

Dipropionato de beclometasona en altas dosis en el tratamiento del asma severo del niño.

Aspectos clínicos, funcionales y evaluación de sus efectos sistémicos

Dres. Juan Carlos Baluga, Francesca Spagna, José M. García-Loriente, Beatriz Aguirre

Se evaluaron los aspectos clínicos, funcionales y efectos secundarios del dipropionato de beclometasona (DPBM) inhalado en altas dosis, en el tratamiento de 10 niños asmáticos severos, corticoideo dependientes (inhalados, sistémicos o ambos).

Se trataron durante un período de 8 meses, con dosis entre 800 y 1500 $\mu\text{g}/\text{día}$, (16,6 a 55,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).

Se comprobó mejoría clínica significativa, y de los registros de pico de flujo espiratorio (PEFR) diarios, con aumento de 22% y estabilización de sus valores.

El cambio a DPBM en altas dosis permitió suspender la corticoterapia sistémica en todos los pacientes. No hubo evidencias de efectos secundarios locales, ni inhibición de la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, valorado a través de los aspectos clínicos, cortisol plasmático, cortisol libre urinario y prueba de estimulación con ACTH.

Palabras clave:

Asma-terapia.
Beclometasona - nebulizadores y vaporizadores.

Dr. Juan Carlos Baluga
Jefe Unidad de Alergia y Asma Infantil
Dra. Francesca Spagna
Pediatra. Médico colaborador de la Unidad
Dr. José M. García-Loriente
Prof. Agregado Cátedra de Endocrinología
Dra Beatriz Aguirre
Pediatra

Introducción

La mayoría de los niños asmáticos tienen un padecimiento de grado leve o moderado y pueden ser controlados adecuadamente con la medicación habitual. Sin embargo, existe un pequeño grupo cuya severidad genera grandes dificultades terapéuticas.

La gravedad de estos pacientes está en relación con las características patogénicas que suele adoptar la enfermedad, ya sea a través de una importante labilidad bronquial que condiciona crisis bruscas, que pueden poner en peligro la vida del paciente, o de una inflamación bronquial permanente, con severo deterioro de la función respiratoria, no totalmente reversible con medicación broncodilatadora habitual (1).

Estos niños tienen gran repercusión en su actividad física, al igual que en la esfera emocional, personal y familiar,

conformando un grupo de riesgo, de muy difícil manejo, que habitualmente requieren tratamiento con corticoides, ya sea en ciclos frecuentes o a permanencia, con los riesgos de efectos secundarios que ello genera.

Si bien la utilización de corticoides inhalados a dosis convencionales permite suspender o reducir los corticoides orales en ciertos pacientes, en otros no logran revertir totalmente tal situación.

Los estudios realizados en los últimos años con corticoides inhalados en altas dosis para el tratamiento del asma crónico severo (2), han demostrado mayor efectividad para el control de estos pacientes, aunque la experiencia en niños es aún escasa.

El motivo del presente trabajo ha sido el de evaluar la eficacia clínica y funcional del dipropionato de beclometasona (DPBM) en altas dosis en un grupo de asmáticos severos, a través de un estudio prospectivo y controlado de 2 años de duración, al igual que valorar los posibles efectos sistémicos de los corticoides a mediano y largo plazo. En la presente comunicación se pretende mostrar los resultados obtenidos durante la primera etapa del estudio de 8 meses de duración.

Unidad de Alergia Infantil. Cátedra Pediatría «A»
Hospital Pereira Rossell. Facultad de Medicina
Laboratorio C.I.E. Montevideo. Uruguay
Recibido: 5/3/91
Aceptado: 20/11/91

CUADRO I.

Dosis diarias de dipropionato de beclometasona usadas durante el tratamiento en cada paciente

Paciente	Edad	Dosis de DPBM/día	Dosis kg/día
1. MCC	12	1500	35.7
2. AG	14	800	16.6
3. FR	12	1500	32.6
4. MC	13	1000	27.7
5. EC	7	1500	55.5
6. WN	13	1000	29.4
7. MLC	19	1000	27.0
8. FV	12	1500	50.0
9. FB	15	800	17.3
10. DS	8	800	32.0

Material y método

Se estudiaron 10 pacientes asmáticos, de ambos sexos (7 masculinos y 3 femeninos), entre 7 y 19 años, y peso corporal de 25 a 48 kg. En el estudio se incluyeron asmáticos de grado severo (3), que no hubieran respondido previamente al tratamiento habitual, incluyendo DPBM a dosis convencionales, y corticoides orales a permanencia.

