

---

## REVISIÓN DE TEMA

# Los glucocorticoides en el tratamiento del asma en pediatría

MARÍA DE LA LUZ VALENCIA,  
OLGA F. SALAZAR

El asma se considera hoy una enfermedad inflamatoria para la cual los esteroides podrían ser fármacos de primera elección. Ellos actúan en diferentes puntos de la reacción asmática, disminuyen el infiltrado de células inflamatorias e inhiben la producción de algunas de ellas, así como la liberación de citoquinas y agentes proinflamatorios; reducen la secreción de moco en las glándulas submucosas, mejoran la respuesta de los receptores B<sub>2</sub> a los broncodilatadores y controlan la permeabilidad vascular; éstas y otras acciones se traducen en una mejoría clínica de los pacientes que sufren crisis agudas, en disminución del número de hospitalizaciones y consultas y, a largo plazo, en un menor deterioro de la función pulmonar.

Los esteroides por vía inhalatoria para el tratamiento del asma son fármacos seguros y efectivos, aunque deben usarse en dosis mínimas y por el menor tiempo que requiera cada paciente según su enfermedad. El uso inadecuado de los esteroides sistémicos, ya sea por vía oral o parenteral, puede producir serios efectos secundarios, algunos de ellos irreversibles. Los esteroides, sin embargo, no curan el asma ni se ha demostrado que reduzcan la mortalidad por esta enfermedad; por tal razón se investigan

otras sustancias o estrategias que puedan bloquear el inicio del proceso inflamatorio o de la enfermedad misma.

**PALABRAS CLAVE**  
ASMA  
INFLAMACIÓN  
GLUCOCORTICOIDES  
BRONCOESPASMO

## INTRODUCCIÓN

A partir de la década de los años 80, gracias al conocimiento de la fisiopatología del asma, considerada como proceso inflamatorio, los corticosteroides se han convertido en fármacos de primera línea para el tratamiento de la enfermedad que algunos han llamado "obstrucción aérea que mejora con glucocorticoides".

---

DOCTORA MARÍA DE LA LUZ VALENCIA CH, Pediatra Neumóloga, Profesora Titular, Departamento de Pediatría y Puericultura, Unidad de Neumología Infantil. DOCTORA OLGA FRANCISCA SALAZAR BLANCO, Pediatra, Profesora Auxiliar, Departamento de Pediatría y Puericultura. Ambas del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

El avance en la síntesis de nuevos esteroides para uso por vía inhalatoria los habilita para su empleo a largo plazo en el asma de los niños, con mínimos efectos secundarios sistémicos y escasos efectos locales.

A continuación se hace una revisión del uso de los glucocorticoides en el tratamiento del asma infantil.

## ¿QUÉ SON LOS GLUCOCORTICOIDES ?

Los esteroides, o glucocorticoides, son hormonas sintetizadas a partir del colesterol y secretadas por las glándulas suprarrenales. Su estructura química corresponde al núcleo ciclopentano-perhidrofenantreno y tienen cuatro anillos designados de la letra A a la D, con carbonos adicionales en las posiciones 10 y 13 o como cadena lateral en el carbono 17. Se llaman glucocorticoides porque uno de sus principales efectos se ejerce sobre el metabolismo de la glucosa, aunque también intervienen en el de las grasas y las proteínas (1).

El cortisol o hidrocortisona es el esteroide más potente y posee un 95% de toda la actividad glucocorticoide. Su producción obedece a un sistema clásico de retroalimentación hormonal en el cual el producto secretorio (cortisol) inhibe la producción hipofisiaria de hormona trófica (ACTH) que a su vez regula la producción de cortisol por la suprarrenal.

El ritmo circadiano de producción de los esteroides se establece por la secreción de ACTH en pulsos de 24 horas, con concentraciones máximas entre las 5 y 7 am. y mínimas entre las 3 y 6 pm. Dicho ritmo se modifica por el estrés, los hábitos corporales, la depresión y las alteraciones en el ciclo sueño-vigilia.

