

CORTICOIDES INHALADOS Y EDUCACION PARA EL ASMA*

RICARDO A. GOMEZ TEJADA, CLAUDIA N. FINKELSTEIN, RICARDO J. GENE

División Neumonología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Se evaluaron 30 pacientes asmáticos para reconocer el efecto de un programa de educación (EDUCASMA) asociado a un curso de tratamiento con corticoides inhalados. Fueron evaluados con curva Flujo/Volumen (MedGraphic C., CPF-S) y monitoreo ambulatorio de PEF (Peak Flow Meter, Wright Inc). Según los síntomas iniciales fueron categorizados en moderados y severos; se los randomizó para recibir beclometasona (tto. A) y budesonide (tto. B) en dosis según categorización. Realizaron 6 visitas consecutivas, durante 2 meses practicándose control clínico, funcional y de PEF. Los resultados de PEF (PEF \bar{x} , promedio y PEF delta, coeficiente de fluctuación) de VEF1 y un puntaje clínico (0-9, según los estadios del consenso nacional de tratamiento del asma, la intensidad de asma nocturna, la frecuencia de consultas de urgencia) se compararon al inicio y final del período. Para cada variable se aplicó el test de Wilcoxon y se definieron cambios significativos ($p < 0.05$). En asma moderado ($n = 17$) y severo ($n = 13$) hubo cambios significativos del puntaje clínico ($W = 136$, $p < 0.22$; $W = 91.8$, $p < 0.022$ respectivamente). En asma moderado hubo cambios significativos para PEF delta en el grupo A, $n = 7$ ($W = -24$, $p < 0.04$) y en el grupo B, $n = 10$ ($W = -48$, $p < 0.02$). En este grupo hubo cambios significativos para PEF \bar{x} ($N = 10$, $W = 41$, $p < 0.05$). En asma severo hubo sólo cambios en FEP delta ($W = 26$, $p < 0.02$), para el grupo A, $n = 7$. Se concluye: 1) el empleo de corticoides inhalados en asmáticos instruidos adecuadamente puede producir mejorías tempranas de los puntajes clínicos; 2) en asma moderada la mejoría fue objetivable por disminución del PEF delta, con ambos corticoides inhalados; 3) en asma severo, el diferente grado de inflamación de la vía aérea y la brevedad de nuestro seguimiento podrían explicar los menores cambios encontrados; 4) no se encontraron diferencias en la evolución clínica y funcional según el empleo de budesonide versus beclometasona.

Abstract *Inhalatory corticosteroids and asthma education.* Thirty asthmatic patients were evaluated to assess the association of therapy with inhalatory corticosteroids and an educational program, EDUCASMA. Spirometric evaluation with Flow-Volume loop (MEDICAL GRAPHIC CPF-S), ambulatory FEP (mini WRIGHT meters) was performed. In regard of initial symptoms patients were qualified as moderate or severe. After two weeks of a screening period, they were randomized into 2 groups: a) beclomethasone; b) budesonide; respective doses in according to the initial status. During the study period (8 wks) they visited the medical Staff six or more times. In each visit the patients received clinical evaluation (i.e. clinical scoring), spirometry (i.e. FEV1), and FEP ambulatory revision. FEP \bar{x} (mean), FEP delta, FEV1, and clinical scores values were matched at the start and at the end of the follow-up period. Non-parametric statistics were applied (Wilcoxon test) and significant changes were defined ($p < 0.05$). Conclusions: 1) inhalatory corticosteroids therapy associated with a previous educational program could achieve early improvements of clinical scores; 2) in moderate asthma ambulatory FEP showed objective changes both in beclomethasone and budesonide treatments. It appears to indicate increasing changes very close to the clinical improvement; 3) the short period of our observation and the inflammatory condition of airways in severe asthma, could be explained as probable factors for the minor differences in the FEV1 evaluation; 4) no differences between budesonide and beclomethasone treatment were found.

Key words: inhalatory steroids, asthma, FEP follow up, clinical scoring in asthma

El control del asma requiere según los consensos internacionales, de acciones en el campo de la educación, el monitoreo de los PEF, la prevención de factores

desencadenantes, el tratamiento durante las emergencias, el tratamiento en fase crónica, y el cumplimiento de visitas periódicas¹. Actualmente los corticoides inhalados son la base de la terapéutica de uso diario. Asimismo, existe un creciente consenso sobre la importancia de los progresos en educación como recurso para incrementar el cumplimiento de la terapéutica.

