Broncodilatadores en Síndrome Bronquial Obstructivo del lactante

Mario Calvo G.¹; Francisco Marín H.²; Carmen Vera M.³; Karin Grob B.⁴;
Carmen Albornoz V.⁴; Marion Herrmann H.⁵; Mario Calvo A.⁶

Bronchodilator agents in infants with acute obstructive bronchial syndrome

Clinical responses to four different treatment regimens given by nebulization to 100 children under age 24 months with acute obstructive bronchial syndrome which required hospitalization, were evaluated through a double blind prospective study. Twenty five patients were assigned to each of four groups: group I subjects were given ipratropium (I), group II children received saline solution (0.9% NaCl), group III patients received a combination of fenoterol and ipratropium (FI) and group IV children were given salbutamol (S). Tal scores were similar at admission in all four groups (day 0). At day 1 FI patients showed significantly better Tal scores ($p < 0.05$) than all the other groups and from day 2 onwards (mean Tal scores on day 1: 4.6 (I), 4.5 (NaCl), 3.8 (FI), 4.6 (S), day 2: 3.8 (I), 4.1 (NaCl), 2.1 (FI), 3.9 (S), day 3: 3.0 (I), 3.4 (NaCl), 1.6 (FI), 3.2 (S) respectively ($p < 0.01$). Average days in hospital were I: 4.64 ± 1.29 ; NaCl: 5.44 ± 1.61 ; FI: 3.08 ± 1.28 ; S: 5.28 ± 1.69 ; $p < 0.001$ in favor of FI. Requirements for additional bronchodilator therapy were higher for NaCl treated patients ($p < 0.05$) from day 2, and lower for FI assigned infants from day 1 ($p < 0.01$). No undesirable secondary effects were observed. In children under two years of age with bronchial obstructive syndrome, the best therapeutic effect was shown by combined fenoterol-ipratropium.

[Key words: infant, acute obstructive bronchial syndrome, fenoterol-ipratropium, salbutamol, ipratropium.]

El uso de broncodilatadores en los lactantes que sufren una crisis bronquial obstructiva y la elección del medicamento más apropiado continúan siendo materia de controversia, particularmente en los niños de menor edad.

La mezcla fenoterol-ipratropio suministrada por nebulización ha producido, en lactantes con síndrome bronquial obstructivo (SBO), tiene efectos favorables en comparación con la solución de NaCl 0,9%¹. En otras experiencias se ha empleado salbutamol, ipratropio o mezclas de un beta 2 adrenérgico con un anticolinérgico²⁻⁶.

El estudio cuyos resultados se describen se realizó con el propósito de comparar el efecto

broncodilatador de salbutamol, ipratropio y fenoterol-ipratropio nebulizados en lactantes con síndrome bronquial obstructivo, utilizando como controles a pacientes que recibieron sólo nebulizaciones de NaCl 0,9%.

Material y Método

Entre los meses de octubre de 1993 a febrero de 1994 se reclutaron para el estudio todos los lactantes admitidos por síndrome bronquial obstructivo agudo a la unidad de lactantes del Servicio de Pediatría del Hospital Regional de Valdivia, hasta completar un total de 100 niños. De acuerdo a su orden de ingreso se asignaron 25 niños a cada uno de los cuatro grupos a los cuales se administró, con un sistema de doble ciego, nebulizaciones de los medicamentos que se indican en cada caso, cada 6 horas, mediante nebulizador Hudson, con flujo de oxígeno de 6 litros por minuto. A la dosis indicada de cada medicamento se agregó solución de NaCl 0,9% para completar un volumen total de 4 ml a nebulizar. Los pacientes asignados al grupo I (I) recibieron bromuro de ipratropio (0,25 mg/ml) dosis 0,1 ml • kg • dosis máximo 1 ml por dosis. Los del grupo II (NaCl) fueron tratados con NaCl 0,9% 0,1 • ml • kg • dosis, máximo 1 ml por dosis. A los lactantes del grupo III

1. Instituto de Pediatría
2. Bioestadístico Instituto de Salud Pública
3. Becado, Instituto de Pediatría, Universidad Austral
4. Servicio Salud Valdivia
5. Enfermera Universitaria, Servicio Salud Valdivia
6. Ayudante alumno, Instituto de Pediatría, Universidad Austral.