Con el descubrimiento en 1930 del potente efecto antiinflamatorio del cortisol se ha tratado de mo-

dificar su molécula por medio de reacciones químicas para obtener compuestos más potentes y con menores efectos mineralocorticoides y mayor o menor vida media según la circunstancia clínica que se va a tratar. El efecto antiinflamatorio más potente se logra con la esterización de los grupos hidroxilo (OH) de los carbonos 17 y 21, modificación ésta que es la clave de los esteroides inhalados para el asma (1).

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL ASMA

No está claro el mecanismo preciso de acción que explique todas sus probables funciones en la enfermedad; sin embargo, se conocen ciertas acciones que ayudan a entender algunos de sus múltiples efectos:

### 1. Efectos moleculares

La gran lipofilia de los esteroides y particularmente de los inhalados favorece su rápido ingreso a las células blanco que son las epiteliales y las de los vasos bronquiales, para unirse a los numerosos receptores citosólicos, desplazarse hasta el núcleo, unirse al ADN e iniciar la modificación de un gen determinado, que se traduce finalmente en inhibición de la transcripción de citoquinas implicadas en la inflamación. Se conocen cerca de 100 genes diferentes involucrados en este proceso (2). También se conocen receptores de esteroides que se unen a ciertos factores de transcripción activados por citoquinas que inhiben a su vez la síntesis de nuevas citoquinas proinflamatorias.

### 2. Efectos celulares

Los esteroides ejercen un efecto inhibitorio directo dentro de las células inflamatorias comprometidas con el asma como los macrófagos, los linfocitos T, los eosinófilos y las células epiteliales. Disminuyen la producción de citoquinas mediadas por eosinófilos, como se observa en pacientes asmáticos tratados con ellos, quienes presentan una reducción en el número

de eosinófilos circulantes y en la vía aérea, especialmente de los de baja densidad, o sea los activos metabólicamente (3-5).

No ejercen un efecto directo sobre los mastocitos pero sí lo hacen indirectamente a través de la disminución en la síntesis de IL3, factor de las células pluripotenciales necesarias para la supervivencia de los mastocitos (4).

### **3. Efectos sobre la inflamación en el asma**

El efecto antiinflamatorio de los esteroides en el asma podría deberse a una disminución de la exudación proteica y de la secreción mucosa de la vía aérea, así como del número de macrófagos, mastocitos, monocitos, linfocitos T y eosinófilos en el epitelio y la submucosa bronquial. Con los esteroides inhalados se logra revertir en algún grado la hiperplasia y el engrosamiento del epitelio bronquial; esto depende del tiempo previo de evolución de la enfermedad en el momento de iniciar su uso, así como de la severidad de los cambios inflamatorios y metaplásicos ya existentes (4, 6).

### **4. Efecto sobre la hiperreactividad de la vía aérea**

El asma se caracteriza por la hiperreactividad de la vía aérea frente a muchos estímulos, fenómeno muy relacionado con la inflamación de la misma, de tal manera que al reducir la inflamación merma considerablemente la hiperreactividad.

El tratamiento crónico con esteroides disminuye la hiperreactividad a la histamina, a los agonistas colinérgicos, al ejercicio, al aire, al frío, a las bradiquininas y a otros alérgenos e irritantes. Este efecto se ve después de algunas semanas de uso y alcanza el máximo al cabo de algunos meses de tratamiento (6,7).

El efecto de los esteroides sobre la hiperreactividad es variable de uno a otro paciente, presumiblemente debido a que el grado de es-

trechamiento de la vía aérea también es variable; los esteroides pueden hacer menos sensible la vía aérea a los espasmógenos pero su papel está limitado si ya se alcanzó el estrechamiento máximo de dicha vía (8).

### **5. Prevención de cambios irreversibles**

El uso de esteroides puede prevenir el desarrollo de la obstrucción irreversible al flujo aéreo en algunos pacientes asmáticos. Hay evidencia de que con ellos se reduce la pérdida anual de función pulmonar en los niños asmáticos tratados precozmente (8,9).