Al realizar este estudio nos preguntamos: a) ¿existen cambios clínicos detectables en forma temprana para el paciente?, b) ¿pueden dichos cambios cuantificarse?, c) ¿se producen variaciones funcionales en esta etapa

Recibido: 2-VII-1998

Aceptado: 1-X-1998

* Presentado en la reunión anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, Mar del Plata, 1995

Dirección postal: Dr. Ricardo A. Gómez Tejada, Valentín Gómez 3858, 1191 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-1-508-3984

precoz, d) ¿se reconocen diferencias en la eficacia del budesonide y de la beclometasona inhalados?

En este estudio se buscó comparar la evolución clínica y funcional del tratamiento con corticoides inhalados: budesonide y beclometasona, en asmáticos moderados y severos previamente educados.

Los resultados hallados se evaluaron luego de un seguimiento no inferior a 2 meses.

Material y métodos

Se incluyeron 30 pacientes (de ambos sexos, mayores de 15 años, no fumadores), participantes del programa EDUCASMA en un diseño randomizado en paralelo. Durante un período de dos semanas de observación previa (screening) se permitió el uso de agentes β_2 según la necesidad. No se admitió el uso de corticoides inhalados en dicho período. Posteriormente los pacientes cumplieron 8 visitas con un neumonólogo a lo largo de 2 meses como mínimo. En cada visita los pacientes realizaron un control clínico y espirométrico en un equipo Medical Graphic Co.CPF-S. Se supervisó el monitoreo ambulatorio de los Flujos Espiratorios Pico (PEF) obtenidos con dispositivos mini Wright. Fueron criterios de exclusión: a) el uso de corticoides sistémicos en las 8 semanas previas al screening; b) antecedentes de tuberculosis, nefropatías, enfermedad cardiovascular, enfermedad neoplásica; c) signos clínicos o funcionales de asma inestable.

Cada neumonólogo categorizó la severidad inicial de los síntomas y el estado funcional, en dos grupos (moderado y severo) que se randomizaron para iniciar el tratamiento con beclometasona o con budesonide, según una tabla de incorporación randomizada. Se permitió mantener el tratamiento con

agentes β_2 , de acuerdo a la necesidad. Las dosis empleadas de budesonide y beclometasona pudieron modificarse de acuerdo a los requerimientos de cada paciente. Los valores de dichas dosis figuran en Tabla 2.

Se diseñó un puntaje clínico (0-9 puntos) considerando los estadios de severidad del Consejo Argentino para el tratamiento del Asma; el mismo jerarquizó la presencia e intensidad del asma nocturna, así como el número de consultas de urgencia y/o internación desde 6 meses antes, hasta el final del estudio.

Comparamos los resultados clínicos y funcionales (VEF1, PEF promedio y delta PEF o coeficiente de fluctuación) iniciales y finales, con control intrasujeto. Se aplicó el test de Wilcoxon (variables no paramétricas) y se calcularon los niveles de significación para $p < 0.05$.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Etica del Departamento de Docencia e Investigación. Se obtuvo consentimiento informado en todos los pacientes.

Definiciones operativas

Asma moderado: síntomas más de una vez por semana, que afectan la actividad o el sueño. Síntomas nocturnos más de dos veces por mes pero no todas las semanas. Uso de β_2 casi a diario. VEF1: 60-80% del Teórico.

Coeficiente de fluctuación: $\geq 20-29$.

Asma severo: exacerbaciones frecuentes, síntomas continuos. Síntomas nocturnos varias noches a la semana. Limitación de las actividades diarias. VEF1: $< 60\%$ del teórico. Coeficiente de fluctuación: > 30 .

