

REV MED POST UNAH
Vol. 6 No. 1 Enero-Abril,
2001

RESPUESTA CLÍNICA AL USO DE SALBUTAMOL, BROMURO DE
IPATROPIUM Y LA COMBINACIÓN DE AMBOS
EN NIÑOS CON HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL.
UN ESTUDIO COMPARATIVO

CLINICAL RESPONSE OF CHILDREN WITH BRONCHIAL
HIPERREACTIVITY TO THE MANAGEMENT WITH SALBUTAMOL,
IPRATROPIUM BROMIDE OR THE COMBINATION OF BOTH DRUGS
A COMPARATIVE STUDY

Hilda Zerón-Coello*, Walter Moneada**, Osear González-Ardón**

RESUMEN. OBJETIVO. El propósito de este estudio es determinar el efecto comparativo del salbutamol, bromuro de ipatropium y la combinación de ambos en niños con Hiperreactividad Bronquial (HRB).

MATERIAL Y MÉTODOS. Es un estudio experimental realizado en 585 niños de 2 a 72 meses de edad, con crisis leve a moderada de HRB, que fueron incluidos de forma aleatoria a simple ciego, estableciéndose tres grupos comparativos: Grupo I, recibieron tres dosis de salbutamol nebulizado; Grupo II, fueron tratados con tres nebulizaciones de bromuro de ipatropium y el Grupo HE, fueron nebulizados en tres ocasiones con la combinación de ambos medicamentos. Todos los pacientes fueron evaluados según parámetros clínicos de la escala de Wood Downes, al inicio, durante y al final de cada tratamiento.

RESULTADOS. Se encontró una respuesta clínica efectiva sin ninguna diferencia estadística ($p > 0.05$) en relación a los tres esquemas terapéuticos utilizados.

CONCLUSIÓN. No hay diferencia de las respuesta clínica de pacientes con hiperreactividad bronquial a cualquiera de los tres tipos de tratamiento.

PALABRAS CLAVES: Hiperreactividad bronquial, bromuro de ipatropium, Escala de Wood Downes.

SUMMARY. OBJECTIVE. To determine comparatively the effect of salbutamol, ipratropium bromide and the

combination of both drugs in children with bronchial hyperactivity (BHR).

MATERIAL AND METHODS. Experimental study realized with 585 children between 2 and 72 months of age with BHR in crisis mild to moderate. The patients were included in an aleatory simple blind study and three comparative groups were established: Group I, received three dosis of nebulized salbutamol; Group II, treated with three dosis of nebulized ipratropium bromide and the Group III, were nebulized three times with a combination of both drugs. All of the patients were evaluated with the Wood Downes score, before, during and after of each treatment.

RESULTS. An effective clinical response was found with no statistically difference ($p > 0.005$) between the three therapeutical approaches used.

CONCLUSIÓN. There is no difference in clinical response of patients with BHR to any of the three types of treatment.

KEY WORDS: Bronchial hiperreactivity, ipratropium bromide, Wood Downes Score.

INTRODUCCIÓN.

La administración frecuente de agonistas B2 nebulizados a través del tiempo ha mostrado ser efectivo

* Residente III año Postgrado de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. ** Departamento de Pediatría. Instituto Hondureño de Seguridad Social

en crisis de hiperreactividad bronquial; sin embargo manejo y requieren tratamiento prolongado y hospitalización (1). Por lo anterior se han investigado otras alternativas para el manejo de estas crisis. El bromuro de ipatropium (es un derivado isopropil cuaternario de la atropina), el cual tiene propiedades broncodilatadoras cuando se administra en forma inhalada directamente a la vía respiratoria (2). Siendo así, el único anticolinérgico/antimuscarínico seguro y extensamente estudiado, que además en combinación con un agonista B2 es mas efectivo en las crisis del niño con hiperreactividad bronquial (3).

Investigaciones clínicas recientes han aumentado la confianza en los broncodilatadores anticolinérgicos como alternativa de tratamiento en asma bronquial y otras enfermedades de la vía aérea en la infancia³. El bromuro de ipatropium nebulizado ha sido utilizado como tratamiento adyuvante en la terapia de hiperreactividad bronquial en Europa y Canadá por casi una década¹. En Honduras ya fue realizado un estudio utilizando salbutamol y la combinación de este con bromuro de ipatropium en pacientes con crisis severa de síndrome obstructivo bronquial (4). El propósito de este estudio es describir la respuesta clínica comparativa de niños con crisis leve a moderada de hiperreactividad bronquial secundaria a bronquiolitis o asma bronquial que recibieron tratamiento nebulizado con salbutamol, bromuro de ipatropium y la combinación de ambos.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental, en el período comprendido del 1ro. de Septiembre de 1998 al 30 de Septiembre del 2000. Fueron seleccionados 585 niños mayores de 2 meses de edad, que acudieron a la sala de Emergencia del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) con crisis leves a moderadas de hiperreactividad bronquial, secundario a bronquiolitis o asma bronquial, con valores en la escala de Wood Downes (5) menores de cinco puntos.