## **MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ESTEROIDES**

Los esteroides ingresan al citoplasma de la célula por un proceso de difusión pasiva facilitado por su gran lipofilia; allí se encuentran sus receptores que son proteínas fijadoras de ADN. El esteroide se une a ellos por el extremo carbono terminal y desencadena una reacción alostérica que permite interactuar con los genes. El complejo esteroide-receptor se dirige posteriormente al núcleo, forma el complejo esteroide-receptor-ARNm y se inicia la nueva síntesis de proteínas con la consecuente alteración de la función celular (10).

## **EFFECTOS DE LOS ESTEROIDES**

Los efectos de los esteroides dependen de la interacción de varios factores: El compuesto, el paciente y la enfermedad. En relación con el compuesto influyen el tipo, o sea su mayor o menor efecto antiinflamatorio o mineralocorticoide, la dosis empleada, la vía y tiempo de administración y la vida media del fármaco.

En cuanto al paciente son importantes el estado clínico, la gravedad de la enfermedad, las enfer-

medades concomitantes, la edad y el sexo, que alteran la cinética del compuesto.

Los factores dependientes de la enfermedad son el tipo, la gravedad y el tiempo de evolución (11).

## USO CLÍNICO DE LOS ESTEROIDES EN EL ASMA DE LOS NIÑOS

### 1. Esteroides inhalados

Los esteroides inhalados disponibles en nuestro medio son tres: Dipropionato de beclometasona, Budesonida y Propionato de fluticasona, que se consiguen como inhaladores de dosis medida (MDI).

Las dosis para los niños oscilan, para el caso de la fluticasona, desde 100 hasta 800 µg/día según la gravedad de la enfermedad (Figura N° 4). El más potente es la fluticasona, la cual puede usarse, además, en dos dosis diarias con excelentes resultados (12).

Los esteroides inhalados se aceptan como fármacos de primera línea para el tratamiento del asma moderada y severa y en algunos casos de la leve; se recomienda su uso cuando se requiere el empleo frecuente del broncodilatador, es decir más de una vez por día o más de tres veces por semana (13).

Las dosis iniciales deben ser bajas y se aumentan hasta que se controle la enfermedad o sea cuando el paciente alcance la función pulmonar normal, o la más cercana a ella, sin necesidad de aplicaciones frecuentes de broncodilatadores. Las dosis recomendadas para los casos de asma aguda deben aplicarse cada seis u ocho horas y modificarlas cuando se estabilice el cuadro clínico.

Cuando la dosis necesaria es menor de 400 µg/día de beclometasona o de 100 µg/día de fluticasona puede administrarse una sola vez al día, idealmente en la mañana.

Existen estudios que muestran la eficacia de los esteroides inhalados para prevenir las exacerbaciones del asma por infecciones respiratorias superiores virales, cuando se usan antes de 20 horas del inicio de los síntomas de la infección; de esta forma, se disminuye el número de consultas y hospitalizaciones por la enfermedad (14-18).

La budesonida también es efectiva para el tratamiento de las sibilancias recurrentes del lactante (19,20).

**Farmacocinética:** El 90% del fármaco inhalado se deglute, pero este porcentaje disminuye notablemente si se usa una cámara espaciadora. El fármaco absorbido por el tracto gastrointestinal llega al hígado donde se inactiva por efecto de metabolismo de primer paso. El 10% del compuesto inhalado va al pulmón y por la circulación pulmonar a la sistémica; esta fracción contribuye a los efectos secundarios sistémicos (21).

### Efectos secundarios

**a. Locales:** Dependen de la frecuencia de administración y del dispositivo espaciador que se emplee; el uso de inhalocámara los reduce considerablemente.

La disfonía se presenta en un tercio de los pacientes, al parecer por miopatía de los músculos de la laringe; es reversible con la supresión del tratamiento y por lo general no entorpece las actividades habituales del paciente, a menos que sea cantante.

La candidiasis oral es común con la administración prolongada pero con el uso de inhalocámara y el enjuague bucal posterior a la inhalación se disminuye mucho su incidencia, ya que así se deposita menor cantidad del esteroide en la orofaringe.

La tos y la irritación de la garganta se pueden presentar por broncoconstricción refleja cuando se

dan esteroides con inhalador de dosis medida, debido a las sustancias propulsores de los aerosoles presurizados. Desaparecen con los inhaladores de polvo seco (13).