Toda la población estudiada recibía medicación antiastmática en forma continua. Los 10 niños estaban medicados con beta adrenérgicos en aerosol y DPBM a dosis entre 300 y 400 µg/día. Siete pacientes usaban teofilina de liberación sostenida, y seis estaban en tratamiento permanente o recibiendo ciclos frecuentes de corticoides vía oral (prednisona) en dosis entre 5 y 25 mg/día durante un lapso de 1 y 4 años.

Se utilizó un protocolo de seguimiento clínico y flujométrico especialmente diseñado, con controles previo al inicio del tratamiento, quincenales y mensuales. Se realizó evaluación parcial a los 8 meses y final a los 24 meses.

En cada control se realizó una valoración clínica del síndrome bronquial obstructivo, tolerancia a la actividad física habitual, frecuencia y duración de las crisis, presencia de síntomas intercríticos, al igual que reducción de la medicación antiastmática asociada. Dichos parámetros se puntuaron según una escala previamente establecida.

La valoración clínica se complementó con:

1) Flujometrías seriadas: se utilizó un medidor de pico de flujo (Mini-Wright Peak Flow Meter, Clement Clark Ltd.). Las mediciones se realizaron diariamente, durante tres períodos de 30 días (previo al tratamiento, durante y al final del estudio), en horario matutino, vespertino, y nocturno.

A lo largo del estudio se controló la posible aparición de efectos secundarios de la DPBM en altas dosis, a través de:

- Valoración clínica: hábito de Cushing, hipertensión

arterial, disfonía, moniliasis bucofaringea, síntomas digestivos, etc.

- Estudios de laboratorio: hemograma con clasificación leucocitaria, glicemia, estudio micológico y bacteriológico bucofaringeo.
- Exámenes dirigidos a valorar repercusión sobre el crecimiento: datos antropométricos (peso, talla) y radiografía ósea.

Se evaluó la función HHS con estudios realizados previo y al final del tratamiento, con cortisoluria, niveles de cortisol en plasma, (radioinmunoanálisis), y prueba de estimulación con ACTH (250 µg) a los 30 minutos (4,5).

Para el ensayo se utilizó DPBM, a través de un aerosol dosificador con 250 µg/dosis (*), aumentando según necesidad en cada paciente hasta un máximo de 1500 µg. Las dosis kilogramo por día requeridas, estuvieron comprendidas en una variación de 16.6 a 55.5 µg. (Cuadro I).

La dosis total diaria se administró fraccionada cada 12 horas, en horario matinal y nocturno.

Como medida de resumen se utilizaron las frecuencias absolutas, el rango y la mediana. Para la valoración estadística se utilizó el test de Wilcoxon. Se estableció un nivel de significación alfa de 0.05.

Los padres de los pacientes dieron su consentimiento para ser incluidos en el estudio.

Resultados

Evaluación clínica respiratoria

Las sibilancias, tos y disnea, mejoraron en los 10 pacientes. En cinco de ellos la desaparición de los síntomas fue total. La expectoración, presente en 8 casos al inicio, no mejoró en un paciente, mejoró parcialmente en cuatro y desapareció en tres (Figura 1).

En todos los pacientes mejoraron los síntomas de hiperreactividad bronquial intercrítica, evidenciándose una mayor tolerancia al ejercicio. En 5 de ellos dicha mejoría fue total.

La totalidad de los pacientes acortó la duración de sus crisis, y ocho disminuyeron su frecuencia.

Al finalizar el tratamiento, se logró reducir o suspender la medicación broncodilatadora en 6 pacientes, y suspender la corticoterapia oral en todos aquellos que la recibían diariamente, debiendo recurrirse solamente a ella durante la agudización de sus crisis.