Al llegar a la emergencia, se realizó a cada paciente una evaluación inicial y llenado de una ficha donde se incluían datos generales, diagnóstico, puntaje inicial de la escala de Wood Downes y el tratamien-

muchos niños no responden adecuadamente a este to nebulizado correspondiente a cada sujeto, este último era desconocido por el paciente. Se realizó una asignación aleatoria de los sujetos subdividiéndolos en Grupos I, II y III según el tratamiento administrado para cada paciente, siendo salbutamol, bromuro de ipatropium, y combinación de ambos, respectivamente. Todos los pacientes recibieron tres dosis estándar del medicamento nebulizado (las tres formas de tratamiento fueron proporcionadas por la compañía farmacéutica MC) Grupo I: salbutamol 0.15 mg / kg Grupo II: bromuro de ipatropium 250 mcg: Grupo IUsalbutamol 0.15 mg/kg + 250 mcg de bromuro de ipatropium.

Cada nebulización fue administrada con un micro-nebulizador (diluido en 3 ml. de suero fisiológico) con un flujo de oxígeno de 6 l/mmuto, a través de mascarilla facial.

Al finalizar las 3 nebulizaciones a cada paciente, se le reevaluó a la primera, segunda y tercera hora, con lo que se llenaba la ficha anotando la valoración según la escala de Wood Downes y los efectos colaterales que manifestaron los niños al finalizar el tratamiento que recibieron. Se consideró como criterio de mejoría el descenso de la puntuación en la Escala de Wood-Downes hasta un valor <1 punto. Todos los pacientes que no cumplieron este criterio al finalizar las tres horas de tratamiento con cualquiera de los esquemas utilizados, se catalogaban como falla de tratamiento y fueron hospitalizados para brindarle el manejo establecido por la institución. Los resultados se han expresado para cada grupo ya descrito, como media, desviación estándar, obtenidos a partir de la base de datos diseñada y procesada en Epilnfo v.6.04b (Center for Disease Control, USA), para cada una de las variables (características generales y aspectos clínicos). La comparación de la respuesta clínica a cada uno de los tratamientos, se ha realizado mediante el análisis de varianza ANOVA (Analysis of Vanance) realizado en la hoja electrónica Excel (Microsoft Office 2000).

RESULTADOS.

Durante los 25 meses de duración de la investigación, se ingresaron al estudio 585 pacientes, 194 fueron asignados al Grupo I (salbutamol), 196 casos

al Grupo II (bromuro de ipatropium) y 195 al Grupo III (combinación). Del total de pacientes, 327 niños⁹ fueron del sexo masculino y el restante 44.1% correspondieron al sexo femenino con una relación de 1.2:1. El rango de edad fue de 2-72 meses, con un promedio de 19.7 meses (+/-14.88 meses). En relación al diagnóstico se encontraron 273 casos de bronquiolitis correspondiendo a un 40.5% y el restante al 59.5% fueron pacientes asmáticos, de los cuales el asma bronquial moderada representó el 35.4%. La valoración al ingreso de la escala de Wood Downes en promedio fue de 3.116 (+/-0.65 puntos), descendiendo progresivamente después de la administración de cada tratamiento nebulizado, siendo de 0.97 (+/-1.007, 0.165 +/- .59 y 0.109 +/- 0.54) para la primera, segunda y tercera hora respectivamente al *realizar* la reevaluación de los pacientes. En relación a las características demográficas generales, se encontró que el rango de edad más frecuente en los tres grupos de tratamiento fue de 13-24 meses (Cuadro 1).

El efecto colateral más frecuente en los pacientes nebulizados con bromuro de ipatropium fue el rubor facial en un 51.5% de los casos y se encontró falla

terapéutica en nueve pacientes que recibieron igual tratamiento (Cuadro 2).

En la evaluación inicial se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (p<0.001), sin encontrarse esta diferencia en la evaluación final (p<0.05) (Cuadro 3).

