. The technique of blind double was employed. Two groups received (Dexamethasone or Hydrocortisone) in one dose and the third group placebo. The three groups received aerosol Terbutaline. We didn't find differences in the initial evaluation of the groups for severity of the asthma determined by the scale of Fischl and the initial PEFR. Analyzing the numbers of relapses, there were differences between the groups Hydrocortisone/ Placebo ($p:0.02$) and Dexamethasone/ Placebo ($p:0.03$). There were no differences with the use of Hydrocortisone or Dexamethasone. Our results suggest that prompt use of glucocorticoids in the emergency room can prevent relapses.

KEY WORDS

Asthma, Acute crisis, Hydrocortisone, Dexamethasone.

* Grupo de Pediatras del Centro Médico de Caracas.

** Pediatra - Neonatólogo. Estado Nueva Esparta

*** Médico Adjunto del Servicio de Neumonología Hospital José Ignacio Baldó

INTRODUCCION

El asma bronquial es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia, con una tasa de prevalencia del 5% al 12% en la mayoría de los países industrializados.¹ A pesar del significativo avance en el entendimiento de la fisiopatología del asma² y de la habilidad de prescribir anti-asmáticos efectivos, reportes recientes indican un incremento en la morbilidad.

Aunque es difícil de cuantificar, el asma es una importante causa de ausentismo escolar³ y el número de admisiones al hospital de niños con asma ha venido aumentando en diversos países, incluyendo EE.UU. y Canadá.⁴⁻⁶

En Venezuela, según datos del M.S.A.S. para 1990, señalan una incidencia de 1130 casos de asma por 100.000 habitantes, representando la octava causa de morbilidad. La prevalencia para todo el territorio general no ha sido establecida con precisión, pero es similar a la de los países industrializados.⁷

La mortalidad en países como EE.UU. ha aumentado en los últimos años; sin embargo, en Venezuela se ha mantenido estable. La causa exacta de la morbi-mortalidad por asma permanece oscura, el diagnóstico y tratamiento inadecuado han sido implicados.^{3,8}

DEFINICION

La Sociedad Americana de Tórax define asma como: "Patología caracterizada por incremento en la respuesta de la Tráquea y Bronquios a varios estímulos manifestada por estrechamiento de las vías aéreas que cambian de severidad ya sea espontáneamente o como resultado de la terapia⁽⁹⁾. Desafortunadamente, las pruebas de función pulmonar son difícilmente obtenidas en niños menores de 6 años, por lo cual la aplicación de esta definición es limitada en la población pediátrica.⁽¹⁰⁾ Actualmente se define asma como una patología pulmonar con las siguientes características:

- 1- Obstrucción reversible de las vías aéreas de forma espontánea o con tratamiento.
- 2- Inflamación de las vías aéreas
- 3- Incremento de la respuesta de las vías aéreas a una variedad de estímulos.⁽¹¹⁻¹³⁾

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología del asma es ahora mejor conocida. Antiguamente se pensaba que el único mecanismo fisiopatológico era la respuesta broncoconstrictora ante un estímulo y se hacía énfasis en la terapia broncodilatadora. En la actualidad está claro que el asma es una patología inflamatoria que conduce a edema, constricción del músculo liso y obstrucción de las vías aéreas con secreciones siendo el resultado final la hiperreactividad de las vías aéreas.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Después de la exposición a un precipitante inmunológico ó no inmunológico, el paciente asmático puede desarrollar síntomas inmediatamente (respuesta asmática precoz), o los síntomas pueden tardar en aparecer de 3 a 7 horas (respuesta asmática tardía).⁽¹⁷⁾

Esta última es particularmente problemática por su tendencia a ser más persistente y asociarse con exacerbaciones más frecuentes y severas⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Si un paciente presenta ambas respuestas es catalogado como asmático con respuesta dual.⁽¹⁷⁾

En los 30 minutos siguientes de la exposición a un alérgeno en un paciente sensibilizado, los mastocitos, en un proceso mediado por inmunoglobulinas E, degranulan y liberan sustancias pre-formadas (histamina, factor quimiotáctico de eosinófilos y neutrófilos, Kininógenos) y mediadores que son sintetizados en el momento en que las células degranulan (leucotrienos, C4, D4, y E4, prostaglandinas, tromboxanos, adenosina, bradikina, factor activador de plaquetas). Otros mediadores son productos de los mastocitos degradados (heparina, peroxidasas,

dismutases, superóxidos).¹⁸ La inmediata liberación de estos mediadores resulta en broncoconstricción, vasodilatación, hipersecreción y edema, constituyendo la primera fase de la respuesta pulmonar.^(18,19)

Los mediadores contribuyen a la subsecuente reacción inflamatoria de las vías aéreas. La secreción de moco es estimulada por la histamina, prostaglandinas y leucotrienos; así como por mecanismos neurogénicos que son activados por las Bradiquininas y mediados por neuropéptidos^(15,18). Las vías aéreas son infiltradas por células granulocíticas,⁽¹⁴⁾ las cuales migran al área como respuesta a los mediadores quimiotácticos^(15,18) o pueden ser activadas directamente. Estas células son capaces de liberar sustancias (interleukinas, ciclooxigenasa, factor estimulador de granulocitos y macrófagos) que aumentan el proceso inflamatorio y ocasionan daño en las células epiteliales, el cual va desde disrupción de las uniones epiteliales, pérdida de células ciliadas, hasta una completa denudación del epitelio que conduce a la exposición de los receptores de las vías aéreas. En adición ocurre aumento de la permeabilidad a los alérgenos inhalados, mediadores químicos, trasudación de fluidos y reducción del clearance de sustancias y secreciones inflamatorias.^{20,21} Este proceso inflamatorio se expresa clínicamente como la respuesta asmática tardía y el resultado final es un incremento en la hiperreactividad de las vías aéreas, que puede durar semanas a meses después de la exposición al alérgeno.⁽¹⁹⁾

Otro mecanismo para explicar la hiperreactividad de las vías aéreas en el asma incluye alteraciones en el control autonómico neural caracterizado por incremento en la respuesta a sustancias colinérgicas;^{22, 23} cambios en la función intrínseca del músculo liso bronquial con hipertrofia del mismo y obstrucción de las vías aéreas por edema de la pared, producción de moco y contracción del músculo liso.²⁴

DIAGNOSTICO Y CLINICA

Los cambios fisiopatológicos llevan a exacerbaciones del asma caracterizadas por episodios agudos o subagudos de dificultad respiratoria, tos, sibilancias, tiraje o una combinación de todos estos síntomas; además, se observa disminución del flujo espiratorio por estrechamiento de las vías aéreas causadas por el broncoespasmo y tapones de moco. Como compensación el paciente aumenta su capacidad funcional residual observándose hiperinflación pulmonar.⁽²⁵⁻²⁷⁾

La medida objetiva de la severidad del asma aguda es muy importante. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la tasa de pico espiratorio flujo (PEFR) refleja la obstrucción aérea espiratoria. La disminución en la capacidad vital forzada se correlaciona con el nivel de hiperinflación de los pulmones.²⁷ Dicha estimación en niños puede ser difícil; sin embargo, la combinación de parámetros objetivos y subjetivos puede ser usada para tener un cuadro más exacto e instituir un tratamiento adecuado. Estos parámetros son: Frecuencia respiratoria (Fr), estado de alerta, disnea, pulso paradójico, utilización de músculos accesorios (Utilización de esternocleidomastoideo se correlaciona con una disminución del 50% del valor predictivo del PEFR y FEV1), sibilancias, hipoxia y PEFR (es el método más objetivo para medir obstrucción de vías aéreas).²⁸⁻³¹

TRATAMIENTO

El asma es una condición crónica con exacerbaciones agudas su tratamiento se fundamenta en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos en la medición objetiva de la severidad de la enfermedad con la finalidad de controlar los síntomas, prevenir exacerbaciones y reducir la inflamación crónica de las vías aéreas. La terapia se basa en: educación del pa-

ciente, control del medio ambiente y medicación (broncodilatadores y agentes anti-inflamatorios).³²

El ignorar el mecanismo inflamatorio puede conducir a lesiones tisulares cada vez mayores e irreversibles como Bronconeumopatía crónica obstructiva de la Infancia.³³ Esta afirmación conduce a que el uso de la terapia anti-inflamatoria debe ser uno de los pilares en el tratamiento del asma bronquial.³⁴⁻³⁶ De igual manera es necesario la intervención precoz en el tratamiento de la crisis aguda de asma con el fin de reducir la probabilidad de desarrollar obstrucción severa de las vías aéreas.³²