Flujometría seriada

Tendencia porcentual en relación a los valores previos al tratamiento

Los valores flujométricos finales con respecto a los obtenidos previos al tratamiento, mostraron una mejoría significativa en los registros matinales, vespertinos y nocturnos (mediana = 20%, 22%, 22% respectivamente) (Figura 2).

Beclforte ®. Proporcionado por el Laboratorio Glaxo.

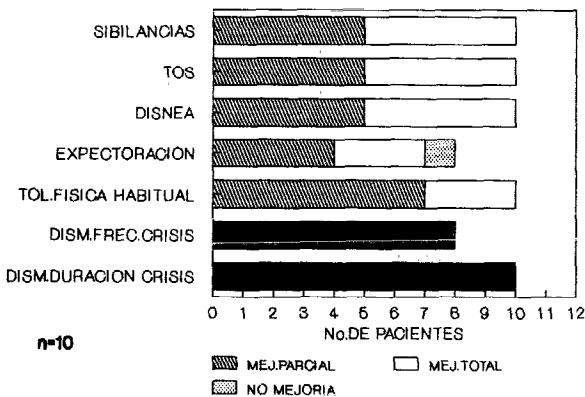


Figura 1 Mejoría de los parámetros clínicos

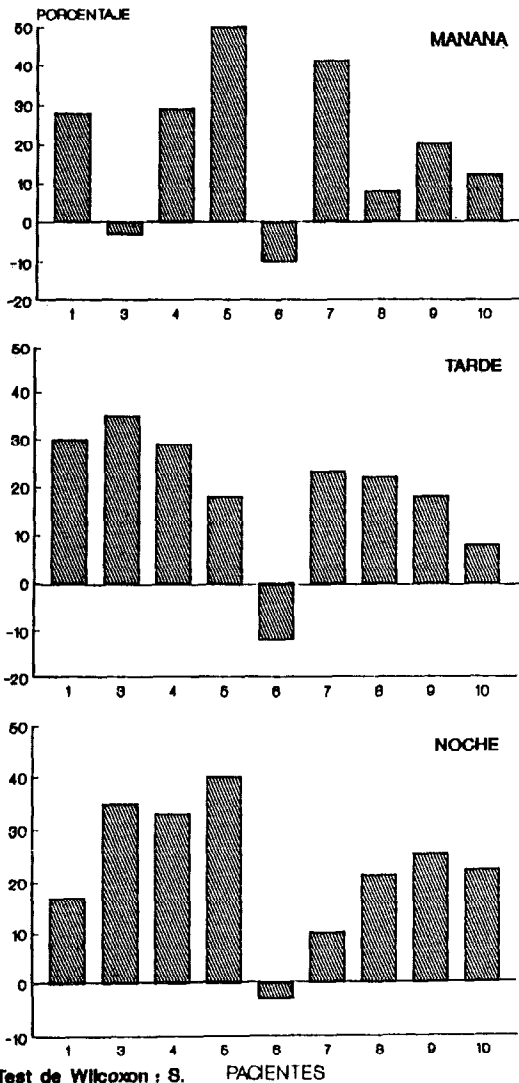


Figura 2 Seguimiento flujométrico matinal, vespertino y nocturno. Tendencia porcentual al final del tratamiento en relación a los valores previos al mismo. Nota: se excluyó al paciente N° 2 por no realizar la técnica en forma adecuada, dando resultados alterados.

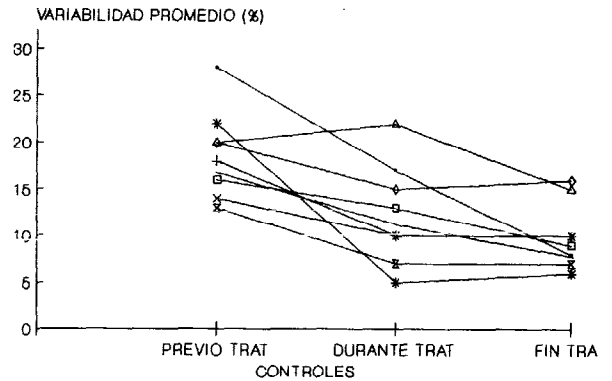


Figura 3 Variabilidad de los valores flujométricos previos y posteriores al tratamiento con DPBM a altas dosis.