CUADRO 1

DISTRIBUCIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS GENERALES Y GRUPOS EN ESTUDIO

Tratamiento	Salbutamol N=194	Bromuro de Ipatropium n=196	de Combinación n=195
Características			
Edad promedio (meses)	20.289 (+/-16.643)	16.015 (+/-13.029)	22.990 (+/-14.985)
Rangos de Edad			
2 - 6 meses	25%	25%	13.8%
7 - 12 meses	16.5%	28%	18%
13 - 24 meses	31.5%	28.5%	34.4%
>25 meses	27%	18.5%	33.8%
Sexo			
Femenino	54.1%	50.5%	63.1%
Masculino	45.5%	49.5%	36.9%

CUADRO 2

DISTRIBUCIÓN DE ASPECTOS CLÍNICOS SEGÚN TRATAMIENTO APLICADO

GRUPO	SALBUTAMOL n=194	BROMURO DE IPATROPIUM n=196	COMBINACIÓN n=195
ASPECTOS CLÍNICOS			
Diagnóstico			
Bronquiolitis	41.8%	51.5%	28.2%
Asma bronquial leve	26.8%	22%	19%
Asma bronquial moderada	30.4%	24.5%	51.3%
Asma bronquial severa	1%	2%	1.5%
Evaluación Inicial			
SWD (media)*	3.026 +/- 0.67	3.046 +/- 0.61	3.27 +/- 0.7
FC / minuto (media)	135 +/- 6	137 +/- 17	131 +/- 18
FR/minuto (media)	52 +/- 5	52 +/- 5	51 +/- 5
Evaluación Final			
SWD (media)*	0.108 +/- 0.533	0.143 +/- 0.63	0.08 +/- 0.5
FC (media)	144 +/- 19	144 +/- 16	138 +/- 18
FR (media)	39 +/- 6	40 +/- 6	38 +/- 5
Efectos colaterales			
Rubor facial	0%	51.5%	15.4%
Taquicardia	22.7%	1.5%	10.2%
Falla de tratamiento	3%	4.6%	2.5%

* Escala de Wood Downes

CUADRO 3

RELACIÓN SEGÚN AÑO VA PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO VRS. ESCALA DE WOOD DOWNES. EVALUACIÓN INICIAL Y FINAL.

INICIAL	N	x SWD	PRUEBA F	VALOR P
Salbutamol	194	3.03	8.948	0.0001
Bromuro de Iatropium	196	3.05		
Combinación	195	3.3		
FINAL				
Salbutamol	194	0.1	0.49	0.49
Bromuro Ipatropium	196	0.14		
Combinación	195	0.08		

Según la evaluación del score Wood Downes a cada hora durante el tratamiento, no se encontró diferencias estadísticamente significativas respecto a la relación tiempo de resolución y grupo de tratamiento ($p < 0.05$) (Gráfico 1).

Según la evaluación del score Wood Downes a cada hora durante el tratamiento, no se encontró diferencias estadísticamente significativas respecto a la relación tiempo de resolución y grupo de tratamiento ($p < 0.05$) (Gráfico 1).

0

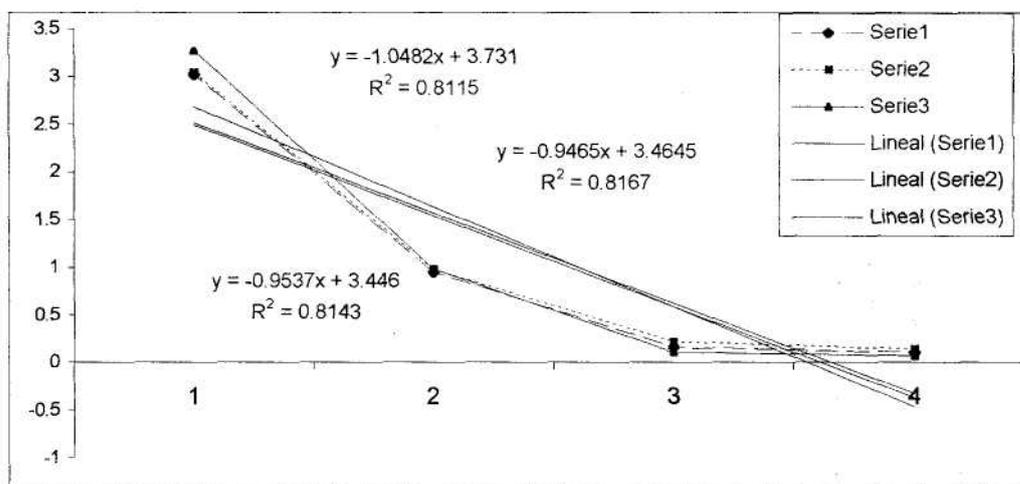


GRÁFICO 1

EVOLUCIÓN SEGÚN CADA HORA DE LA ESCALA DE WOOD-DOWNES EN LOS TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO

DISCUSIÓN.

