

Rev. Chil. Pediatr. 63 (4): 202-205, 1992

Broncodilatadores en aerosol en la prevención del asma inducida por ejercicio

Carlos Aranda P.¹; Ana María Merello M.²; Alan Power G.²;
Marcia Reus M.²; Pedro Astudillo O.³

Prevention of exercise induced asthma by bronchodilator drug aerosol

Four pressurized spray bronchodilator drug preparations and placebo were compared in their ability to inhibit exercise induced asthma in 16 asthmatic children (4 to 12 years old), by measures of the maximum expiratory flow index fall after free running exercise test. Average flow index fall was 1.96 for fenoterol; 15.31 for ipratropium bromide; 5.21 for salbutamol and -0.47 for the mixture of fenoterol and ipratropium bromide. Thus all four drug preparations were able to inhibit exercise-induced asthma but not placebo (beclomethasone, mean index fall 24.72). The efficacy of ipratropium bromide as a single drug was significantly lower than that of the other preparations.

(Key words: Asthma, exercise induced, aerosol therapy, prevention albuterol, fenoterol, ipratropium.)

1. Unidad de Broncopulmonar, Servicio de Pediatría, Hospital Félix Bulnes.
2. Kinesiólogo. Servicio de Kinesiología, Hospital Félix Bulnes.
3. Instituto de Enfermedades Respiratorias Infantiles.

Los fármacos en aerosol envasados a presión (aerosoles) constituyen actualmente los medicamentos de elección en el tratamiento del asma¹. En nuestro país se han introducido nuevas combinaciones de medicamentos respecto de los

cuales se hace necesario disponer de evidencias clínicas y de laboratorio que avalen su prescripción, por cuanto la indicación de un tratamiento requiere ponderar tanto la eficacia clínica como los costos de las drogas.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la capacidad para inhibir el asma inducida por ejercicio (AIE), de los siguientes broncodilatadores en aerosol y envase presurizado: fenoterol (F), salbutamol (S), bromuro de ipratropio (BI) y la combinación de bromuro de ipratropio más fenoterol (F+BI).

Material y Método

Este estudio se realizó en 16 escolares (3 de sexo femenino), de 4 a 12 años de edad (promedio 8,4 años), promedio de talla 131 cm (márgenes 109 y 145 cm), controlados en nuestro servicio de enfermedades respiratorias, que tenían antecedentes clínicos de AIE documentada mediante prueba de ejercicio, consistente en carrera libre de 6 minutos de duración y medición de flujo espiratorio máximo (PEF), con flujómetro de Wright², antes del ejercicio y en los 3, 5, 10, 20 y 30 minutos posteriores al término de la carrera. En todos los niños se registraron índices de caída (IC)³ del PEF mayores que 12%⁴. Los índices de caída fueron calculados como el porcentaje de disminución del PEF producido por el ejercicio, con respecto al valor basal.

Tres días antes del estudio se suspendió el uso de los medicamentos broncodilatadores. A cada niño se realizaron pruebas de ejercicio iguales a la descrita, en días consecutivos y en similares condiciones ambientales, usando un método de doble ciego. Veinte minutos antes del inicio de las pruebas, cada niño recibió, con una secuencia aleatoria, mediante espaciador o aerocámara⁵, dos descargas de uno de los siguientes medicamentos, en sus dosis habituales: fenoterol 200 µg por descarga; salbutamol 100 µg por descarga; bromuro de ipratropio 200 µg por descarga; fenoterol más bromuro de ipratropio 50 y 200 µg por descarga, respectivamente, y dipropionato de beclometasona 50 µg por descarga, en calidad de placebo (P)⁶. Los resultados se analizaron según el grado de protección del AIE que indujo cada droga, usando como parámetro el IC. El estudio estadístico se realizó sometiendo el IC obtenido con cada medicamento, a un análisis de varianza. Se aplicó la dócima de Student Neumann Keuls (SNK)⁷ para valorar las diferencias entre las diversas drogas. Se usó una probabilidad de 0,05% como límite de diferenciación para el análisis de varianza y de 0,01% para la comparación entre los medicamentos.

Resultados

Los flujos espiratorios iniciales de todos los pacientes, como porcentaje del valor teórico, en los diferentes días del estudio se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

PEF* iniciales de los pacientes estudiados
(como porcentaje del valor teórico para cada prueba)

Paciente	P	F	F+BI	S	BI
1	88	71	75	71	84
2	87	83	94	83	83
3	72	77	77	77	77
4	86	94	91	102	94
5	110	105	100	90	80
6	92	92	86	95	80
7	82	91	91	91	97
8	90	90	92	88	90
9	104	110	104	113	113
10	89	95	117	83	95
11	104	101	92	95	95
12	95	103	106	97	86
13	117	116	119	112	112
14	109	98	98	105	105
15	91	95	95	91	87
16	93	93	99	82	96
Promedio	94	95	96	92	92
DE	11	11	11	12	11
CV	11,70	11,57	11,45	13,04	11,95

*: en l/min. DE: desviación estándar. CV: coeficiente de variación (11).

Los promedios de IC (tabla 2) para cada droga fueron para fenoterol $1,96 \pm 3,77$; bromuro de ipratropio $15,31 \pm 5,62$; salbutamol $5,21 \pm 8,81$; fenoterol con bromuro de ipratropio $-0,47 \pm 12,99$, y beclometasona (placebo) $24,72 \pm 13,18$. El análisis de varianza mostró una probabilidad de $5,64 \times 10^{-10}$, lo cual expresa diferencias significativas entre un par de medicamentos por lo menos ($p < 0,05$).