El comportamiento del paciente N° 6 que muestra valores negativos, puede ser explicado por el hecho de haber partido de un estado clínico y funcional inicial con puntaje circunstancialmente elevado, y presentar registros flujométricos muy variables a lo largo del tratamiento (gran labilidad bronquial).

Valoración de la variabilidad de los valores flujométricos previos y posteriores al tratamiento

Se estimó el promedio de la variabilidad (valor máximo – valor mínimo/valor máximo x 100), registrados en el período previo al inicio del tratamiento, en relación a los obtenidos durante y al final del mismo.

Los resultados mostraron una reducción significativa en dicha variabilidad durante el tratamiento (Figura 3).

Valoración de los efectos extrapulmonares luego de ocho meses de tratamiento con DPBM a altas dosis

- Ninguno de los pacientes presentó signos ni síntomas clínicos de hipercorticismo. El paciente N° 1 (M.C.C.), que al inicio del estudio presentaba síndrome de Cushing, revirtió su sintomatología durante los cuatro meses iniciales de tratamiento, mostrando actualmente un hábito normal.
- Todos los estudios hematológicos realizados fueron normales. Los estudios bacteriológicos y micológicos bucofaringeos fueron negativos.
- La velocidad de crecimiento de los pacientes hasta el momento de la presente comunicación se mantuvo dentro de los límites de normalidad para la edad. Esta valoración parcial será completada a los dos años de tratamiento, según el protocolo establecido.

Valoración de la función HHS:

- **Niveles plasmáticos de cortisol:** los valores previos y posteriores al tratamiento fueron normales. Se consideró rango normal de 5 a 25 µg/100 ml (Figura 4).
- **Nivel de cortisol urinario libre:** Los valores previos y posteriores al tratamiento fueron normales (variación normal = 10 a 100 µg/24 horas (Figura 5).

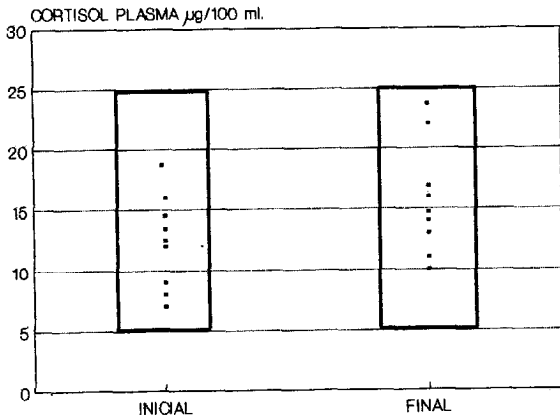


Figura 4 Niveles de cortisol plasmático antes y después del tratamiento con DPBM a altas dosis.

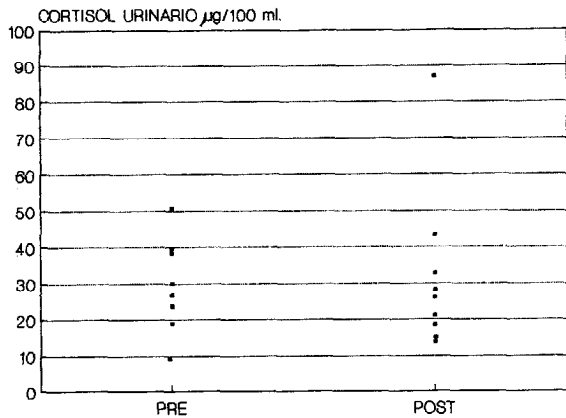


Figura 5 Niveles de cortisol urinario antes y después del tratamiento con DPBM a altas dosis.

Prueba de provocación con ACTH:

Se consideró respuesta normal a la presentada por aquellos pacientes que reunieran 2 de los 3 criterios siguientes:

- Cortisol basal plasmático de 5 a 25 µg/100 ml.
- Incremento a los 30 minutos de la estimulación con ACTH igual o mayor de 7 µg/100 ml.
- Valor de cortisol post estimulación mayor de 20 µg/100 ml (6).