Se cuestiona si los esteroides predisponen a infecciones del tracto respiratorio inferior, a tuberculosis pulmonar y a atrofia del epitelio bronquial; sin embargo, no hay estudios que confirmen estos hallazgos (22,23).

**b. Efectos sistémicos:** Se discute si se presentan realmente con la inhalación del esteroide; los estudios al respecto se basan en marcadores bioquímicos que muchas veces tienen escasa relevancia clínica; se requiere el seguimiento a largo plazo de un gran número de pacientes y estudios controlados con sujetos escogidos para determinar si los efectos corresponden realmente al fármaco (13,24,25). Dichos efectos dependen, en general, de factores como la dosis, el sitio y la forma de distribución y las diferencias en las respuestas individuales al compuesto.

La inhalocámara reduce considerablemente el volumen de droga absorbido en la circulación sin afectar la que llega al pulmón a ejercer su acción antiinflamatoria.

La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, uno de los efectos más estudiados, depende de la dosis, la duración del tratamiento y la frecuencia de administración; con el uso prolongado a dosis bajas se podría alterar el incremento del cortisol como respuesta al estrés.

La budesonida en dosis de 2.000 µg/día tuvo efecto sobre la disminución del cortisol sérico en horas de la mañana pero éste se mantuvo dentro de rangos normales. Existe consenso en que dosis menores de 400µg/día no ocasionan supresión del eje hipotálamo-hipofisiario (13,22, 26, 27).

En cuanto a su efecto sobre el metabolismo óseo y el crecimiento se sabe lo siguiente:

1. Se discute el efecto sobre la masa ósea por disminución de la formación y aumento de la resorción, la supresión del eje hipotálamo-hipofisiario, la disminución de la absorción de calcio con posterior osteoporosis y el mayor riesgo de fracturas patológicas. Esta secuencia de eventos no ha sido comprobada (13).

2. Algunos estudios demuestran la relación de los esteroides inhalados con la reducción del metabolismo del colágeno, lo que podría explicar, en casos de tratamientos prolongados en niños, los posibles trastornos del crecimiento (28).

3. Otros autores proponen múltiples mecanismos y alteraciones endocrinas y metabólicas que podrían explicar la influencia de los esteroides inhalados sobre la velocidad de crecimiento y la talla final de los niños tratados crónicamente (29). De otra parte, el estudio aleatorio doble ciego de Allen y col. (30) no encontró diferencia significativa en la velocidad de crecimiento de niños prepúberes tratados con propionato de fluticasona a dosis de 50 y 100 µg, administrado dos veces al día, durante un año, comparados con un placebo. Es decir, frente a los riesgos de alterar el crecimiento y la talla final de los niños con asma y uso crónico de esteroides inhalados, para reducir éstos y otros posibles efectos indeseables, debe *monitorizarse* y evaluar periódicamente cada paciente y emplear las mínimas dosis y por el tiempo mínimo necesario para el control de la enfermedad (31).

Tampoco se han encontrado cambios en la glicemia o en la secreción de insulina en pacientes que usan el dipropionato de beclometasona en dosis de 800 µg/día, aunque sí se encuentra una mayor resistencia a la insulina que, paradójicamente, disminuye con el aumento de la dosis de beclometasona o budesonida; no se han confirmado alteraciones del colesterol y los triglicéridos con las dosis mencionadas.

Los esteroides inhalados pueden reducir el número de eosinófilos circulantes al inducir la síntesis de algunas sustancias que promueven su apoptosis y disminuir la de otras que promueven

su formación en la médula ósea (13).

Sobre el sistema nervioso central se han descrito muy raramente alteraciones en la estabilidad emocional con manifestaciones de euforia, depresión, agresividad e insomnio. No está claro si dependen directamente de los esteroides o si hay otros factores desencadenantes (25, 32).

Ya están disponibles en nuestro medio los inhaladores de polvo seco. La Budesonida se encuentra en *turbohaler* de 100 µg/dosis\*. Es un sistema tan efectivo como el inhalador de dosis medida, sin los propelentes que tiene éste y con menores efectos colaterales locales.