Coeficiente fluctuación promedio semanal.

$$\Delta \text{PEF} = \frac{\text{PEF max} - \text{PEF min}}{\text{PEF max}} \times 100$$

(cálculo diario con promedio semanal)

Tabla 1.- Puntaje clínico de severidad (0-9 puntos)*

a) Síntomas nocturnos (1-3)	I. Síntomas ausentes o presentes 1 sola vez en el último mes II. Síntomas 2 o más veces en el último mes III. Síntomas permanentes diarios, con exacerbación durante la noche o a la mañana
b) Consultas de urgencia por asma o internación en los últimos 2 meses (1-3)	I. 1 consulta no programada con el médico con motivo crisis de asma II. 2 o más consultas no programadas, según protocolo III. Concurrencia a guardia y/o internación por pobre control sintomático
c) Requerimiento de β_2 (1-2)	I. Hasta 2 veces/día \leq 3 veces/semana, diario (2-4 p/día) II. de 3-5 veces/día, diario (6-10 p/día) III. Más de 6 veces/día, diario (\geq 12 p/día)

* Este puntaje fue concebido por los autores a partir de las "Normas establecidas por Consenso para el Tratamiento del Asma Bronquial" (Roncoroni y col., Buenos Aires 1992) y el "International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma" (National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda MD, Publication 92-3091, March 1992).

Resultados

La muestra estudiada comprendió 30 pacientes. El rango de edad fue 17-73 años (media \pm desviación estándar: 41 ± 17.1). La relación femenino-masculino fue 2.3:1.

Como resultado de la randomización hubo 17 pacientes con asma moderado y 13 pacientes con asma severo.

Las características iniciales del grupo con asma moderado expresadas como medianas fueron puntaje clínico 5 puntos, VEF1 (% predicho) 74, PEF delta* (%) 8.5, PEF promedio** (litros/min) 367. En el grupo con asma severo, dichas características iniciales fueron puntaje clínico 8 puntos, VEF1 (% predicho) 63, PEF delta (%) 16, PEF promedio (litros/min) 246.

En asma moderado y severo, hallamos cambios significativos en el puntaje clínico: ($p < 0.022$). En el grupo A (beclometasona) asma moderado $n = 7$ $p < 0.02$, asma severo $n = 7$ $p < 0.016$. En el grupo B (budesonide) asma moderado $n = 10$ $p < 0.02$; asma severo $n = 6$ $p < 0.032$. Tabla 2.

Se detectaron cambios en el monitoreo ambulatorio de los flujos pico (PEF) en asma moderado: En el grupo A (beclometasona) PEF delta $n = 7$ $p < 0.04$. Fig. 1. En el grupo B (budesonide) PEF delta $n = 10$ $p < 0.02$. Fig. 2. En el grupo B (budesonide) PEF promedio $n = 10$ $p < 0.05$. Fig. 3. En asma severo se detectaron cambios sólo en el grupo A, para PEF delta $n = 7$ $p < 0.02$. Fig. 4.

Los cambios funcionales hallados (VEF1) no fueron estadísticamente significativos, durante el período de control.

Los valores de puntaje clínico inicial vs final proceden del puntaje obtenido según la tabla 1, para cada punto (0-9 puntos).

La comparación estadística aplicada fue el test de Wilcoxon para variables no paramétricas. Se expresan valores de p para cada tratamiento en asma moderada y asma severa (p significativo 5%).

Los valores en $\langle \rangle$ expresan la cantidad de corticoide inhalado y como mediana de cada grupo. ej. (400 mcg).

Tabla 2.- Puntaje clínico

		Asma moderado				Asma severo			
		Inicial	Final			Inicial	Final		
		5	$\langle 400 \rangle$	1	$\langle 400 \rangle$	9	$\langle 400 \rangle$	1	$\langle 800 \rangle$
B		8		1		B	5	3	
E		8		3		E	5	0	
C		5		0		C	3	0	
L		2		0		L	7	1	
O		2		0		O	8	2	
		4		1			9	0	
$\leftarrow P \leq 0.016 \rightarrow$					$\leftarrow P \leq 0.016 \rightarrow$				
B	5	$\langle 400 \rangle$	2	$\langle 400 \rangle$	B	9	$\langle 800 \rangle$	2	$\langle 1200 \rangle$
U	8		1		U	7		1	
D	8		1		D	9		3	
E	2		0		E	9		3	
S	7		2		S	6		3	
O	3		0		O	9		1	
N	3		2		N				
I	8		1		I				
D	5		1		D				
E	8		3		E				
$\leftarrow P \leq 0.02 \rightarrow$					$\leftarrow P \leq 0.032 \rightarrow$				

* PEF promedio (ml) = el promedio de PEF al inicio del estudio vs el promedio de PEF la semana final del estudio