Entre los agentes anti-inflamatorios más utilizados están los esteroides, los cuales reducen o inhiben la iniciación de los procesos inflamatorios mediante la disminución de liberación de mediadores^(39,40) e inhibición de la acumulación y activación de las células inflamatorias⁽⁴¹⁾. El epitelio de las vías aéreas es sanado y la hiperreactividad bronquial disminuye. La inhibición de la producción de moco contribuye a la disminución de tos y producción de esputo.^{42,43} Además, aumenta el transporte mucociliar y se dilatan las pequeñas vías aéreas⁽⁴⁴⁾

El mecanismo subcelular de los efectos anti-inflamatorios de los esteroides en el asma ha sido sujeto de múltiples estudios⁽⁴⁵⁾. Existe una fuerte evidencia de que la formación de proteínas específicas puede ser el punto inicial de sus efectos.⁴⁶ Los glucocorticoesteroides entran en la célula por difusión e interactúan con receptores específicos en el citoplasma^(47,48). El complejo esteroide-receptor alcanza el núcleo de la célula⁽⁵⁰⁾ se activa el aparato de transcripción celular produciéndose la síntesis de RNA mensajero específico, el cual inicia la síntesis de nuevas proteínas.^{51,52} De cierto interés es la producción de la lipocortina que inhibe a la fosfolipasa A2 que se encuentra en la membrana celular⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Con la formación de la lipocortina, los esteroides pueden disminuir la liberación de PAF, leucotrienos y prostaglandinas a partir de la membrana celular^(39,40,51,55).

Se puede afirmar que los esteroides afectan todos los pasos de la inflamación. Estabilizan la barrera epitelio-endotelial a nivel bronquial disminuyendo la permeabilidad, vasodilatación y edema de la mucosa^(56,57). Inhiben la síntesis de factores quimiotácticos y causan disminución de células circulantes⁽⁴⁶⁾. El efecto inicial de los corticoesteroides es sobre la respuesta asmática tardía.¹⁵

No está claro si los corticoesteroides tienen una acción directa sobre el músculo liso bronquial. Experimentos con animales sugieren que los esteroides incrementan el número de receptores Beta 2 y aumentan su afinidad por los Beta 2 agonistas.^{38,46} Se ha implicado que actúan sinérgicamente con las catecolaminas para aumentar el AMPc intra-celular produciendo relajación de la musculatura lisa bronquial⁽⁵⁶⁾.

El problema que llama nuestra atención consiste en que la actitud frente a los esteroides, revela con frecuencia opiniones dispares en la bibliografía y en la práctica médica. No existe un esquema normalizado de si son recomendados en todo paciente que acude a la emergencia con crisis aguda de asma, la dosis y la elección de la droga a utilizar.

Es sabido que los corticoesteroides han sido utilizados en el tratamiento del asma bronquial por casi 40 años.⁵⁸⁻⁶⁰ Aunque la mayoría está de acuerdo en que los esteroides son útiles y deben ser administrados en los pacientes con asma refractaria a otras terapias, su uso en el tratamiento de las exacerbaciones agudas sigue siendo controversial.⁶¹⁻⁶⁴ Algunos estudios han determinado que el efecto broncodilatador de los esteroides en el asma aguda tarda por lo menos 6 horas^(65,66) o no han mostrado ningún efecto aditivo cuando son administrados con agentes Beta adrenérgicos.⁶⁷⁻⁶⁹ Otra publicación ha sugerido un inicio de acción precoz.⁷⁰ Estudios recientes reportan disminución en la necesidad de hospitalización en pacientes con crisis

agudas de asma y que fueron tratados precozmente con esteroides por vía parenteral.^{71,72}

La dosis mínima efectiva es desconocida⁷³ y el esteroide específico recomendado ha sido determinado en gran parte de una manera empírica.⁶⁸ Estudios realizados en niños y adultos no han demostrado ventajas entre dosis bajas o altas de Metilprednisolona.⁷⁴⁻⁷⁶ Pierson y colaboradores⁶¹ demostraron que dosis bajas de Betametasona, Hidrocortisona y Dexametasona produjeron un aumento en la presión arterial de oxígeno en las primeras 24 horas. Otros estudios comparando diferentes preparaciones fallaron en demostrar alguna diferencia significativa en eficacia.^(61,68,76,77)

El presente prospectivo, randomizado, doble ciego, placebo control estudio está diseñado para comparar si existe diferencia en cuanto a mejoría clínica, aumento en el pico flujo, disminución en la escala de Fischl;⁽⁷⁸⁾ así como disminución en la necesidad de hospitalizaciones y número de recaídas en pacientes pediátricos que acudieron a la emergencia por exacerbaciones agudas de asma bronquiales que recibieron dosis bajas única y equivalentes de Hidrocortisona o Dexametasona. De igual manera, si está justificado el uso de esteroides en dosis única como coadyuvante de la terapia broncodilatadora con Beta 2 adrenérgicos en todo paciente pediátrico asmático no esteroideo dependiente que acude a la emergencia con asma aguda.

PACIENTES Y METODOS

Estudiamos 45 niños en edades comprendidas entre 7 y 12 años que fueron admitidos en el Hospital General Miguel Pérez Carreño por Asma Bronquial aguda, en el período entre enero 94 y abril 94. Los representantes de los niños fueron informados del estudio y fue obtenido su consentimiento escrito.

Criterios de exclusión:

- 1) Ingesta de esteroides 4 semanas previas al estudio, Beta dos agonistas y derivados xantínicos 12 horas previas.
- 2) Presencia de enfermedad hepática, hipo o hipertiroidismo.
- 3) Utilización de medicamentos que interfieran con el metabolismo de los esteroides. Aumentan: Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Epinefrina, Efedrina, Troleandomicina y Rifampicina. Disminuyen: Macrólidos y Ketaconazol.⁽⁷⁹⁾
- 4) Niños con signos y síntomas de neumonía aguda o con antecedentes de haber presentado grave deterioro en hospitalizaciones previas.

En el momento de la admisión al estudio, todos los pacientes fueron examinados, se determinó frecuencia respiratoria (fr), frecuencia cardíaca (fc), índice pulmonar determinado por Escala de Fischl modificada (tabla I). Se cuantificó la prueba de función pulmonar con el pico espiratorio flujo (PEFR) usando un Assess Peak flujo meter, el mejor de tres esfuerzos fue utilizado en el análisis y los resultados fueron expresados como % del valor esperado según talla y sexo⁸⁰ y como valores absolutos expresados en lt/min. Todas estas mediciones fueron realizadas 15 min. Después de cada nebulización y una hora después de la última.

A todos los pacientes se les aplicó la siguiente terapia normalizada:

A.- Nebulizaciones con Terbutalina: (Bricanyl[®] soluc. Para nebulizar) 0.2 mg./Kg. máx. 10 mg diluidos en 3 cc de solución salina durante 20 min. y cada 35 min. Máximo 3 nebulizaciones por paciente.

B.- Terapia esteroidea o placebo: Durante la primera nebulización los pacientes fueron randomizados y se empleó técnica doble ciego. La medicación fue preparada por personal de la Emergencia (médico y enfermera) que conocían el código del trabajo. Los pacientes recibían el contenido del vial por vía IV y el número del sobre y letra eran reportados en la hoja de

cada paciente. Los esteroides utilizados fueron uno de los siguientes: Succinato de Hidrocortisona (Liocort[®]) a 4 mg/Kg/dosis única. Dexametasona (Decobel[®]) 0.2 mg/Kg/dosis única. Ambas fueron dosis equivalentes. El grupo placebo recibió 3 cc de NaCl 0.9%.

El código de randomización no fue roto hasta obtener el último de los pacientes del estudio. Los criterios de egreso fueron: ausencia de disnea, sibilancias y tiraje, PEFR mayor del 70% basal y disminución en la escala de Fischl. La terapia ambulatoria fue Beta dos agonista. Si los pacientes requerían más de tres nebulizaciones eran ingresados en la sala de observaciones siguiendo las pautas terapéuticas del servicio. Los pacientes fueron controlados en las primeras 24 horas después de su egreso por contacto telefónico o visita a la sala de emergencia para determinar el número de recaídas.