Prueba de provocación con ACTH previo al tratamiento con DPBM a altas dosis

Como se mencionó anteriormente, todos los pacientes presentaron niveles basales de cortisol en rango normal. Ocho de esos pacientes tuvieron una respuesta normal a la estimulación con ACTH (Figura 6).

Dos de los pacientes que se encontraban con valores de cortisol basal en rangos normales bajos, (M.C.C. y F.V.) tuvieron escasa respuesta a la estimulación, no alcanzando el incremento de cortisol requerido, ni los valores mínimos de cortisol post estimulación, para demostrar una buena respuesta funcional suprarrenal. Ambos pacientes recibían prednisona en forma permanente en

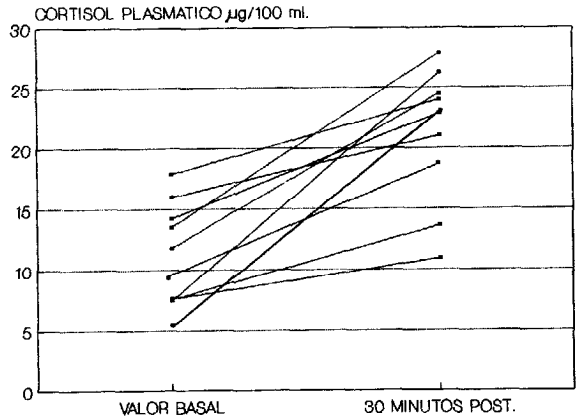


Figura 6 Niveles plasmáticos de cortisol previo y posterior a la estimulación con ACTH, antes del tratamiento con DPBM a altas dosis.

dosis de 25 y 10 mg/día respectivamente, antes de iniciar el tratamiento con DPBM en altas dosis.

En el caso de M.C.C., estas alteraciones bioquímicas se asociaban con la sintomatología de hipercorticismismo ya descrita.

Prueba de provocación con ACTH posterior al tratamiento con DPBM a altas dosis

Los niveles plasmáticos basales de cortisol luego de 8 meses de tratamiento se encontraron todos dentro del rango de normalidad, y la prueba de estimulación mostró buena capacidad funcional en 9 pacientes (Figura 7).

El paciente FV no presentó una respuesta positiva a la ACTH, evidenciando una «rigidez funcional» de su eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). Es de destacar que este paciente, a pesar de haber disminuido la corticoterapia sistémica, requirió varias series de corticoides orales durante el tratamiento.

Con respecto al paciente M.C.C., que en la prueba inicial mostrara cortisolemia normal baja, seguida de una pobre respuesta a la estimulación, se observa una modificación de su comportamiento, elevando su nivel basal, con una respuesta a la estimulación con ACTH normal. Esto coincidió con la desaparición del síndrome de Cushing que presentaba al inicio.

Valoración de los efectos secundarios locales

No se comprobaron evidencias clínicas ni de laboratorio de moniliasis bucofaringea, ni disfonía durante el tratamiento.

Discusión

Muchos de los niños asmáticos que requieren tratamiento con corticoides inhalados controlan su sintomatología con dosis de DPBM cercanas a 400 µg/día, y permiten reducir el uso de corticoides sistémicos (7).

La mayoría de los estudios realizados con dosis entre 400 y 800 µg/día han demostrado eficacia para el control del asma y reducción de esteroides orales (8-10), no evidenciando inhibición de la función del eje HHS (8,11).

En los últimos años, diversos estudios demostraron la eficacia de usar dosis mayores para reducir los síntomas

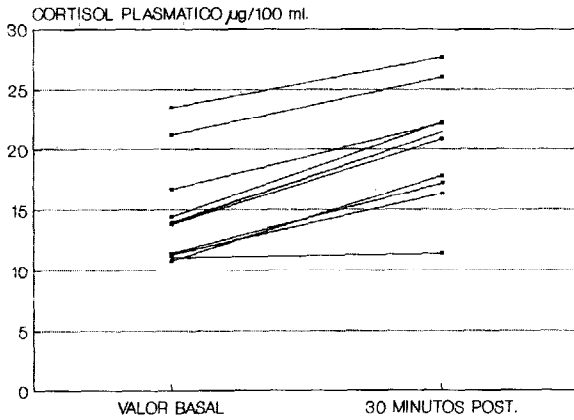


Figura 7 Niveles plasmáticos de cortisol previo y posterior a la estimulación con ACTH, luego de 8 meses de tratamiento con