**PEF Delta = coeficiente variación diurno-nocturno (%) "expresado como valores de mediana"

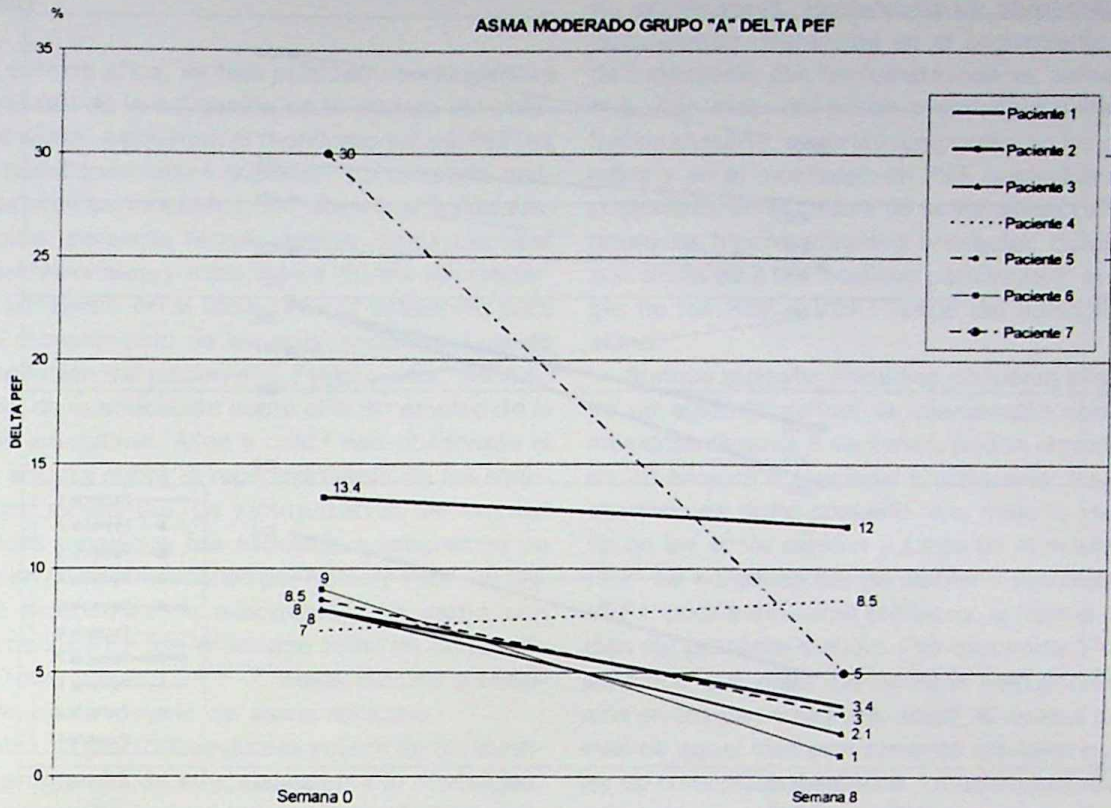


Fig. 1.- Monitoreo de los PEF: Variación diurna-nocturna (delta PEF en %) en Asma moderado con beclometasona. Evolución al inicio y al final del período, en 7 pacientes.