En el análisis estadístico los datos fueron presentados como valores promedios \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba t de student pareado para comparar las variables de PEFR, escala de Fischl, frecuencia cardíaca (fc), frecuencia respiratoria (fr) al inicio y al final del tratamiento en cada grupo y duración del tratamiento. La prueba de T no pareado fué utilizada para muestras independientes utilizando la diferencia de los valores iniciales-finales de las variables indicadas anteriormente. La prueba de fisher's fue utilizada para comparar las variables, recaídas y el número de hospitalizaciones.

RESULTADOS

El estudio fue complementado por los 45 pacientes, no se rompió el código de randomización: 30 pacientes pertenecían al grupo de esteroides: 15 en cada uno y 15 al grupo placebo.

No hubo diferencia significativa $P > .05$ al comparar inicialmente los 3 grupos en cuanto a edad, talla, duración del asma (años), severidad de la crisis determinada por escala de Fischl, PEFR inicial expresado en % del valor esperado. Sin embargo, la única variable no comparable fue la fr en el grupo que recibió hidrocortisona, la cual fue mayor que las observadas en el grupo placebo $p: 0.03$ (Fig. 1 y 2).

La duración en la sala de Emergencia fue $152 \pm 32,9$ min. Para el grupo de Dexametasona, $143 \pm 33,3$ min. para el de la Hidrocortisona y $173 \pm 31,7$ min. para el grupo placebo encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre el grupo placebo y el que recibió Hidrocortisona ($p:0.03$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos Hidrocortisona y Dexametasona ($p:0.44$) y entre Dexametasona y placebo ($p:0.07$).

Los valores de los picos flujos (expresados como % del valor esperado y valor absoluto), Fr, Fc y Escala de Fischl obtenida de los pacientes del grupo placebo, Hidrocortisona y Dexametasona fue significativamente mayor al final del tratamiento que antes del mismo para cada uno de los grupos estudiados $p= 0.00001$ (Fig. 3). Sin embargo, al analizar la diferencia (Vi-Vf) de cada una de las variables anteriormente señaladas y compararlas entre los 3 grupos notamos que no hubo diferencia estadísticamente significativa.

De los 5 pacientes admitidos en el Hospital, 3 fueron del grupo placebo y 2 del grupo que recibió Dexametasona. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar los tres grupos entre sí. Siendo las p: para el grupo Dexametasona/Hidrocortisona: 0.22, Dexametasona / placebo: 1 e Hidrocortisona/ placebo: 0.48 (Fig. 4).

De los 40 pacientes que fueron dados de alta su seguimiento fue realizado por comunicación telefónica o visitas a la emergencia a las 24 horas después de su egreso.

El número de pacientes que presentó recaídas fue de 8 (placebo: 6, Hidrocortisona: 1, Dexametasona: 1). No habiendo diferencia estadísticamente significativa al comparar entre el

grupo Hidrocortisona y Dexametasona (p:1). Sin embargo, fue estadísticamente significativo la comparación entre el grupo Hidrocortisona-placebo (p:0.02) y el grupo Dexametasona-placebo (p:0.03) (Fig. 4).

DISCUSION

En nuestro trabajo no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo que recibió esteroides (Hidrocortisona o Dexametasona) con el grupo placebo en cuanto a mejoría clínica y pruebas de función pulmonar durante su observación en la emergencia. Sólo el grupo que recibió Hidrocortisona duró menos tiempo en la emergencia lo que podría interpretarse como: 1) **Efecto precoz del esteroide**; sin embargo, al comparar las variables no se encontró diferencias estadísticamente significativas, o, 2) **Como egresos precoces**, pero sólo uno de los pacientes presentó recaída. Tampoco observamos que el número de hospitalizaciones disminuyera en el grupo de pacientes que recibió esteroides al compararlo con el grupo placebo.

El que no encontramos diferencias estadísticamente significativas pudiera explicarse por el corto período de tiempo que los pacientes permanecieron en la emergencia 173 ± 31.7 min, quizá insuficiente para poder detectar los efectos de los corticoesteroides sobre las vías aéreas de pacientes no dependientes de esteroides, con crisis aguda de asma.

El tiempo que tardan las vías aéreas obstruidas en responder posterior a la administración del esteroide depende de: 1) la población estudiada: asmáticos crónicos estables quienes pueden presentar defectos funcionales⁶⁵ versus pacientes experimentando crisis aguda de asma, y 2) el papel que juegan los mecanismos fisiopatológicos en las diferentes situaciones clínicas^{70,73}. Si bien es sabido que los esteroides no tienen un efecto directo en la relajación del músculo liso bronquial,⁶¹ su influencia sobre la obstrucción de las vías aéreas reside en sus efectos anti-inflamatorios y en su habilidad para mejorar la respuesta del músculo liso a los beta dos agonistas y catecolaminas endógenas. Los pacientes asmáticos pueden tener desensibilización y/o baja regulación (número disminuido) los receptores adrenérgicos con una disminución en la producción de AMPc como respuesta a la estimulación Beta 2 agonista y los corticoesteroides pueden prevenir y revertir este fenómeno⁶² por un mecanismo no dependiente de síntesis de proteínas.⁶³ En pruebas in vitro, al exponer linfocitos humanos a concentraciones de esteroides, se observó aumento del AMPc.⁶⁴ Los esteroides facilitan un aumento en la afinidad y acoplamiento por el receptor, activación de la adenilciclasa,⁶⁵ así como también interfieren con los canales extraneuronales e inactivación de la catecolaminas.^{66,70}

En los pacientes asmáticos crónicos estables una dosis única IV de corticoesteroides aumentará la respuesta al isoproterenol inhalado en 1 hora⁶⁸ De igual modo las pruebas de función pulmonar en estos pacientes comenzarán a mostrar mejoría 1 a 3 horas después de la administración de una dosis única IV, oral, o inhalada de corticoesteroides con un máximo efecto entre las 6 y 9 horas.⁶¹ Por el contrario, en los asmáticos con crisis aguda, el alivio esperado es con frecuencia retardado hasta varias horas después.⁶⁵

Collins y colaboradores⁶⁶ estudiaron el inicio y la velocidad de recuperación en pacientes hospitalizados con asma aguda severa que no habían presentado mejoría con la terapia broncodilatadora. Los pacientes fueron tratados con ACTH IM o Hidrocortisona IV, oxígeno y fluidos y no les fue administrado Beta dos agonistas. Sus resultados demostraron mejoría de la función pulmonar después de 6 horas. Este tiempo ha sido confirmado en otros estudios^{61,63,68} e indican el rol dominante del efecto anti-inflamatorio de los esteroides en el asma aguda se-

vera. También puede explicar el porqué algunos pacientes con rápido inicio de síntomas sin un significativo componente inflamatorio pueden alcanzar adecuada respuesta sin esteroides.^{63,67}

La utilidad de iniciar la terapia esteroidea en todo paciente que acude a la sala de emergencia continúa siendo controversial. Littenberg and Gluck administraron una dosis única IV de Metilprednisolona de 125 mg o NaCl 0.9% como placebo a 97 adultos que se presentaron a la emergencia con exacerbación aguda del asma, los pacientes permanecieron en la emergencia por 1-12 horas (promedio: 4 horas). Ellos reportaron mejoría subjetiva y disminución en el N° de hospitalizaciones en los pacientes que recibieron Metilprednisolona, a pesar de no haber encontrado diferencias significativas en cuanto a las pruebas de función pulmonar en el momento del alta.⁷¹ Por otro lado, McFadden y colaboradores administraron una dosis única de Hidrocortisona a la dosis de 250 mg, 500 mg y 1 gr. o placebo a 38 pacientes y midieron de manera objetiva durante 6 horas variables clínicas y pruebas de función pulmonar no encontrando ninguna respuesta del esteroide sobre la respuesta producida por el Beta agonista. Tampoco encontraron diferencias entre el N° de pacientes hospitalizados.⁶⁵ En otro estudio realizado por Stein and Cole, en donde a 81 pacientes con asma aguda severa se le administró 125 mg de Metilprednisolona o NaCl 0.9% además de beta dos agonista no evidenciaron diferencias en la tasa de admisiones, tasa de mejoría en el pico flujo al egreso, o en la escala de síntomas.⁶⁹ La baja tasa de admisiones puede explicarse por la terapia controlada y monitorización de los pacientes.⁷² Estos resultados son consistentes con otros estudios en los que tampoco fueron capaces de detectar ninguna mejoría en la función pulmonar en las primeras 6 horas después de la administración de esteroides en pacientes con asma aguda severa.^{61,63,66,68}