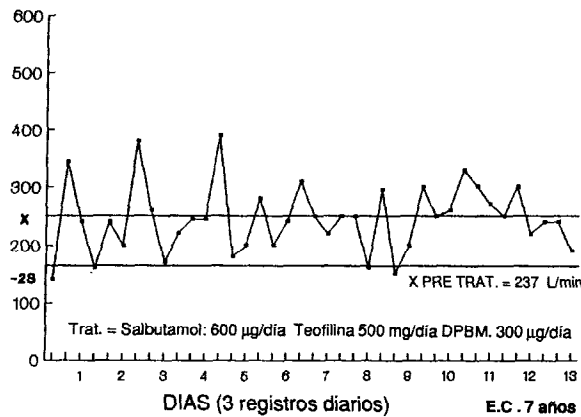
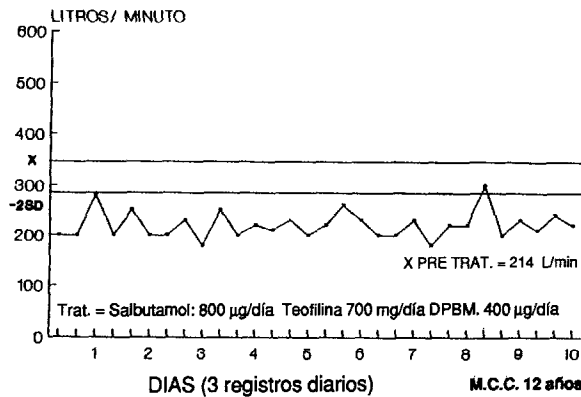


Figura 8 Ejemplo de 2 patrones de comportamiento flujométrico en dos de nuestros pacientes con asma severo.

y mejorar los parámetros funcionales en asmáticos adultos severos, llegando a requerimientos de hasta 1600–2000 µg/día, dosis por encima de las cuales encontraron inhibición del eje HHS (12,13).

Recientemente se publicó una profusa y valiosa revisión de los efectos sistémicos de la DPBM en diferentes dosis, en adultos y niños (13). Sobre diferentes publicaciones que abarcaron más de mil niños tratados con dosis de hasta 1000 µg/día, no se encontró en general efectos sistémicos de importancia. Es de destacar que la mayoría

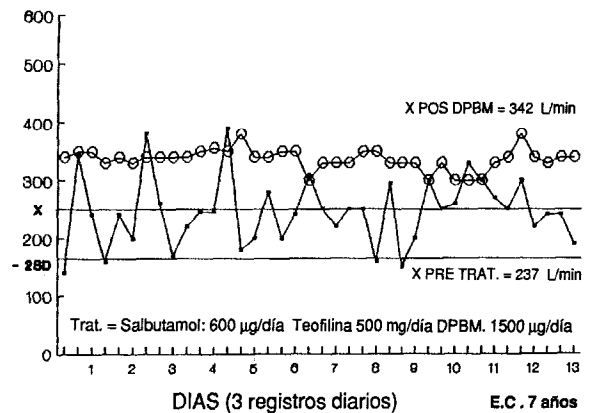
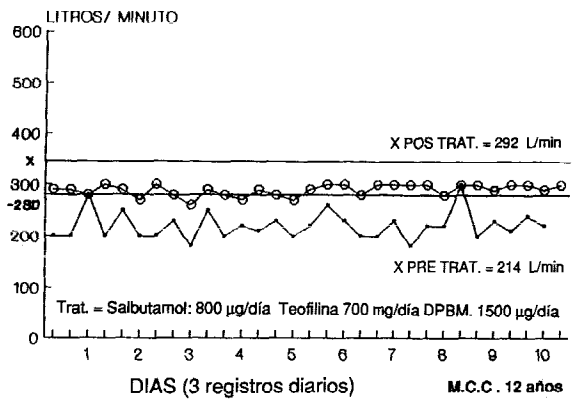


Figura 9 Mejoría en los registros flujométricos diarios luego del tratamiento con DPBM a altas dosis, durante 8 meses.

de los mismos recibían dosis de hasta 800 µg/día (13,7 µg/día) y que los pacientes tratados con 1000 µg/día fueron pocos.