(FI) les fue suministrado bromhidrato de fenoterol (0,5 mg/ml) y bromuro de ipratropio (0,25 mg/ml) 0,1 ml • kg • dosis, máximo 1 ml por dosis. Los niños del grupo IV (S) recibieron salbutamol (5 mg/ml) 0,5 ml por dosis.

En todos ellos se registró, al ingreso y en los días siguientes, el puntaje de Tal⁷ modificado en Chile (tabla 1), antibióticos, otros broncodilatadores o corticoides agregados al tratamiento basal y las reacciones adversas a los medicamentos (taquicardia, temblor, enrojecimiento facial, vómitos, sequedad de mucosas y excitación sicomotora).

La evolución clínica se calificó como desfavorable si, transcurridas 24 horas con el tratamiento experimental, se mantuviera o aumentara en los pacientes la calificación Tal del ingreso, agregándose a la terapia dos inhalaciones de salbutamol en aerosol por aerocámara (100 µg por inhalación) cada 6 horas y, según la severidad de los síntomas, hidrocortisona 5 mg • kg • dosis im. sólo mientras persistiese su gravedad. El alta se dio con un puntaje de Tal de 2 o menos.

El estudio estadístico se efectuó mediante las dójimas (t de Student, Mann Withney, ANOVA y Kruskal Wallis según la cantidad de grupos a comparar y el cumplimiento de supuestos estadísticos. Los cálculos estadísticos se hicieron mediante el programa EPI INFO versión 5.

Resultados

La edad de los 25 pacientes de cada grupo (I: 7,52 ± 5,76; NaCl: 6,84 ± 4,34; FI: 6,96 ± 4,22; S: 7,52 ± 4,47) se distribuyó uniformemente, predominando en todos ellos los lactantes menores de un año. Los pacientes eran de sexo masculino en I: 14/25 casos, NaCl: 11/25, FI: 16/25 y S: 15/25.

El puntaje de Tal al ingreso fue semejante en todos los grupos, produciéndose una disminución estadísticamente significativa en favor del grupo que recibe fenoterol-ipratropio desde el

día 1 de tratamiento, la que se acentuó a contar del día 2 (figura 1). En tabla 2 se detallan las diferencias estadísticas obtenidas, no especificándose las de los días siguientes de tratamiento por ser muy pequeño el número de pacientes que por grupos se mantenía en el estudio.

El día 2 de tratamiento fueron dados de alta dos pacientes, ambos del grupo FI y al día 4 de tratamiento se había dado de alta a 4 (16%) pacientes tratados con I, 3 (12%) con NaCl, 19 (76%) pacientes con FI y 5 (20%) de pacientes con S. Encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) al comparar los días de estada de los niños tratados con FI ante los que recibieron I, NaCl y S; no así al comparar entre sí al resto de los grupos (I vs NaCl $p = 0,055$, I vs S $p = 0,136$ y S vs NaCl $p = 0,733$).

Sólo a un paciente (4%) tratado con FI fue necesario agregar salbutamol por inhalador el día 2 de tratamiento, mientras que, en ese momento del estudio, 3 (12%) pacientes con I, 10 (40%) con NaCl y 6 (24%) con S recibían otro broncodilatador. El grupo que recibió FI fue el que en menos pacientes requirió usar otro broncodilatador desde el día 1 de tratamiento ($p < 0,01$). Por el contrario, los niños que recibieron sólo NaCl fueron los que más tratamiento adicional demandaron ($p < 0,05$) desde el día 2 de tratamiento (figura 3). El uso de corticoides parenterales fue necesario en 3 pacientes (12%) que recibían I, 4 (16%) que recibían NaCl, 3 (12%) con FI y 5 (20%) con S. Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 1