## 2. Esteroides sistémicos

En la actualidad hay pocas indicaciones para su uso. En las reactivaciones severas se recomiendan ciclos cortos de tres a siete días. Las dosis de mantenimiento por vía oral se requieren sólo en los niños con asma severa que no respondan a los broncodilatadores y los esteroides inhalados. Cuando se requieran, debe disminuirse periódicamente la dosis, según la evolución del paciente, hasta el control de la enfermedad con una dosis mínima diaria y posteriormente iniciar un esquema de días alternos que disminuye sustancialmente los efectos secundarios; este método infortunadamente falla si el paciente omite una dosis. Siempre que se usen por más de siete días debe hacerse el descenso escalonado de la dosis (24). En los niños no deben usarse esteroides de depósito.

**Dosis recomendadas:** En las crisis agudas y severas, una dosis de 1 a 2 mg/día de prednisona o prednisolona, durante cinco a siete días, puede mejorar clínicamente al paciente y disminuir el número de hospitalizaciones; sin embargo, más de 4 ciclos de esteroides orales por año pueden ocasionar la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

---

\* Pulmicort Laboratorios Astra

\*\* Solumedrol

\*\*\* Solucortef

Hay evidencia de que la efectividad de la prednisona o la prednisolona orales al ingreso a urgencias de pacientes con crisis severas, es similar a la obtenida con la metilprednisolona\*\* o la hidrocortisona\*\*\* por vía parenteral. En cualquiera de los dos casos el efecto se produce después de 4 horas desde la toma o aplicación (33-35). En pacientes que tienen vómito o intolerancia a la vía oral se debe usar el esteroide por vía parenteral.

La metilprednisolona se debe considerar en primer lugar antes que la hidrocortisona u otros esteroides parenterales por su gran afinidad por el tejido pulmonar y sus menores efectos mineralocorticoides (36,37).

## Efectos colaterales

Situaciones como la hiperglicemia, la obesidad, el cambio en la distribución de la grasa (patrón *cushinoide*), la disminución en la absorción de calcio y la retención de sodio, se presentan con tratamientos menores de dos meses (11,13, 38). La hipertensión arterial sistémica puede presentarse con sólo dos semanas de tratamiento; la úlcera péptica o la pancreatitis se presentan antes de un mes de tratamiento.

Efectos como el pseudotumor cerebral, las alteraciones en el humor, los estados depresivos o eufóricos y hasta una psicosis pueden ocurrir en ocasiones, independientemente del tiempo de tratamiento.

La catarata subcapsular posterior puede presentarse después de dos meses de tratamiento (13, 39) lo mismo que la necrosis avascular de la cabeza del fémur; estos efectos son irreversibles.

Otras alteraciones pueden ser: miopatía, osteoporosis y alteración de las inmunidades celu-

lar y humoral con mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas (19,35,40).

## **EFICACIA CLÍNICA EN EL ASMA INFANTIL**

Los esteroides se consideran efectivos en el control de todos los grados de severidad del asma y en todas las edades (15,16, 41- 46). Su uso en los episodios agudos de asma infantil leve y moderada demuestra que el Flujo Espiratorio Forzado (FEF) al primer segundo y la Capacidad Vital Forzada (CVF) mejoran notoriamente más rápido que en los pacientes que no los reciben (47- 49).

Con el uso combinado de broncodilatadores (agonistas B2) y esteroides disminuye significativamente la frecuencia de hospitalizaciones en los niños más enfermos (50).

Otro ejemplo de la eficacia de los esteroides en el tratamiento del asma infantil es el estudio multicéntrico que comparó varios regímenes de tratamiento de la enfermedad obstructiva de las vías aéreas y encontró mejoría más intensa con el uso combinado de un broncodilatador y un esteroide frente a la combinación de un broncodilatador y un anticolinérgico o de un broncodilatador y un placebo. En el grupo de estudio se encontró además aumento hasta del 80% del Volumen Espiratorio Forzado (VEF) al primer segundo después de tres meses de tratamiento con esteroides, el cual se mantuvo más allá del año; en este grupo también se elevó a más del doble la concentración de histamina necesaria para provocar broncoespasmo, valor que no se modificó en los otros dos (48).