La prueba de SNK (tabla 3) permitió establecer que todos los broncodilatadores usados bloquearon en forma significativa la aparición del AIE respecto del placebo ($p < 0,01$). Fenoterol con bromuro de ipratropio, salbutamol y fenoterol solos, proporcionaron resultados similares y sus mínimas diferencias se deben probablemente al azar ($p > 0,01$). El bromuro de ipratropio aisladamente, si bien dio resultados superiores que el placebo, fue significativamente menos eficaz que los demás preparados de broncodilatadores ($p < 0,01$).

Comentario

Nuestros resultados permiten afirmar que las cuatro drogas usadas previenen significativamente el AIE respecto del placebo. Al comparar las drogas entre sí, fenoterol solo o combinado con ipratropio, así como salbutamol, son equivalentes en su capacidad para inhibir este fenómeno, siendo mucho menos efectivo el ipratropio como único medicamento. Otros trabajos han mostrado similares resultados con anticolinérgicos, lo que se explica porque el bromuro de ipratropio alcanza su máxima acción más tarde que en el período de observación definido para este trabajo y porque es un broncodilatador menos potente que los agentes adrenérgicos⁹.

Tabla 2

Promedios de índice de caída para cada droga

	\bar{x}	DE
Placebo	24,72	13,18
Bromuro de ipratropio	15,31	5,62
Salbutamol	5,21	8,81
Fenoterol	1,96	3,77
Fenoterol + bromuro de ipratropio	-0,47	12,99

Nos llama la atención la buena protección que otorgó la combinación de fenoterol e ipratropio contra el asma inducido por ejercicio, por cuanto la dosis de fenoterol de esta combinación es sólo de $50 \mu\text{g}$ y, como recién comentamos, el anticolinérgico no sería un buen inhibidor. La favorable respuesta obtenida podría deberse a la acción simultánea del efecto anti-vagal y el inhibidor de los mediadores biológicos del proceso asmático, los que se potenciarían en sus efectos¹⁰.

Resumen

Se comparó el efecto de cuatro medicamentos broncodilatadores en aerosol a presión, en cuanto a su capacidad para inhibir el asma inducida por ejercicio (AIE) en 16 niños asmáticos de 4 a 12 años de edad, mediante cálculo del índice de caída del flujo espiratorio máximo después de prueba de ejercicio con carrera libre. Las cuatro drogas y sus respectivos promedios de índice de caída fueron fenoterol 1,96; bromuro de ipratropio 15,31; salbutamol 5,21 y la combinación de fenoterol más bromuro de ipratropio -0,47. Todas ellas fueron capaces de inhibir el asma inducida por ejercicio con respecto del placebo (beclometasona) cuyo índice promedio de caída de flujo fue 24,72. La eficacia del bromuro de ipratropio fue significativamente menor que la de las otras drogas estudiadas.

(Palabras claves: Asma, inducida por ejercicio, prevención, broncodilatadores, beta mímicos, anticolinérgicos, beclometasona.)

Tabla 3

Comparación entre las drogas estudiadas

Beclometasona v. ipratropio	s
Beclometasona v. salbutamol	s
Beclometasona v. fenoterol	s
Beclometasona v. fenoterol/ipratropio	s
Ipratropio v. salbutamol	s
Ipratropio v. fenoterol	s
Ipratropio v. fenoterol/ipratropio	s
Salbutamol v. fenoterol	ns
Salbutamol v. fenoterol/ipratropio	ns
Fenoterol v. fenoterol/ipratropio	ns

s: significativo; ns: no significativo; SNK $p: 0,01$

Referencias

1. *Godfrey S, König P*: Suppression of exercise-induced asthma by salbutamol, theophylline, atropine, cromolyn and placebo in a group of asthmatic children. *Pediatrics* 1975; 56 (suppl): 930-934.
2. *Wright B, McKerrow C*: Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity, with a description of a new portable instrument for measuring it. *Br Med J* 1959; 2: 1041-1046.
3. *Jiménez J, Casar C, Díaz A, Cerutti E*: Broncoconstricción inducida por ejercicio en niños asmáticos y normales. *Pediatría (Santiago)* 1981; 24: 3-7.
4. *Taussig LM, Chernick V, Mellins RB*: Standardization lung function testing in children. *J Pediatr* 1980; 97: 668-676.
5. *Aranda C, Power A, Merello AM, Parra A*: Cámara aérea para medicamentos presurizados. *Rev Chil Pediatr* 1986; 57: 152-156.
6. *König P, Jaffe, P, Godfrey S*: Effect of corticosteroids on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 14-18.
7. *Scheffer W*: Bioestadística 2ª Ed. Fondo Educativo Interamericano S.A. México, 1981.
8. *Ruffin RE, Fitzgerald JD, Rebeck AS*: A comparison of the bronchodilator activity of SCH 1000 and salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 136-141.
9. *Gross N*: Ipratropium Bromide. *N Engl J Med* 1988; 319: 486-494.
10. *Boushey HA*: Pruebas de provocación bronquial. Enfermedades Respiratorias, rol del laboratorio. I.M.C. Ediciones Científicas, Santiago, Chile, 1986; 5: 65-76.
11. *Silverman M, Anderson S*: Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1972; 47: 882-889.