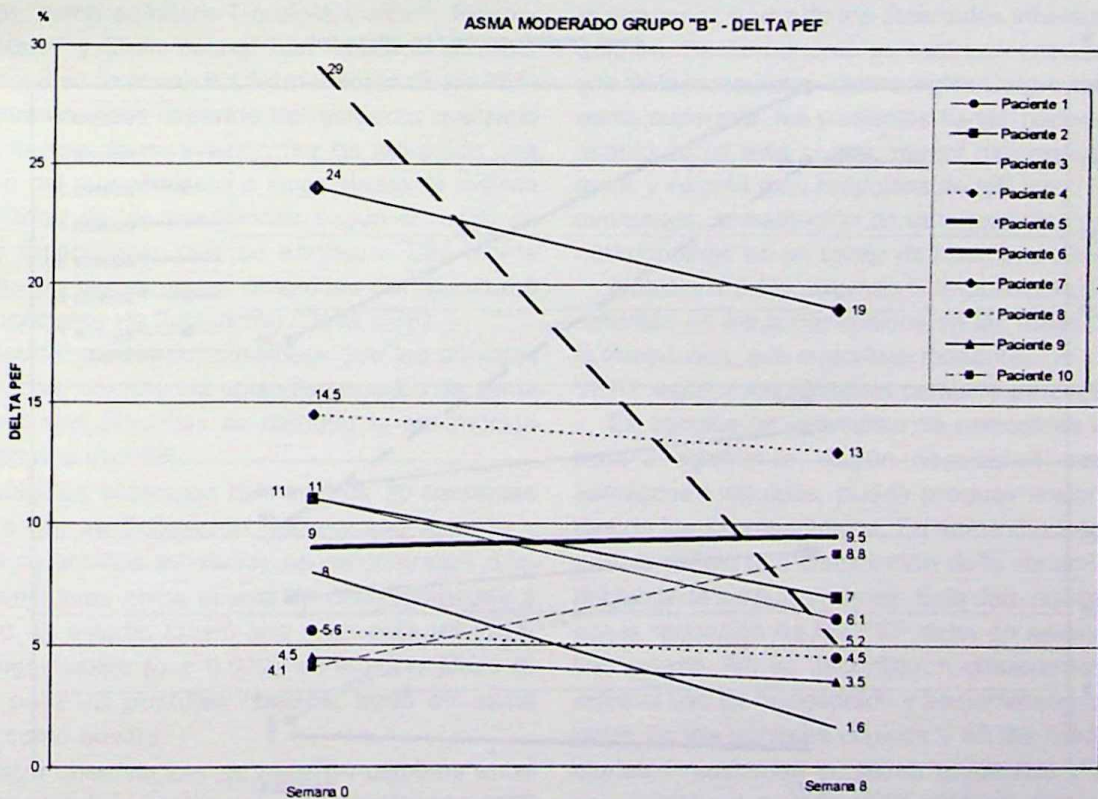


Fig. 2.- Monitoreo de los PEF: Variación diurna-nocturna (delta PEF en %). Asma moderado con budesonide: Evolución al inicio y final del período, en 10 pacientes.