## **RESISTENCIA A LOS CORTICOIDES**

Aunque la gran mayoría de los pacientes asmáticos responde al tratamiento con esteroides, existe una minoría que no lo hace. Esta resistencia

se define como falta de respuesta a la dosis de 40 mg/día de prednisona durante dos semanas (13). Dentro de este grupo existe otro que requiere para el control de la enfermedad dosis mayores que las mencionadas. Antes de hacer el diagnóstico de resistencia se deben descartar trastornos en la absorción o depuración del fármaco.

La prevalencia de la resistencia oscila entre 1: 1.000 y 1: 10.000, generalmente en familias de asmáticos con asma crónica severa con exacerbaciones nocturnas frecuentes (13). El mecanismo que se postula para este caso es de tipo genético y consiste en un defecto celular para la respuesta a los esteroides los cuales no producen la disminución normal de la síntesis de citoquinas locales ni el descenso en los linfocitos y monocitos periféricos. Otro mecanismo es el de la inactividad del complejo esteroide-receptor por déficit en la activación normal de la proteína AP-1 con la exposición a las citoquinas proinflamatorias.

Otra posibilidad para explicar la resistencia es que la inflamación en el asma ejerza una acción primaria contra el efecto antiinflamatorio de los esteroides por interacción directa con el receptor para éstos y con la proteína AP-1; también podría inhibirse la transcripción de un elemento proteico AMPcíclico-dependiente activado ante la exposición a altas dosis de agonistas B2.

## **FUTURO DEL USO DE ESTEROIDES EN ASMA**

Se estudian actualmente nuevos compuestos con menores efectos sistémicos y de mayor potencia. Una posibilidad es la síntesis de esteroides con selectividad por las esterasas de la circulación pulmonar que los inactivarían en ese sitio y evitarían el paso a la circulación y por tanto los efectos sistémicos consecuentes (13).

## **FUTURO DEL TRATAMIENTO DEL ASMA**

Con el uso de esteroides no se ha demostrado disminución de la mortalidad por asma; además, es claro que no curan la enfermedad; por esto las investigaciones actuales buscan:

1. Inhibidores o supresores de la respuesta inflamatoria: Por medio de antagonistas de las neurocininas, inhibidores de la fosfodiesterasa, anticuerpos monoclonales para receptores de IgE y moléculas de adhesión. Ya se dispone en nuestro medio de los antileucotrienos, fármacos que prometen gran efectividad en el control de la inflamación asmática.

2. Identificación de genes del asma: Análisis de segregación o tamizaje para encontrar nuevos genes implicados en la enfermedad y determinar cuáles son los más importantes en su iniciación y mantenimiento.

3. Intervención inmunológica por medio del incremento del fenotipo Th1 y la disminución del Th2 en la vida temprana, estrategias para abolir los alérgenos ambientales e inmunización parental con adyuvantes selectivos de Th1.

4. Identificación de factores ambientales que contribuyan a la susceptibilidad del huésped (50).

## **AGRADECIMIENTOS**

Las autoras agradecen al Doctor Rafael Manotas, Médico Pediatra, Profesor del Centro de

Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, su gentil colaboración con la lectura y corrección del manuscrito del presente artículo.

## **SUMMARY**

### **GLUCOCORTICOIDS IN THE TREATMENT OF ASTHMA IN CHILDREN**

Today, asthma is considered an inflammatory disease; steroids could be the drugs of choice for its treatment since they work at different points of the asthmatic reaction, decreasing the infiltration of inflammatory cells, and inhibiting the production of some of them and the release of cytokines and other proinflammatory agents; they also diminish mucus secretion in the submucosal glands, improve the response of B2 receptors to bronchodilators and reduce vascular permeability. These and other actions manifest themselves in clinical improvement, less frequent acute crises, hospitalizations and consultations, and lesser deterioration of pulmonary function.