En nuestro estudio se observó un mayor número de recaídas en los pacientes del grupo placebo con respecto al grupo que recibió esteroides siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Younger y colaboradores⁶⁹ estudiaron 49 niños no esteroideos dependientes a quienes les fue administrado 2 mg/Kg de Metilprednisolona seguido de 1 mg/Kg cada 6 horas o placebo. Los pacientes que recibieron esteroides demostraron rápida mejoría en los síntomas y en el flujo de fuerza espiratoria durante 25%-75% de la capacidad vital. Pocos pacientes del grupo esteroideo presentaron recaídas durante el mes siguiente al egreso. Los autores postulan que en el tratamiento con esteroides de pacientes pediátricos, las vías aéreas de pequeño calibre afectadas por infiltrado celular inflamatorio, daño epitelial, hipersecreción de moco y broncoespasmo refractario a broncodilatadores⁶⁸ son aliviadas durante las primeras 36 horas de terapia sin una significativa influencia en la recuperación de las vías aéreas de gran calibre medida por PEFr. Estudios pediátricos previos han fallado en demostrar alguna diferencia en mediciones seriadas de la función de las vías aéreas de gran calibre;^{61,67} por el contrario, estudios doble ciego en adultos han mostrado una significativa mejoría al compararlos con el placebo.^{63,64}

El retraso en el inicio de acción de los esteroides nos da fundamento para su uso precoz en todo paciente con asma aguda severa, sin embargo, es conocido que los pacientes ambulatorios pueden no ser afectados por la adición inmediata de estos medicamentos en sala de emergencia y sólo deberían ser administrados después de un ensayo inicial de 1 hora de terapia broncodilatadora con fallo parcial del tratamiento.⁷³ Se puede argumentar que una dosis única de esteroides no implica toxicidad para el paciente y los asmáticos que realmente requieren estos medicamentos no pueden ser diferenciados de aquellos que no, por lo que pudiera ser recomendable la administración de una dosis de esteroides a los pacientes que acuden con crisis aguda de asma emergencia.

centro médico

ASMA: DEXAMETASONA VS HIDROCORTISONA EN CRISIS AGUDA

En cuanto a dosis-respuesta no pudimos definir dosis apropiadas puesto que no comparamos entre varias dosis y con la dosis empleada no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el grupo que recibió esteroide al comparar las variables de Fr, Fc, escala de Fischl, PEFR y número de hospitalizaciones. En la bibliografía existen diversos ensayos tratando de establecer dosis apropiada pero ha sido difícil demostrar el régimen óptimo.^{74,75,90}

Existe una amplia aceptación de régimen IV de Hidrocortisona de 200 a 300 mg cada 6 horas basado en el trabajo de Collins y colaboradores⁶⁶ realizado sobre la base de trabajos iniciales que estudiaron el metabolismo de la cortisona en pacientes asmáticos esteroideo-dependientes durante un episodio agudo de asma.⁹¹ Ellos sugirieron que la dosis de esteroide equivalente a 300 mg de Hidrocortisona cuatro veces al día podría alcanzar concentraciones séricas terapéuticas y que dosis superiores no eran más efectivas.⁷⁶ Esto ha sido confirmado por otros estudios.^{76,77,92} Bowler et al⁹³ demostraron que 50 mg de Hidrocortisona 4 veces al día seguido de un esquema de dosis baja de Prednisona VO era igual de efectivo en resolver asma aguda severa que dosis de 200 ó 500 mg de Hidrocortisona seguidos de dosis altas de Prednisona.

La duración de la acción o respuesta es el determinante más importante de la frecuencia de dosificación de cualquier droga; sin embargo, este aspecto de la terapia corticoesteroides ha sido poco estudiado.⁷³ Basados en la vida media biológica de las diferentes preparaciones se podría asumir que existen diferencias en el inicio de su acción, pero a diferencia de otras drogas, la duración de la actividad biológica de los esteroides no está directamente relacionada con su farmacocinética plasmática. Pierson et al⁶¹ determinaron que la Dexametasona por vía IV tenía mayor nivel de esteroide libre que la Hidrocortisona, por lo que se pudiera asumir que la Dexametasona es más eficaz; sin embargo, ésta suposición no ha sido confirmada.^{61,68}

La mayoría de los esteroides utilizados de manera sistémica en el tratamiento del asma aguda severa tienen una vida media plasmática relativamente corta: 2-4 horas.⁸¹ La dosis inicial recomendada para Hidrocortisona por vía IV fue de 4 mg/Kg cada 3-4 horas basado en el estudio de su farmacocinética y la creencia de que la concentración plasmática de 11- hidroxicolesterol necesitaba ser mayor de 100 microgramos/dl para alcanzar algún efecto terapéutico.^{91,94} Esto nunca fue comprobado y además no se han realizado estudios farmacodinámicos.

Los corticoesteroides sistémicos son con frecuencia dosificados por la duración fisiológica de su acción: 1- **Acción corta:** Cortisona e Hidrocortisona 8-12 horas. 2- **Intermedia:** Prednisona y Metilprednisolona 12-30 horas. 3- **Acción larga:** Dexametasona y Betametasona 36-54 horas.⁹⁵ Esta acción está primariamente determinada por la habilidad de estas drogas de producir supresión del eje Hipotálamo - Hipofisario - Adrenal y puede no tener relación con los efectos anti-asmáticos.⁷³

Un solo estudio para evaluar el tiempo de respuesta de una dosis única de esteroide fue diseñado en pacientes asmáticos crónicos.⁸¹ El pico de acción sobre la obstrucción de las vías aéreas ocurre 6-8 horas después de una dosis IV u oral de Prednisolona o Hidrocortisona y lentamente retorna a la línea basal en 12-24 horas.⁸¹ En el asma aguda severa es diferente y aunque los esteroides son de valor no existen muchos resultados que muestren una clara dosis-respuesta.⁹³ Aparte del problema del costo, dosis elevadas de esteroides se asocian a mayor número de efectos colaterales, por ejemplo, el desarrollo de miopatía aguda.⁹⁶

En cuanto a la elección de la droga, se han realizado estudios utilizando diferentes preparaciones (Hidrocortisona, Metilprednisolona, Prednisona y Dexametasona) y han fallado en determinar diferencias en eficacia.^{61,68,76,77} En nuestro estu-

dio, no encontramos diferencias clínicas o estadísticamente significativas en la respuesta a corto plazo en las vías aéreas de pacientes con asma aguda al utilizar dosis bajas y equivalentes anti-inflamatorias de Hidrocortisona o Dexametasona.

Sue y colaboradores⁹⁷ en un estudio diseñado para comparar Hidrocortisona, Metilprednisolona y Dexametasona por vía IV no demostraron diferencias entre los tres esteroides. Su trabajo no fue doble-ciego y tenía muy pocos sujetos con suficiente poder estadístico para determinar diferencias.⁶⁸ Además de la debilidad de estudios clínicos adecuados, las diferencias existentes entre las preparaciones pueden ser relevantes en el asma aguda severa. Braude y Rebeck fueron los primeros en reportar que las concentraciones de Cortisol en el fluido del lavado broncoalveolar BALF eran similares a las concentraciones plasmáticas después de la administración de Hidrocortisona IV.⁹⁸ Ellos demostraron que la concentración de Metilprednisolona en el BALF era superior a la encontrada utilizando Prednisona.⁹⁹ Estos resultados han sido confirmados en animales de experimentación.¹⁰⁰

La elección del agente esteroideo debe estar basada en minimizar los efectos adversos. Se debe escoger aquel con máxima actividad glucocorticoide y mínima mineralocorticoide; así como lo de corta o intermedia acción.⁹⁰ Entre los esteroides utilizados en nuestro estudio la Dexametasona tiene menor efecto mineralocorticoide pero es de acción larga. Mientras que la Hidrocortisona es de acción corta pero tiene mayor efecto mineralocorticoide. Nosotros utilizamos dosis bajas y únicamente reduciendo la posibilidad de efectos colaterales.⁹⁶

Otro factor que hay que considerar es la disponibilidad del medicamento y el costo. La Dexametasona es más económica en nuestro medio que la Hidrocortisona, y además se piensa que tiene vida media biológica e intervalo de dosificación mayor.⁷³ Al no comprobar diferencias entre ambos medicamentos y observar que los pacientes del grupo placebo recaían más que los del grupo de esteroides aumentando los costos hospitalarios, es recomendable colocar una dosis del esteroide disponible.