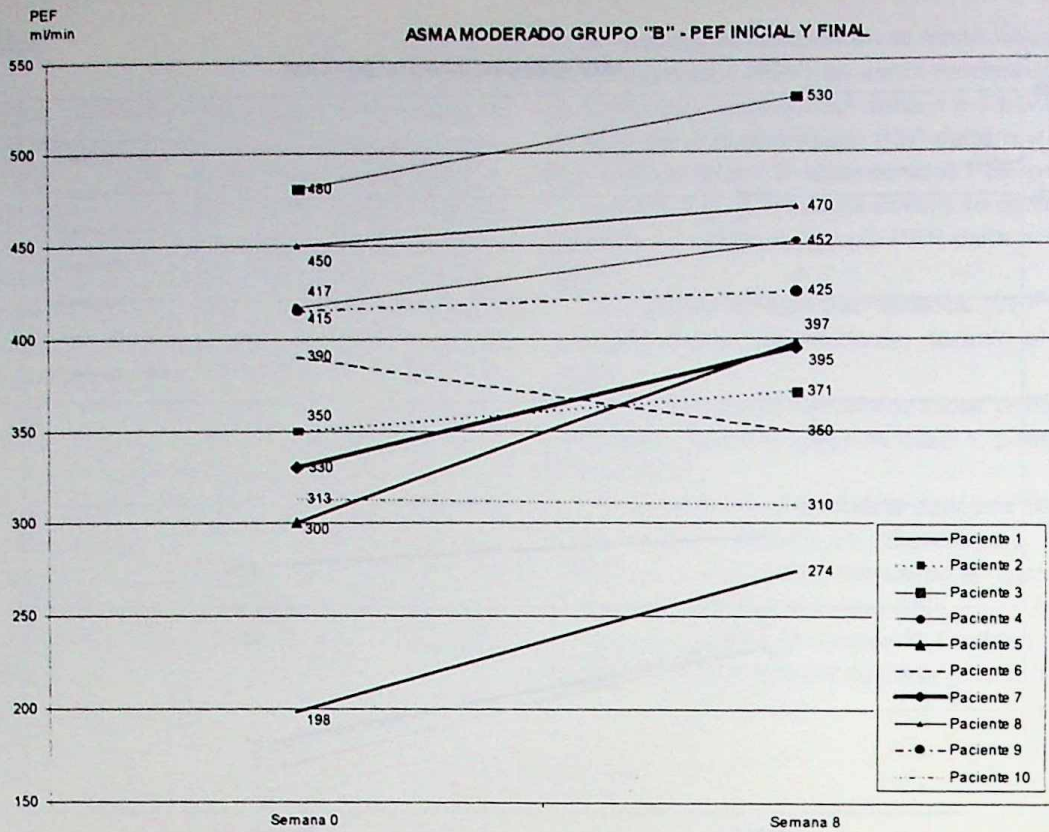


Fig. 3.- Monitoreo de las PEF: PEF inicial y final promedio (en ml/min). Asma moderado con budesonide. Evolución en 10 pacientes.

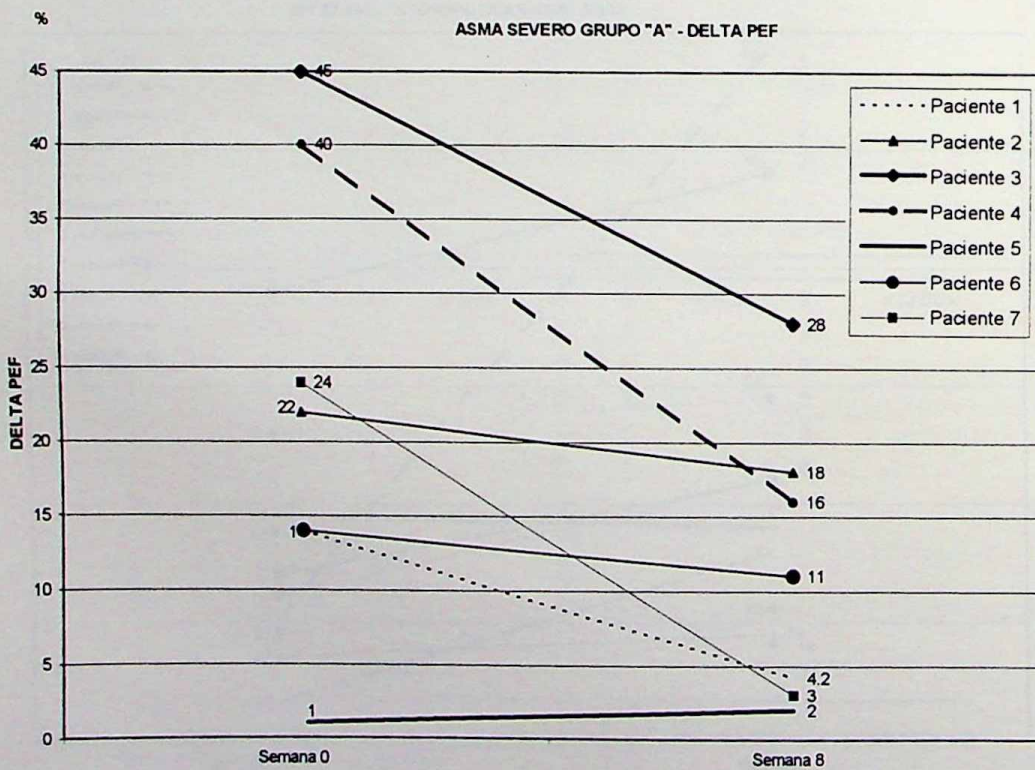


Fig. 4.- Monitoreo de los PEF: Variación diurna-nocturna (delta PEF en %). Asma severo con beclometasona. Evolución al inicio y al final del período, en 7 pacientes.

Discusión

En los últimos años, se han publicado controversias sobre la utilidad de la educación en el manejo del tratamiento del asma. Asimismo, el monitoreo de los PEF es objeto de cuestionamientos relativos². La creciente cantidad de esteroides inhalados con diferentes vehículos, dosificadores, potencia farmacológica, suele plantear dudas a profesionales y a pacientes. Existe sin embargo, cierto consenso en la utilidad de la educación para mejorar el cumplimiento de las prescripciones a través de la capacitación del paciente³⁻⁷. Feder y cols.⁵ señalan la influencia de la educación sobre el buen empleo de la medicación inhalatoria. Allen y cols.⁸ han observado la acción de aquella sobre el reconocimiento de los síntomas clínicos relevantes. La jerarquización del empleo de esteroides inhalados fue asociada a programas de educación en pacientes citados por Kelso y cols.⁶. La ejecución de protocolos de automanejo en asma con monitoreo de los PEF fue informada como de mayor eficacia por Town y cols.^{7,9,10,11,12}. Estos autores advirtieron también cierta mejoría del asma nocturno.