Nuestro estudio incluyó asmáticos severos, todos refractarios a la DPBM a dosis convencionales y 6 de ellos cortico-dependientes. Algunos pacientes con severidad tal que ponían en riesgo su vida. Ello motivó el uso de dosis entre 800 y 1500 µg/día (16,6 a 55,5 µg/kg/día), con lo cual se logró una mejoría clínica significativa, y disminución de frecuencia y duración de crisis.

Los pacientes estudiados tenían un perfil de comportamiento clínico-flujométrico diferente, que habitualmente se describe en el asma severo. El caso 1 (MCC) representa un patrón obstructivo crónico permanente, con pequeñas oscilaciones diarias que nunca alcanzan los límites de normalidad (Figura 8).

El caso 5 (EC) se corresponde con un patrón diferente, definido por la marcada variabilidad diaria de sus valores, los cuales oscilan permanentemente fuera y dentro de los rangos normales.

En la figura 9 se observa el comportamiento de ambos pacientes luego del tratamiento con DPBM a altas dosis. En ambos casos se evidenció una ostensible reducción de la variabilidad flujométrica diaria, y una mejoría funcional. Estos hechos se reflejaron también en el resto de los pacientes tratados, donde se presentó además, una mejoría flujométrica global de 22%, en relación al inicio del tratamiento.

Ninguno de nuestros pacientes presentó disfonía, ni evidencias clínicas o de laboratorio de candidiasis (14-16).

Los niveles de cortisol plasmático basal, al igual que el cortisol libre urinario de 24 horas fueron normales en todos los pacientes.

Un paciente que al inicio presentaba síndrome de Cushing y pobre respuesta a la prueba de estimulación, mostró desaparición de los síntomas clínicos y elevación de los valores basales de cortisol, al igual que una respuesta a la estimulación normal, luego del pasaje a la forma inhalatoria, evidenciando una mejoría de la función suprarrenal.

Otro paciente también corticoide-dependiente, que en su inicio presentaba cortisol basal normal bajo, con pobre respuesta a la prueba de estimulación con ACTH, se mantuvo en las mismas condiciones luego del tratamiento, evidenciando una «rigidez funcional suprarrenal». Ello podría explicarse porque, como es sabido, el eje HHS puede tardar aproximadamente un año o más en recuperar su función luego de la suspensión de los corticoides (17, 18), o por el hecho que este paciente requirió ciclos de corticoides durante el ensayo. Es de esperar una posible aclaración de este aspecto en los próximos controles de este estudio.

Conclusiones

Se logró mejorar en forma significativa la calidad de vida de un grupo de asmáticos severos, de muy difícil tratamiento con la medicación habitual.

Se comprobó mejoría clínica y funcional, lográndose suspender en todos ellos la corticoterapia sistémica, sin la evidencia de efectos secundarios.

El cambio de corticoides sistémicos a DPBM a altas dosis, no inhibió la función suprarrenal, por el contrario se logró revertir la inhibición en uno de los pacientes inicialmente deprimidos, no modificándose en otro.

Es nuestra intención presentar en una próxima comunicación, los resultados a largo plazo, según el protocolo inicialmente establecido.

Résumé

On fait une évaluation des effets secondaires et des signes cliniques de dipropionate de beclométhasone inhalé à doses importantes (DPBM AD) chez 10 enfants asthmatiques sévères, corticoïde-dépendants (inhalés et/ou systémiques).

On leur fait un traitement de 8 mois à doses qui oscillent entre 800 et 1500 µg/jour (16,6 à 55,5 µg/kg/jour).

Le mieux-être clinique fut évident ainsi que les registres de flux respiratoire de chaque jour (PEFR), avec une hausse 22% et une stabilité des valeurs.