Though inhaled corticosteroids are safe and effective drugs in children, they must be used at minimal doses and during the shortest time required by patients. Inadequate use of systemic corticosteroids, either oral or parenteral, can have undesirable effects, some of them irreversible. Corticosteroids neither cure asthma nor reduce its mortality; that is the reason for the active search of other substances or strategies to reduce or block the inflammatory process or the disease itself.



## BIBLIOGRAFÍA

- DAVIS P, TORNATORE KM, BROWNIE AC. Corteza suprarrenal. En: SMITH CM, REYNARD A, Eds. *Farmacología*, Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993: 680-701.
2. WINKELSTEIN A. Inmunofarmacología. En: SMITH CM, REYNARD A. *Farmacología*, Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993: 908-913.
- CLAMAN HN. Glucocorticoids I: Antinflammatory mechanisms. *Hosp Pract* 1983; 1: 123-124.
- KAY AB. Asthma and inflammation. *Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893-910.
5. DURHAM S, LOEGERING D, DUNNETTE S, GLEICH G, KAY A. Blood eosinophils and eosinophil-derived proteins in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 931-936.
6. CLAMAN HN. Glucocorticoids The clinical response. *Hosp Pract* 1983; 1: 143-152.
7. MEULEMAN J, KATZ P. The immunologic effects, kinetics and use of glucocorticoids. *Med Clin North Am* 1981; 69: 805-819.
8. SELROOS O, PIETINALHO A, LOFROOS AB, RISKI D. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1.228-1.234.
- PINCUS JD, SZEFLER JS, ACKERSON ML, MARTIN JR. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: The effect of dosage timing on drug efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1.172-1.178.
10. HOLLAND FJ, RADDE IC. Developmental endocrinology: Pharmacological aspects. In: RADDE CI, MACLEOD MS. Eds. *Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2ª ed. Ontario, Canadá: Mosby Year Book; 1993: 325-327; 340-343.
11. CRETICOS P. Farmacoterapia del asma. En: SMITH CM, REYNARD A. Eds. *Farmacología*, Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; Buenos Aires: 1993: 985 -1.000.
- ZUWALLACK RL, ROSEN JP, COHEN L, RACHELEFSKY GS, GONG H JR, GOLSOBEL AB, et al. The effectiveness of once-daily dosing of inhaled flunisolide in maintaining asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 278-285.
13. BARNES P. Corticosteroids. In: *Manual of asthma management*. BYRNE P, THOMSON N. Eds. London: W.B. Saunders Company; 1995: 219-253.
14. JOHNSON M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 169-176.
15. WEBB M, HEMRY R, MILNER A. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child* 1986; 61: 15-19.
16. DONHAHUE JG, WEISS ST, LIVINSTON JM, GOETSCH MA, GREINER DK, PLATT R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 1997; 277: 887-891.
17. CALPIN C, MACARTHUR C, STEPHENS D, FELDMAN W, PARKIN PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 452-457.
18. SVEDMYR J, NYBERG E, ABRINK-NILSSON E, EDLIN G. Intermittent treatment with inhaled steroids for deterioration of asthma due to upper respiratory tract infections. *Acta Paediatr* 1995; 84: 884-888.
19. CONNETT G, CATHERINE W, WOOLER E, LENNEY W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child* 1993; 69: 351-355.
20. BISGAARG H, MUNCK S, NIELSEN J, PETERSEN W, OHLSSON SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990; 336: 649-651.
21. HAAHTELA T, JARVINEN M, KAVA T, KIVIRANTA K, KOSKIREN S, LEHTONEN K, et al. Effect of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Eng J Med* 1994; 331: 700-705.
22. CUPPS TR, FAUCI AS. Corticosteroid mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev* 1982; 65: 133-155.
23. DUNLOP EN, FLUNER JD. Corticosteroid therapy in asthma. *Clin Chest Med* 1984; 5: 669-683.
24. TYRELLI JB, BAXTER JD. Glucocorticoid therapy. In: FELIG P, BAXTER JD, BROADIN AE, FRAHMAN LA. Eds. *Endocrinology and metabolism*, 2ª. ed, New York: Mac Graw Hill; 1987: 781-819.
25. TRUHAN AP, AHIMD AR. Corticosteroids: A review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann Allergy* 1989; 62: 375-391.
26. CROWLEY S, TRIVEDI P, RISTEI L, RISTEI J, HINDMARSH P, BROOK C. Collagen metabolism and growth in prepubertal children with asthma treated with inhaled steroids. *J Pediatr* 1998; 132: 409-413.