CONCLUSIONES

1- La Hidrocortisona y la Dexametasona en la dosis y vía empleada no producen efecto inmediato en la escala de síntomas y en las pruebas de función pulmonar, en las primeras 3 horas de tratamiento en la sala de emergencia de pacientes pediátricos no dependientes de esteroides con crisis aguda de asma bronquial.

PARAMETROS	LEVE	MODERADA	SEVERA
FRECUENCIA RESPIRATORIA Resp/min	≤ 30	31-40	>40
FLUJO PICO Lt/min	≥120	119 - 60	< 60
DISNEA	LEVE	MODERADA	SEVERA
USO DE MUSCULOS ACCESORIOS	LEVE	MODERADA	SEVERA
FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	≤110	111-140	≥140

LEVE: 1-5 ptos. MODERADA: 6-11 ptos. GRAVE: ≥12 ptos.
TABLA 1. ESCALA DE FISCHL MODIFICADA^{7, 8}
SEVERIDAD DEL ASMA.

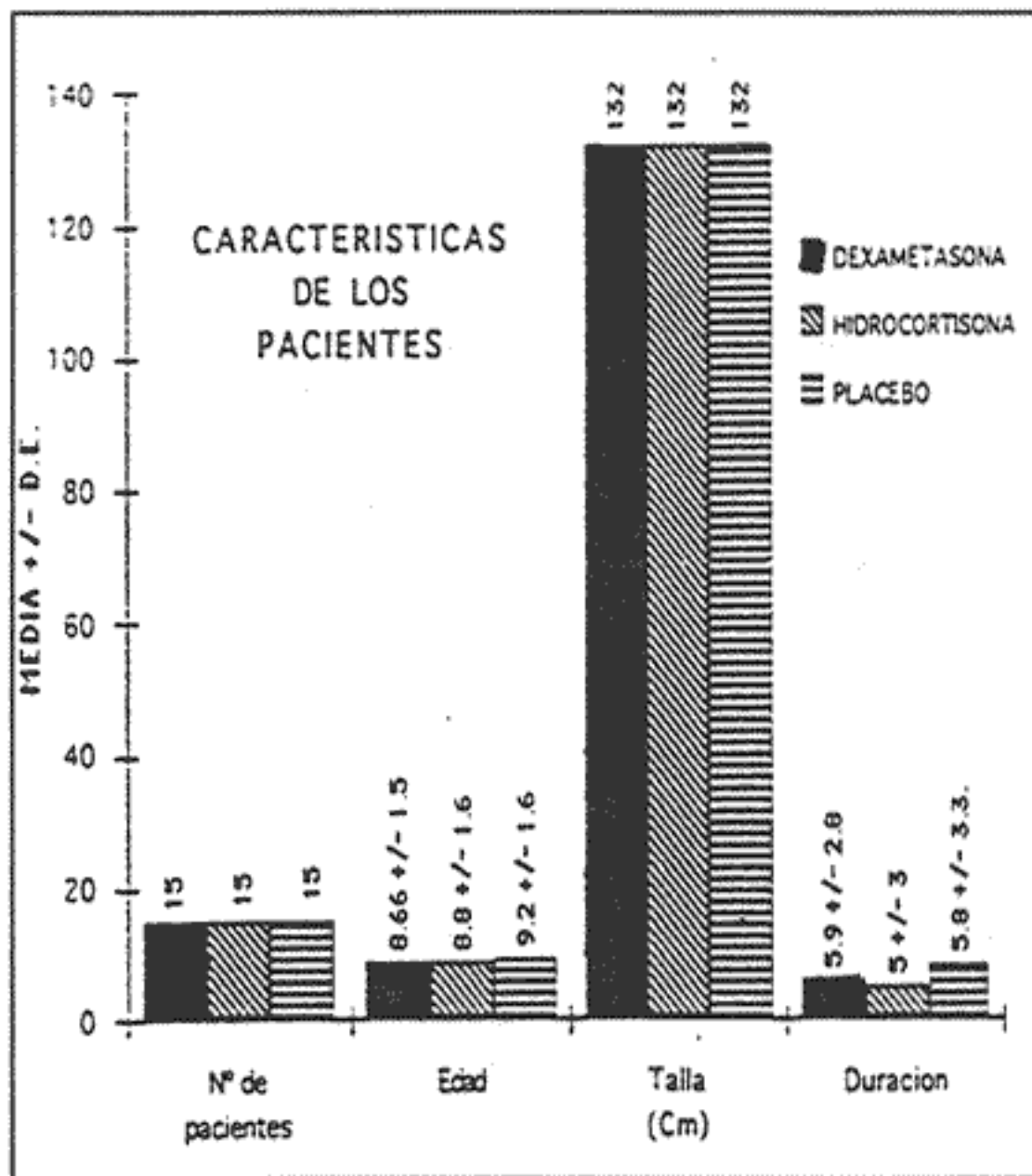