Ce traitement permit d'arrêter la corticothérapie systémique chez tous les patients. On ne trouva pas d'effets secondaires locaux, ni inhibition de la fonction de l'axe hypothalamus-hypophyse-suprarénal (HHS) mesuré au moyen de la clinique, le cortisol plasmatique, cortisol libre urinaire et test de stimulation avec ACTH.

Summary

An evaluation is carried out of the clinical, functional and side effect aspects of beclometasone dipropionate inhaled at high doses, in the treatment of 10 severe, corticoid-dependant asthmatic children, (inhaled and/or systemic),

They were treated over an 8 month period, with doses between 800 and 1500 µg/day (16.6 to 55.5 µg/kilogram/day).

It was possible to observe significant clinical improvement as well as enhancement of the recordings of the daily expiratory flow peak, with 22% increase and stabilization of values.

The change to beclometasone dipropionate at high doses enabled discontinuance of systemic corticotherapy in all patients. There was no evidence of local side effects or inhibition of the function of the hypothalamo-hypophyso-adrenal axis, as assessed through clinical, cortisol plasmatic, urinary free cortisol and test of ACTH stimulation aspects.

Bibliografía

1. Silverman M. Clinical features and diagnosis in asthma. In: Silverman M. Asthma in childhood. London: Current Medical Literature, 1985:34-9.
2. Davis BH. High-dose inhaled steroid therapy. In: Steroids in Asthma: theory and practice. Oxford: Medical Education Services, 1986: 7-8.
3. Pearlman DS, Bierman CW. Asthma reactive airways disorder. In: Bierman CW, Pearlman. Allergic Diseases of infancy, childhood and adolescence, 9 ed Philadelphia: WB Saunders, 1980, 45:581-604.
4. Wood JB, Frankand AW, James VHT, Landon J. A rapid test of adrenocortical function. Lancet 1965; I:243.
5. Weeb J. Some test of pituitary adrenal function and their application to the management of steroids in asthma. A reappraisal in the light of the inhalation therapy. *Adis Pres*, 1983; 227-33 Edited by Crompton GK et al.
6. Kerrebijn KF. Beclomethasone dipropionate in long term treatment of asthma in children. *J Pediatr* 1976; 89:821-6.
7. Williams MH. Beclomethasone dipropionate. *Ann Intern Med* 1981; 95:464.
8. Costello JF, Clark TJH. Response of patients receiving high dose beclomethasone dipropionate. *Thorax* 1974; 29:571-3.
9. Smith MJ, Hodson ME. High dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma. *Lancet* 1983; 1:265-9.
10. Toogood JH, Lefcoe MN, Haines DSMI, Jennings B, Errington H, Baksn L. A graded dose assessement of the efficacy of Beclomethasone dipropionate aerosol for severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59:298-308.
11. Gaddie V, Reid IW, Skinner C, Petrie GR, Sinclair DMV, Palmer KNV. Aerosol Beclomethasone dipropionate. A dose response study en chronic bronchial asthma. *Lancet* 1973; 2,280-1.
12. Hodson ME. Are there problems with the efficacy and safety of high dose inhaled steroids? *Res Clin Forums* 1986; 8(2):39-46.
13. Huskisson SC, Meades CR, Cuss FMC, Palmer JBD. Inhaled Beclomethasone Dipropionate. Sistemic effects reviewed. London; Castle Press Aberystwyth, 1989:19-133.
14. Toogood JH, Jennings B, Greenway RW, Chuang L. Candidiasis and disphonia complication Beclomethasone treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:145.
15. Williams AJ, Bagaht MS, Stablefort DE, Kayton RM, Sharnal PM. Disphonia caused by inhaled steroids: Recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* 1983; 38:813.
16. Meltzer EO, Kemp JP, Welch MJ, Orgel HA. Effect of dosing schedule of efficacy of beclomethasone dipropionate aerosol in chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:732-6.
17. Harrison VDW, Rees LH, Kayton RM, Navarro JDN: Recovery of hypothalamo pituitary adrenal function in asthmatics whose oral steroids have been stopped or reduced. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17:109-18.
18. Melby JC. Sistemic Corticosteroid therapy pharmacologic and endocrinological considerations. *Ann Intern Med* 1974; 81:505-12.