En cambio, existen controversias acerca de la influencia de los programas de educación sobre la morbilidad, a largo plazo, en el manejo del asma, Garret¹³, Deenen¹⁴, Molfino¹⁵, O'Brien¹⁶, Wolle¹⁷, Worth¹⁸. Tradicionalmente, el monitoreo de los PEF y el empleo de un diario de síntomas han sido considerados elementos básicos del automanejo, como señalara Turner-Warwick¹¹. Recientemente, Malo¹⁰ y Chan-Yeung² han realizado consideraciones respecto de la validez del monitoreo de los PEF. Específicamente, ésta depende del esfuerzo realizado por los pacientes, la motivación (se ha advertido una disminución del cumplimiento a largo plazo), la distinta reproducibilidad de las mediciones según el rango de PEF y los dispositivos que se empleen. Ello incide críticamente en las variables obtenidas del monitoreo como el coeficiente de fluctuación (Delta PEF).

Chan-Yeung² asimismo, considera que los puntajes clínicos pueden, durante los episodios agudos de asma (E.A.A.), ser más precoces en detectar la obstrucción que el monitoreo de PEF.

Los resultados obtenidos de nuestros 30 pacientes con Programas de Educación, tratamiento asistido y empleo de corticoides inhalados no demostraron diferencias cualitativas entre el uso de beclometasona y budesonide. El estudio reveló una respuesta estadísticamente significativa ($p < 0.022$) en el corto plazo (8 semanas) para los puntajes clínicos, tanto en asma moderada como severa.

En nuestra observación, se hallaron cambios en el monitoreo de los flujo-pico en el asma moderada (PEF delta y PEF promedio). Sólo hallamos cambios en el PEF delta en el asma severo. Los cambios de VEF1 fueron

no significativos. Recientemente Verberne et al.¹⁹ han puntualizado diferencias en el seguimiento de eficacia de tratamiento con beclometasona vs. salmeterol en niños. Aún más, describen respuestas desfasadas con beclometasona: mejorías tempranas en los puntajes clínicos y en el monitoreo de PEF, seguidos de cambios posteriores en el calibre de la vía aérea (VEF1) y en el grado de hiperreactividad bronquial. Estos hallazgos son similares a los referidos por Drazen²⁰ en la cronología de los PEF y VEF1 luego del episodio agudo de asma.

Aunque nuestros pacientes no fueron evaluados desde un episodio crítico, la intervención con esteroides inhalados durante 8 semanas, podría reproducir un curso de evolución funcional comparable. Es interesante observar en dicho contexto, una mejoría inicial temprana en los score clínicos y luego en el monitoreo de los PEF. La no detección de cambios significativos en los VEF1, podría atribuirse entonces, al tiempo de observación del presente estudio. Por otra parte, Pedersen⁷ ha señalado que entre los distintos marcadores de evolución en los pacientes con asma, el control de los síntomas es aquel más precozmente afectado por dosis bajas de corticoides inhalados. La normalización de la función pulmonar, (PEF y VEF1) fue observada con dosis crecientes²¹. Existe un creciente énfasis sobre la conducción del tratamiento del asma según los consensos. En efecto, la aplicación de los métodos de educación, automanejo, y uso de los esteroides inhalados así lo requieren. Recientemente se están reconociendo los rasgos de la llamada (en idioma inglés Outgrowing Asthma)²² asma superada: los pacientes tienen períodos sin tratamiento inicial más cortos, menor hiperreactividad bronquial, y valores más reducidos de IgE total. En los casos evaluados, la institución de la terapéutica precoz por el neumonólogo es un factor de buen pronóstico.

Nuestro trabajo, expresa la importancia de la mejoría obtenida en los score clínicos en las fases precoces de la terapéutica, aun cuando el monitoreo de los PEF y los VEF1 registrados ofrezcan cambios parciales.