FIGURA 1

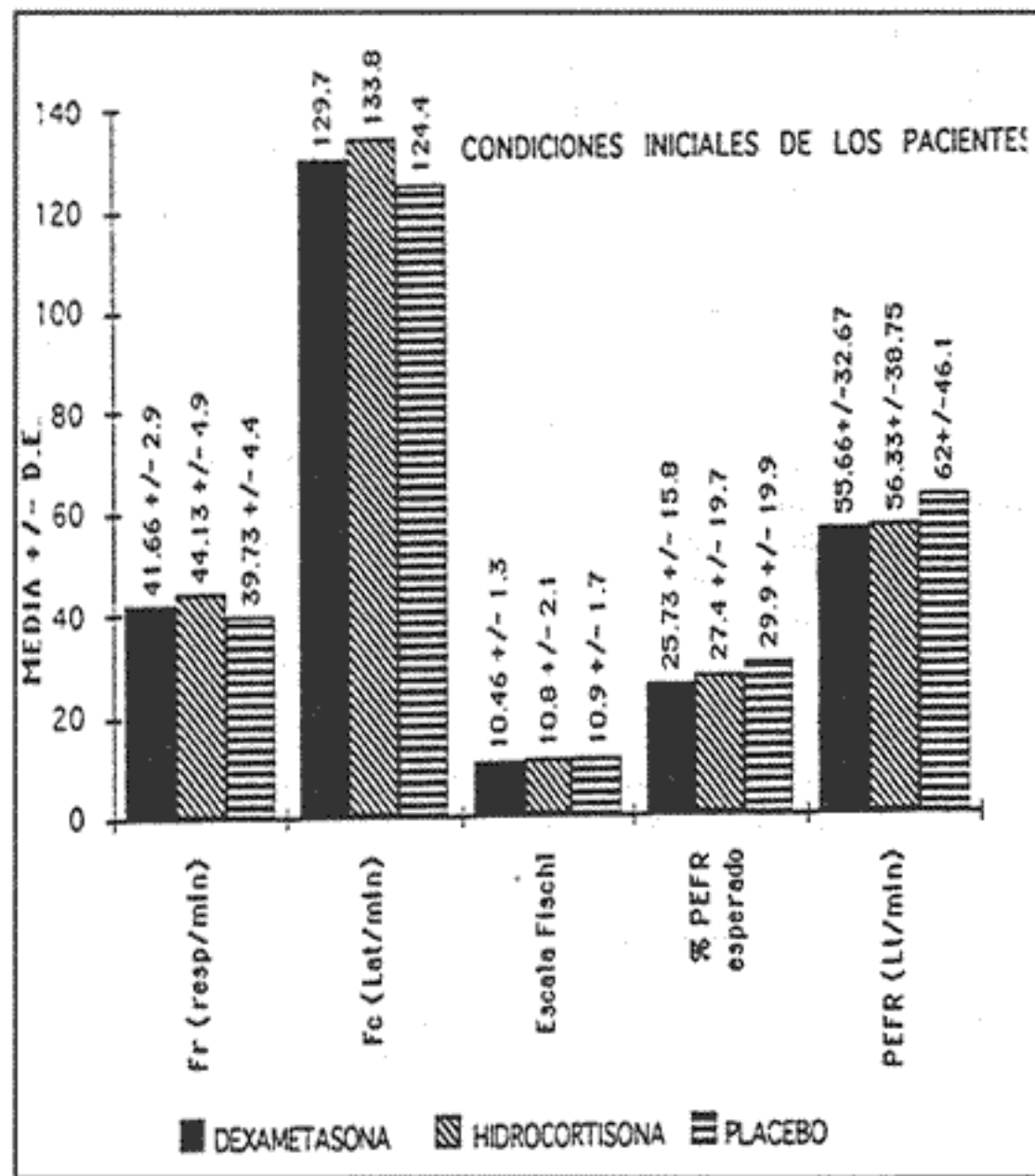


FIGURA 3

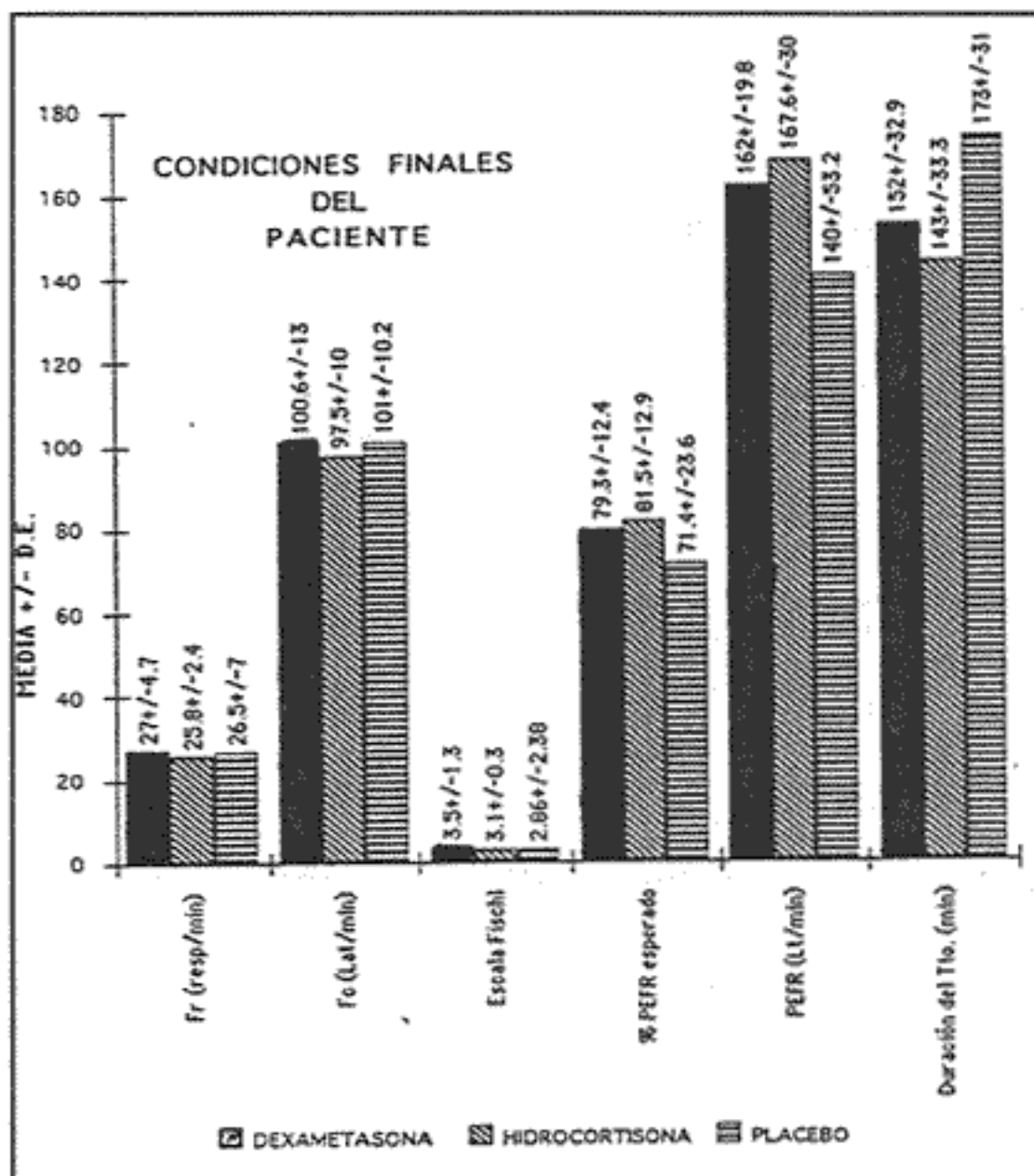


FIGURA 2

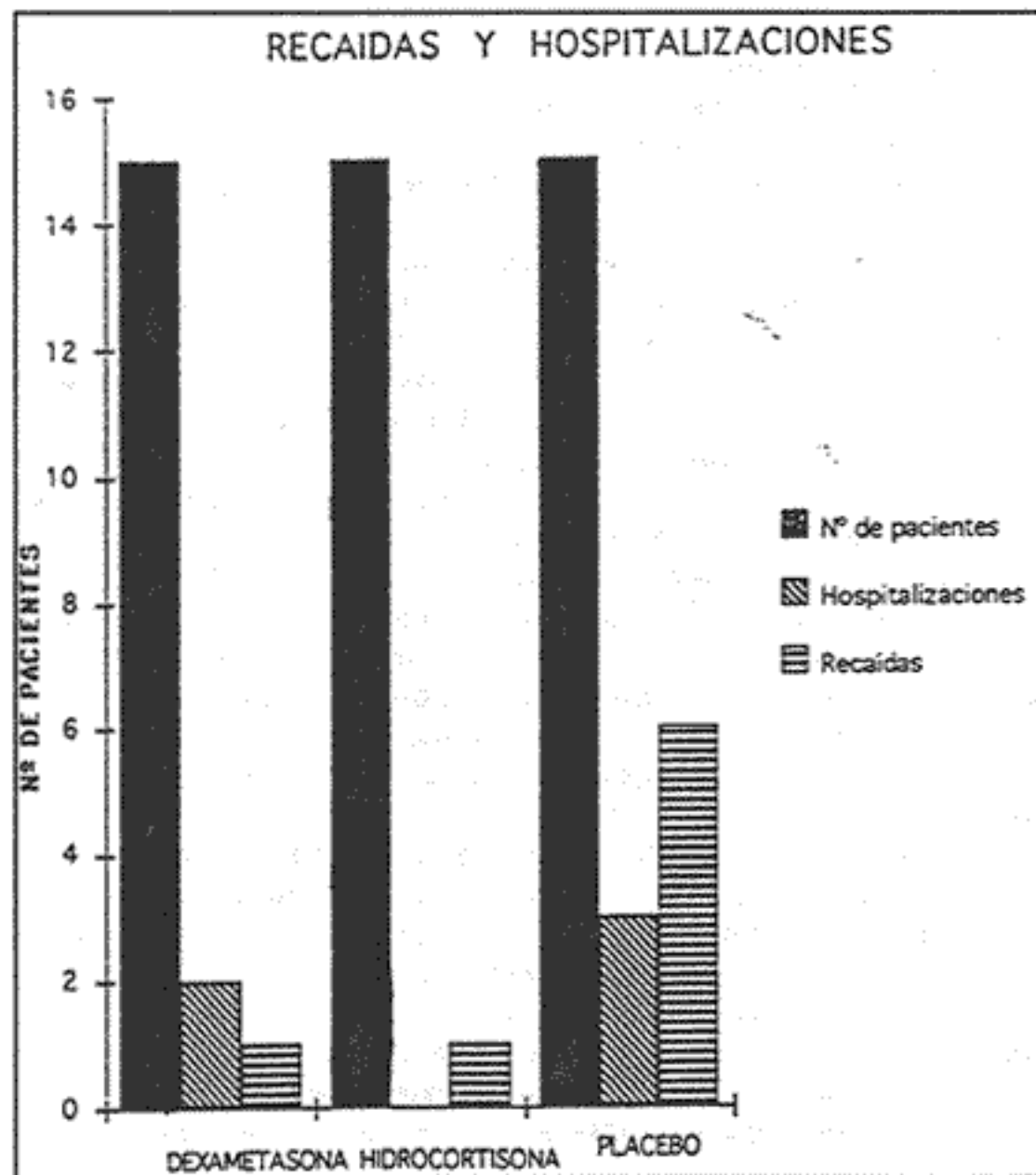


FIGURA 4

centro médico

ASMA: DEXAMETASONA VS HIDROCORTISONA EN CRISIS AGUDA

2- Los esteroides son potentes agentes anti-inflamatorios que actúan en la respuesta tardía del asma, por lo que son efectivos en el tratamiento de las crisis agudas al disminuir el número de recaídas.

3- No existen diferencias entre Hidrocortisona y Dexametasona al prevenir recaídas.

4- El retraso en el inicio de acción en el esteroide, da argumento para el inicio precoz de la terapia esteroidea en la sala de emergencia; sin embargo, no todos los pacientes con asma aguda requerirán dicha terapia.