En investigaciones recientes realizadas en nuestro medio (4), se reportaron resultados en relación a la distribución por sexo, similares a las encontrados en este estudio, siendo más frecuente el sexo masculi-

no en una proporción de 1.2:1 sin encontrar diferencia estadísticamente significativa. Con respecto a la edad de los pacientes, en esta investigación se encontró un rango de 2-72 meses que difiere de otras publicaciones (2,4) en las cuales el rango se extiende hasta los 15 años de edad. Este hallazgo está relacionado al tipo de institución de seguridad

social donde realizamos este estudio ya que el límite de atención para la edad pediátrica es de cinco años. En relación al diagnóstico que desencadenó la crisis de hiperreactividad bronquial, en los pacientes de este estudio se encontró que el mayor porcentaje corresponde a los pacientes asmáticos en general, siendo el asma bronquial moderada la más frecuente. Esta relación no se ha establecido en otras publicaciones (2-4) ya que generalmente los pacientes son preescolares y mayores en quienes el diagnóstico de bronquiolitis no se realiza. Este estudio muestra que el uso de otras alternativas broncodiladoras como el bromuro de ipatropium en forma aislada y en combinación con un agonista beta-2 es igualmente efectivo a la terapia convencional con salbutamol inhalado, sin presentar diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$), en pacientes con crisis leves a moderadas de hiperreactividad bronquial. Al contrario de otros estudios en los cuales se han encontrado que la utilización de un antimuscarínico-anticolmérico en combinación al salbutamol es más efectiva en aquellos pacientes que presentan crisis severas de bronquiolitis o asma bronquial (4,6-8). Karpel y cols.(9) no demostraron una ventaja significativa al tratar pacientes con exacerbaciones agudas de asma bronquial, utilizando la combinación de bromuro de ipatropium inhalado y un beta-2 agonista, comparado con el uso de este último en forma aislada. Igualmente estos hallazgos han sido publicados en otras investigaciones (10,11). Esto probablemente debido a que la mayor parte de los reportes se centran en una condición clínica severa, en cambio este estudio se limitó a una condición clínica leve a moderada en todos los casos. Una reacción antimuscarínica frecuente que se presenta en niños con intoxicación por agentes atropínicos, es el rubor facial (12), en este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes nebulizados con bromuro de ipatropium, presentaron este efecto colateral sin ninguna otra complicación. En conclusión, este estudio no demostró una diferencia significativa en relación a los tres tipos de tratamiento utilizados en los pacientes menores de 6 años, con hiperreactividad bronquial, significando esto que cada uno de ellos es efectivo en el manejo de las crisis leves a moderada de bronquiolitis y asma bronquial.

AGRADECIMIENTO.

Al Dr. Jeremías Soto de la Unidad de Investigación Científica de la Facultad de Ciencias Médicas por su valiosa asesoría estadística.

BIBLIOGRAFÍA.

- Schuh, S. et al. Efficacy of frequent nebulized ipatropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *The Journal of Pediatrics*. 1995, Apr.;126(4):639-645.
- Davis, A. et al. Determination of dose-response relationship for nebulized ipatropium in asthmatic children. *The Journal of Pediatrics*. 1994; Dec.;105(6):1022-1005.
- Silverman M. Rol de la Terapia anticolinérgica antimuscarínica en niños. *Lung*. 1990 Suppl:304-309.
- Cleaves, F. et al. Terapia de emergencia en pacientes con Síndrome Obstructivo Bronquial; comparación del uso de nebulizaciones de salbutamol con y sin bromuro de ipatropium. *Honduras Pediátrica*. 2000; Mar.;21(1):8-14.
- Martínez Carrasco C, Ruza Tarrío F.; Bronquiolitis. *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Ruza F.: 2ª edición, Cap. 43:458-463.
- Connors, K. Asma/Bronquiolitis. "Medicina de Urgencias Pediátricas". Strange G.R. 1ª edición. 1998; Cap.23 y 24:180-192.
- Miuphy, Shirley J. and Kelly, William. Advances in the management of acute asthma in children. *Pediatrics in review* 1996, July; 17(7):227-234.
- Lañes S.F., et al. The effect adding ipatropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998; Aug.14(2):365-72.
- Karpel JP, et al. A comparison of Ipratropium and Albuterol vrs. Albuterol alone for the treatment of acute asthma. *Chest* 1996 Sept.;110(3):611-616.
- Ducharme FM, Davis GM. Randomized controlled trial of Ipratropium Bromide and frequent low doses of Salbutamol in the management of mild and moderate acute pediatric asthma. *J. Pediatr*. 1998; Oct.:133(4):479-485.
- McFadden ER Jr, et al. The influence of parasympatholytics on the resolution of acute attacks of asthma. *Am J Med* 1997 Jan 102(1):7-13.
- Hofert, S. Poisonings. *The Harriet Lañe Handbook*. 15th edition 2000; Cap.2:p.25.