En conclusión, el empleo de corticoides inhalados (y beta 2 agonistas, según necesidad) en pacientes asmáticos instruidos, puede producir mejorías tempranas de los scores clínicos. En asma moderado, nuestro trabajo señala una disminución de la variabilidad diurna-nocturna de los flujos aéreos. Este dato puede objetivarse por la reducción de los PEF delta en ambos grupos de tratamiento. No se encontraron diferencias cualitativas entre el uso de budesonide y beclometasona en el corto plazo en los puntajes clínicos y en las mediciones funcionales realizadas en asma moderada y severa. Las características de inflamación de las vías aéreas en el asma severo y la brevedad de nuestro seguimiento, podrían explicar los diferentes hallazgos obtenidos.

Bibliografía

1. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH, Bethesda MD. Publication 92-3091, 1992.
2. Chan Yeung M, Chang J, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow symptoms score and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 889-93.
3. Cochrane GM. Therapeutic compliance in asthma. Its magnitude and implications. *Eur Res J* 1992; 5: 122-4.
4. Cochrane GM. Impact of education on treatment compliance in patients with asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993, 48: 369-71.
5. Feder G, Griffiths C, Highton C, Eldridge S, Spence M, Southgate L. Do clinical guidelines introduced with practice based education improved care of asthmatic and diabetic patients? Randomized trial in general practices in East London. *Br Med J* 1995; 311: 1473-8.
6. Kelso TM, Self TH, Rumbak MJ, Stephens MA, Garret W. Educational and long term therapeutic intervention in the emergency department: affection outcomes in adult indigen minority asthmatics. *Am J Emergency Med* 1995; 13: 632-7.
7. Pedersen S. Asthma: what needs to be assessed? *Eur Respir Rev* 1997; 50: 352-5.
8. Allen RM, Jones MP, Oldenburg B. Randomized trial of an asthma self-management program for adults. *Thorax* 1995; 50: 731-8.
9. Town GI, Hodges ID, Wilkie AT, Toop LJ, Graham P, Drennan CJ. Community wide promotion of asthma self-management in New Zealand. *Patient Educ Couns* 1995; 26: 219-24.
10. Trudeau RT, Malo L. Subjects investigated for occupational asthma through PEF measurements falsify their results. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 263.
11. Turner Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73-86.
12. Weinstein AG. Clinical management strategies to maintain drug compliance in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 304-10.
13. Garret J. Prospective controlled evaluation multiracial working class neighborhood. *Thorax* 1994; 49: 976-83.
14. Deenen TA, Klip EC. Coping asthma. *Respir Med* 1993; 87 (Suppl. B): 67-70.
15. Molfino NA, Nannini LJ, Rebeck AS, Slutsky AS. The fatality-prone asthmatic patient. Follow-up study after near-fatal attacks. *Chest* 1992; 101: 621-3.
16. O'Brien KP. Managed care and treatment of asthma. *J Asthma* 1995; 32: 325-34.
17. Wolle JM, CWI J. Physician's prevention-related practice behaviors in treating adult patients with results of a national survey NIH Bethesda. *J Asthma* 1995; 32: 13.
18. Worth H. Educational programs in asthmatics. *Eur Respir J* 1992; 5: 138-40.
19. Verberne A, Frost C, Roorda R, Van der Laag H, Kerrebijn J and the Dutch Paediatric Asthma Study Group. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 688-95.
20. Drazen JM. Pathogenesis of asthma. Up to Date in Pulmonary Disease and Critical Care Medicine. Up to Date, Inc, 1997.
21. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe Asthma: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 1: 29-33.
22. Carolien IM, Panhuysen J, Vank M, Koeter GH, Schouter JP, Altena R. Adult patients may outgrow their asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1267-72.

Acabo de hojear el folleto, improvisado hace cuarenta y cinco años, puede decirse que a tiento, por un mozuelo forastero, tan ignorante del asunto como de la lengua en que lo acometía. Ahora bien: prefiriendo parecer inmodesto a ser hipócrita, diré que me sorprende en esa fruslería, aún más que mi audacia juvenil, todo lo que de adivinanza suele haber en la vocación literaria ! Cuán poco se aprende con los años en materia de estilo y cómo sabe de instinto el oficio quien ha nacido escritor!

Paul Groussac (1848-1929)

Los que pasaban. Buenos Aires: Editorial Sudamericana, 1939, p 179