27. TABACHNIK E, ZADIK ZVI. Diurnal cortisol secretion during therapy with inhaled beclometasone dipropionate in children with asthma. *J Pediatr* 1991; 118: 294-298.
28. YIALLOUROS KP, MILNER DA, CONWAY E, HONOUR WJ. Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. *Arch Dis Child* 1997; 76: 405-410.
29. ALLEN D. Influence of inhaled corticosteroids on growth: A pediatric endocrinologist perspective. *Acta Paediatr* 1998; 87: 123-129.
30. ALLEN D, BRONSKY E, LAFORCE C, NATHAN R, TINKELMAN D, VANDELWALKER M, KONIG P, and the fluticasone propionate Asthma Study Group. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. *J Pediatr* 1998; 132: 472-477.
31. WAGENER J. Inhaled steroids in children: Risk versus rewards (Editorials). *J Pediatr* 1998; 132: 381-383.
32. TATTERSFIELD AE. Limitations of current treatment. *Lancet* 1997; 350 (Suppl II): 1-27.
33. SCARFONE RJ, FUNCHS SM, NAGER AL, SHAN-E SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993; 92: 513-518.
34. GRANT C, DUGGAN A, DeANGELIS C. Independent parent administration of prednisone in acute asthma: A double-blind placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 1995; 96: 224-229.
35. SHAPIRO G, FURUKAWA C, PIERSON W, GARDINIER R, BIERMAN W. Double-blind evaluation of methylprednisolone versus placebo for asthma episodes. *Pediatrics* 1983; 71: 510-514.
36. VICHYANOND P, IRVIN GCH, LARSEN GL, SZEFLER SJ, MALCOLM RH. Penetration of corticosteroids into the lung: Evidence for a difference between methylprednisolone and prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 867-873.
- YOUNGER R, GERBER P, HERROD H, COHEN R, CRAWFORD LI. Intravenous ethylprednisolone efficacy in status asthmaticus of childhood. *Pediatrics* 1987; 80: 225-230.
38. WOLD JA, FARR RS. Abnormal liver function test associated with long term systemic corticosteroid use in subjects with asthma. *Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 277-278.
39. SIMONS F, PERSAUD M, GILLESPIE C, CHEANG M, SHUCKETT E. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993; 342: 776-778.
40. ZWEIMAN B, ATKINNS AR. Corticosteroids effects on circulating lymphocyte subset levels in normal humans. *J Clin Immunol* 1984; 4: 151-155.
41. LEVY J, ZALKINDER Y, KUPERMAN O, SKIBIN A, APTE R, BEARMAN J, et al. Effect of prolonged use of inhaled steroids on the cellular immunity of children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 806-812.
42. DESPHANDE A, McKENZIE S. Short course of steroids in home treatment of children with acute asthma. *Brit Med J* 1986; 293: 169-171.
43. Pautas de la Sociedad Colombiana de Neumología. Diagnóstico y tratamiento del asma. Parte 2. *Rev Col Neumol* 1994; 6: 149-160.
44. LONDOÑO VA. Asma tratamiento actual. *Medicina UPB* 1994 13: 123-130.
45. LARSEN LG. Asthma in children. *New Eng J Med*, 1992; 326: 1.540-1.545.
46. ODRISCOLL B, KALRA S, WILSON M, PICKERING C, CARROLL K, WOODCOCK A, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993; 341: 324-327.
47. KERSTJENS H, BRAND P, HUGHES M, ROBINSON N, POSTMA D, SLUITER H, et al. 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.
48. UTIGER R. Differences between inhaled and oral glucocorticoid therapy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.731-1.733.
49. Mc FADDEN E. Therapy of acute asthma. *Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 141-156.
50. LIPWORTH BJ. Treatment of acute asthma. *Lancet* 1997; 350 (Suppl II):1-27.