5- Dosis única de esteroides no implica toxicidad para el paciente y los asmáticos que requieren corticoesteroides no pueden ser diferenciados de aquellos que no; por lo que se justifica su empleo en la emergencia como coadyuvante de la terapia broncodilatadora.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Cropp GJA. Special Features of Asthma in children. *Chest* 1985 ; 87 (Suppl): 55-62.
- 2.- Barnes PJ. Our Changing Understanding of Asthma. *Respir Med* 1989 ; 83 (S) : 17-23.
- 3.- Hill RA., Standen PJ., Tattersfield AE. Asthma, Wheezing and Schools. *Arch Dis Child* 1989 ; 64 : 246-51.
- 4.- Mitchell EA. Internacional Trends in Hospital Admission Rates for Asthma. *Arch Dis Child* 1985; 10: 376-78.
- 5.- Halfon N., Newacheck PW. Trends in the Hospitalization for Acute Childhood Asthma, 1970-84. *Am J Public Health* 1986 ; 76: 1308-11.
- 6.- Mao Y., Semenciw R., Morrison H., MacWilliam L., Davies J., Et al. Increased Rates of Illness and Death from Asthma in Canada. *Can Med Assoc J* 1987; 83: 507-12.
- 7.- Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital del MSAS. Situación de la morbilidad en Venezuela. 1990.
- 8.- Speight ANP., Lee DA., Hey EN. Underdiagnosis and Undertreatment of Asthma in Childhood. *Br Med J* 1983; 286: 1253-56.
- 9.- American Thoracic Society. Committee on Diagnostic Standards for non Tuberculous Respiratory Diseases. Chronic Bronchitis, Asthma and Pulmonary Emphysema Definitions and Classification of Chronic Bronchitis, Asthma and Pulmonary Emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1962 ; 84 : 762-8.
- 10.- Canny G., Levison H. Childhood Asthma: a Rational Approach to Treatment. *Ann of allergy* 1990; 64: 406-18.
- 11.- American Thoracic Society. Chronic Bronchitis, Asthma and Pulmonary Emphysem. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136: 224-5.
- 12.- American College of Chest Physicians, American Thoracic Society. Pulmonary terms and Symbols. *Chest* 1975; 67: 583-93.
- 13.- Busse WW., Reed CE. Asthma Definition and Pathogenesis. *Allergy Principles and Practice.* 3rd ed. St. Louis: The Cv Mosby Co. 1988: 969.
- 14.- Larsen GL. New Concepts in the Pathogenesis of Asthma. *Clin Immunol Immunopathol.* 1989; 53: S107-18.
- 15.- Barnes PJ. A new Approach to the Treatment of Asthma. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1517-27.
- 16.- Hargreave FE. Late Phase Asthmatic Responses and airway Inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83: 525-7.
- 17.- Nadel JA: Autonomic Control of Airway Smooth Muscle Airway Secretiones. *Am Rev Respir Dis.* 1977; 115: 117-26.
- 18.- Kaliner M. Asthma and Mast Cell Activation. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83 : 510-20.
- 19.- Cartier A., Thomson NC., Frith PA., Roberts R., Hargreave FE. Allergen Induced Increase in Bronchial Responsiveness to

Histamien: Relationship to the Late Asthmatic Response and Change in Airway caliber. *J Allergy Clin Immunol.* 1982; 70: 170-7.

20.- Djukanovic R., Roche WR., Wilson JW, et al. Mucosal Inflammation in Asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 434-57.

21.- Laitinen LA., Heino M., Litintn A., Kava T., Haahtela T. Damage of the Airway Epithelium and Bronchial Reactivity in Patients With Asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131: 599-606.

22.- Boushey HA., Hotzman MJ., Sheiler JR., Nadel JA. Bronchial Hiperreactivity. *Am Rev Respir Dis.* 1980 ; 121 : 389-414.

23.- Bleecker ER. Therapeutic Considerations in Obstructive lung disease: Importance of Bronchial Inflammation and Airways Reactivity In: Sluiter HJ., VanDer LR. *Bronchitis IV. The Netherlands: Royal Vangorcumm Ltd Assn.* 1989; 297 : 310.

24.- McFadden ER., Lyons HA. Arterial Blood Gas Tension in Asthma. *N Engl J Med.* 1968 ; 278 : 1027-32.

25.- McFadden ER. Exertional Dyspnea and Chogs as Preludes to Acute Attacks of Bronchial Asthma. *N Engl J Med.* 1975; 292: 555-9.

26.- Rebuck AS., Read J. Assessment and Managment of Severe Asthma. *Am J Med* 1971; 51: 788-90.

27.- McFadden ER., Kiser R., de Groot WJ. Acute Bronchial Asthma: Relation Between Clinical and Physiologic Manifestations. *N Engl J Med.* 1973; 288: 221-5.

28.- Warning WW. The History and Physical Exam. In: Kenoing EL., Cherniak R. *Disorders of the Respiratory Tract in Children.* Philadelphia: WB Saunders; 1983 : 63.

29.- Galante ST., Grony CE., Shaw KC. The Value of Pusus Paradoxus in Assessing the Child With Status Asthmaticus. *Pediatrics* 1978; 61: 46-51.

30.- Commey Joo., Levison H. Physical Signs in Childhood Asthma. *Pediatrics* 1976; 58: 537-41.

31.- Cockcroft ES, et al. Bronchial Reactivity to Inhaled Histamine: a Method and Clinical Survey. *Clin Allergy.* 1977; 7: 235-43.

32.- National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education Program Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 88: Nro. 3.

33.- Wook CA. Therapies to Control the Airway Inflammation of Asthma. *Eur J Respir Dis6A (S:147) : 166-174.*

34.- Kerrebijin KF., Van Ess-Znadvljet EM., Neijens HJ. Effect of Long Term Treatment With Inhaled Corticosteroids and Beta-agonists on the Bronchial Responsiveness in Children With Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 79: 653-9.

35.- Juniper EF., Kline PA, et al. Effect of Long-Term Treatment With an Inhaled Corticosteroid on Airway Hiperresponsiveness and Clinical Asthma in Nonsteroid-Dependent Asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 6326.

36.- Bel EH., Timmers MC., Hermans J, et al. The long-Term Effects of Nedocromil Sodium and Beclomethasone in Nonatopic Asthmatic Subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 21-8.

37.- O'connor GT., Sparrow D., Weiss ST. The Role of Allergy and Nonspecific Airway Hiperresponsiveness in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Resir Dis.* 1989; 140: 225-52.

38.- Kaliner M. Mechanisms of Glucocorticosteroid Action in Bronchial Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 76: 321-9.

39.- Hoog J., Ellul-Micallef R., Brattsand R. Glucocorticosteroids Inflammation and Bronchial Hiperreactivity. *Excerpta Médica, Amsterdam.* 1985: 132-35.

40.- Bray MA., Gordon D. Prostaglandin Production by Macrophages and the Effect of Antiinflammatory Drugs. *Br J Pharmacol* 1078; 63: 635-42.

41.- Venge P. Eosinophil and Neutrophil Granulocytes in Asthma.

- In Hogg JC et al. Glucocorticosteroids Inflammation and Bronchial Niperreactivity. *Excerpta Medica*, Amsterdam 1985; 21-37.
- 42.- Keal E. The Effect of Steroids on Bronchial Secretion. In Puchelle E. *Rheology of Bronchial Secretions and Respiratory Funtion*. Masson et Cie, Paris 1975: 457.
- 43.- Marom A., Shelhamer J., Alling D., Kaliner M. The Effects of Corticosteroids on Mucous Glucoprotein Secretion From Human Airways in Vitro. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129: 62-5.
- 44.- Willians TJ, et al. Effect of Glucocorticosteroids on Microvascular Permeability. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141 (S2): 39-43.
- 45.- Flower R. Glucocorticoids, Phospholipase A₂. *TIPS* 1981; 2: 186-9.
- 46.- Svend N., Clementesen P., Bronchial Asthma: Pathophysiological Mechanism and Corticosteroids. *Allergy* 1988; 43: 401-5.
- 47.- Hochhaus G. Identification of Glucocorticoid Receptors in Normal and Neoplastic Adult Human lung. *Exp. Med* 1983; 182: 71-8.
- 48.- Valdivia P., Brentani M., Carvalho C. changes in the Pulmonary Glucocorticoid Receptor Content in the Course of Interstitial Disease. *Chest* 1985; 88: 417-19.
- 49.- Gustafsson J., Carlstedt J., Okret S. Glucocorticoid-Binding Proteins in rat liver. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (S122): 36-47.
- 50.- Baxter J, Forsham P. Tissue Effects of Glucocorticoids. *Am J Med*. 1972; 53: 573-589.
- 51.- Hanson J., Morley J. Pharmacological Aspects of Glucocorticosteroids. *Excerpta Medica Amsterdam* 1985: 11-20.
- 52.- Hirata F., Schiffmann E., et al. A Phospholipase A₂ Inhibitory Protein in Rabbit Neutrophil Induced by Glucocorticoids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980; 77: 2533-6.
- 53.- Blackwell GJ., Carnuccio R., Rosa M., et al. Macro cortin: a Polypeptide Causing the Anti-Phospholipase Effect of Glucocorticoids. *Nature* 1980; 287: 147-9.
- 54.- Parente L., Rosa M., Flower RJ., et al. Relationship Between the Anti-Phospholipase and Anti-Inflammatory Effects of glucocorticoid-induced proteins. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; 99: 233-9
- 55.- Rosa M., Persico P. Mechanism of inhibition of prostaglandin biosynthesis by hidrocortisone in rat leucocytes. *Br J Pharmacol*. 1979; 66: 161-3.
- 56.- Harrison R., et al. How steroids work. *Hospital Practice* Sep 1989.
- 57.- Isturiz G. Corticoesteroides en asma: papel actual. *Arch Ven Puer Ped* 1990; 3(S): 19-23.
- 58.- Corey RA., Harvey AM., Howard JE., Wikenwerder WL. Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone on course of Bronchial asthma. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1950; 87: 387-414
- 59.- Randolph TG., Rollins JP. Effect of cortisone in Bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1950; 21: 228-95.
- 60.- Subcommittee on Clinical Trials in Asthma. Controlled trial of effects of cortisone acetate in status asthmaticus. *Lancet*. 1956; 2: 803-6.
- 61.- Pierson WE., Bierman CW., Kelley VC. A diuble-blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus. *Podiatrics*. 1974; 54: 282-8.
- 62.- Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Gardinier R, Bierman CW. Double-Blind evaluation of methylprednisolone vesus placebo for acute asthma. *Pediatrics*. 1983; 71: 845-51.
- 63.- Fanta CH., Rossing TH., McFadden ER Jr. Glucocorticoids in acute asthma: a critical controlled trial. *Am J Med*. 1983; 74: 845-51.
- 64.- Haskell Rj., Wong BM., Mansen JE. A double-blind, randomized clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. *Arch Intern Med*. 1983; 143: 1324-7.
- 65.- McFadden ER Jr., Kiser R., deGroot W.J., Holmes B., Kiker R., Viser G. A controlled study of the effects of single doses of doses of hydrocortisone on the resolution of acute attacks of asthma. *AM J Med*. 1976; 60: 52-9.
- 66.- Collins JV., Clark TJ., Brown D., Townsed J. The use of corticosteroides in the treatment of acute asthma. *Q J Med*. 1975; 44: 259-73.
- 67.- Pinkerton HH Jr, Metre TR Jr. Immediate therapy for acute attack of asthma. *N Engl J Med*. 1958; 258: 363-6.
- 68.- Sue MA., Kwong FK., Klaustermeyer WB. A comparison of intravenous hydrocotisone, methylprednisolone, and dexamethasone in acute bronchial asthma. *Ann Allergy*. 1986; 56: 406-9.
- 69.- Stein LM., Cole RP. Early administration of corticosteroids in emergency room treatment of acute asthma. *Ann Intern Med*. 1990; 112: 822-7.
- 70.- Ellul-Micallef R., Fenech FF. Intravenous prednisolone in chronic bronchial asthma. *Thorax*. 1975; 30: 312-5.
- 71.- Littenberg B., Gluck EH. A controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma. *N Engl J Med*. 1986; 314: 150-2.
- 72.- Schneider SM., Pipher A., Britton HL., Borok Z., Harcup CH. High-dose methylprednisolone as initial therapy in patients with acute bronshospasm. *J Asthma*. 1988; 25: 189-93.
- 73.- Kelly HW., Murphy S. Corticosteroids for acute asthma. *DICP*. 1991; 25(1): 72-9.
- 74.- Tanaka RM., Santiago., Klaustermeyer WB., et al: Intravenous methylprednisolone in adults in status asthmaticus: comparison of two dosages. *Chest*. 1982; 82: 438-40.
- 75.- Harfi H., Hanissian AS., Crawford LV. Treatment of status asthmaticus in children with high doses and conventional doses of methylprednisolone. *Pediatrics*. 1978; 61: 829-31.
- 76.- Britton MG., Collins JV., Brown D., et al. High-dose corticosteroids in severe acute asthma. *Br Med J* 1976; 2: 73-4.
- 77.- Harrison BDW., Hart GJ., Ali Nj., et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lnacet* 1986; 1: 181-4.
- 78.- Centrito C., et al. Clenbuterol y / o Bromuro de Ipatropio en nebulizaciones secuenciales ó únicas en niños con crisis de asma. III Congreso de Farmacología Clínica 1989.
- 79.- Stanley J. Glucocorticoid therapy for asthma: Clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88 #2: 159.
- 80.- The HSC Handbook of Pediatrics. Normal values for PEFR, FVC, and FEV₁. 1991: 487.
- 81.- Ellul-Micallef R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticosteroids. In Jenne JW., Murphy S., eds. *Drug therapy for asthma: research and clinical practice*. New York: Marcel Dekker, 1987: 463-516.
- 82.- Hui KKP., Conolly ME., Tashkin DP. Reversal of human lymphocyte beta adrenoceptor desensitization by glucocorticoids. *Clin Pharmacology Ther* 1982; 32 566-71
- 83.- Serptl K., Clark T., Corticosteroids: their biologic mechanisms and aplication to the treatment of asthma *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (S2): S1-S96. Kaliner M.
- 84.- Parker CW., Huber MG., Baumann MI. Alterations of the cyclic AMP metabolism in human bronchial asthma. III. Leukocyte and limphocyte and limphocyte responses to steroids. *J Clin Invest*. 1973; 52: 1342-8.
- 85.- Davies AO., Lefkowitz RJ. Agonist - promoted high affinity state of the beta adrenergic receptor in human neutrophils: modulation by corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 703-8.
- 86.- Shenfield GM., Hodson ME., Clarke SW., et al. Interaction of corticosteroids and catecholamines on the treatment of asthma. *Thorax* 1975; 30: 430-5.
- 87.- Kattan M., Gurwitz D., Levison H. Corticosteroids in status asthmaticus. *J Pediatr* 1974; 54: 596-9.

- 88.- McFadden ER. Airway dynamics, cardiac function, and clinical correlates. *Allergy Principles and Practice*. St Louis. 1983; 843-62.
- 89.- Younger RE., et al. Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus of childhood. *Pediatrics*. 1987; 80: 225-30.
- 90.- Murphy C., Shannon L., et al. Treatment of asthma in children. *Clinical pharmacy* 1991; 10: 685-703.
- 91.- Dwyer J., Lazarus L., Hickie JB. A study cortisol metabolism in patients with chronic asthma. *Australas Ann Med* 1967; 16: 297-303.
- 92.- Raimondi AC., Figueroa-Casas., Hart GJ., et al. The need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986; 1: 181-4.
- 93.- Bowler SD., Mitchell CA., et al. Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. *Thorax* 1992; 47: 584-87.
- 94.- Collins JV., Clark TJH., et al. Intravenous corticosteroids in treatment of acute bronchial asthma *Lancet* 1970; 2: 1047-50.
- 95.- Ziment I. Steroids. *Clinical Chest Med* 1986; 7: 341-54.
- 96.- Shee CD. Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Resp. Med.* 1990; 84: 229-33.
- 97.- Deshpande A., McKenzie SA. Short course of steroids in home treatment of children with acute asthma *Br Med J* 1986; 293: 169-71.
- 98.- Braude AC., Rebeck AS. Pulmonary disposition of cortisol. *Ann Intern Med* 1982; 97: 59-60.
- 99.- Braude AC., Rebeck AS. Prednisone and methylprednisolone disposition in the Lung. *Lancet* 1983; 2: 295-7.
- 100.- Vichyanond P., Irving CG., Larsen GL., et al. Penetration of corticosteroids into the Lung: evidence for a difference between methylprednisolone and prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 867-73.