Puntaje de Tal modificado

Puntaje	Frecuenc. resp.		Retracción partes blandas	Sibilancias	Cianosis
	< 6 m	> 6 m			
0	< 40	< 30	No	No	No
1	41-55	31-45	+	Espiración	Peribucal al llorar
2	56-70	46-60	++	Insp y esp	Peribucal en reposo
3	> 70	> 60	+++	Audible a distancia	Generalizada

Esp: espiratorias Insp: inspiratorias

0 - 4 puntos = obstrucción bronquial leve

5 - 8 puntos = obstrucción bronquial moderada

9 - 12 puntos = obstrucción bronquial grave

TAL

* $p < 0,05$ (GRUPO 3)
√ $p < 0,01$ (GRUPO 3)

Figura 1: Promedios del puntaje de Tal en los primeros cuatro días de tratamiento en lactantes con síndrome bronquial obstructivo tratados con ipratropio (I), NaCl, fenoterol ipratropio (FI) y salbutamol (S).

Tabla 2

Diferencias estadísticas (p) en puntaje de Tal en los tres primeros días de tratamiento con ipratropio (grupo 1), NaCl (grupo 2), fenoterol ipratropio (grupo 3) y salbutamol (grupo 4)

Grupos	p		
	Día 1 (p)	Día 2 (p)	Día 3 (p)
1 vs 2	0,711	0,322	0,393
1 vs 3	0,018*	0,000*	0,000*
1 vs 4	0,825	0,817	0,777
2 vs 3	0,029*	0,000*	0,000*
2 vs 4	0,927	0,423	0,537
3 vs 4	0,014*	0,000*	0,000*

* Estadísticamente significativo

En ninguno de los grupos se detectaron efectos secundarios indeseables, ya fuera por la nebulización o el medicamento utilizado. Al contrario, la frecuencia cardíaca elevada al ingreso del paciente disminuye en la medida que cedía el cuadro bronquial obstructivo independiente de él o los medicamentos utilizados.

Comentario

Aún no se han desarrollado criterios comunes para el tratamiento con broncodilatadores de lactantes con crisis bronquial obstructiva, pese a más de 15 años de experiencia⁸. Hay, sin embargo, consenso en que, si bien es cierto no to-

$p < 0,001$ (GRUPO 3)

Figura 2: Duración de la hospitalización en lactantes con síndrome bronquial obstructivo tratados con ipratropio (G1), NaCl (G2), fenoterol ipratropio (G3) y salbutamol (G4).

Figura 3: Proporciones de lactantes con síndrome bronquial obstructivo manejados con ipratropio (I), NaCl, fenoterol ipratropio (FI) y salbutamol (S), que requirieron otro broncodilatador.

dos los lactantes responderán a los broncodilatadores, un número importante de ellos se beneficiará con su empleo, por lo que deben ser usados, máxime si una proporción significativa de los afectados sufre asma bronquial.

Previamente se había demostrado¹ que los lactantes tratados con FI evolucionan más favorablemente que los que reciben NaCl 0,9%. Ahora interesaba conocer si la respuesta era mejor con un beta 2 adrenérgico, un anticolinérgico o la mezcla de ambos. La respuesta según puntaje clínico de Tal, los días de estada o la necesidad de terapia adicional con otro broncodilatador, fue francamente mejor en los niños que recibieron la mezcla FI. La excelente respuesta a los beta 2 adrenérgicos de los niños mayores de dos años no se consigue en los lactantes, siendo aún discordantes los diferentes reportes sobre la materia⁹⁻¹¹. Por otra parte, consi-

derando que el tono bronquial del músculo liso de la vía respiratoria se debe en gran parte a impulsos parasimpáticos colinérgicos^{12, 13}, se ha estimulado el uso de agentes anticolinérgicos individuales o combinados con beta 2 adrenérgicos, sin resultados concluyentes^{5, 14, 15}.

En nuestra experiencia la combinación de fenoterol e ipratropio tiene una indicación preferencial en el tratamiento de lactantes con síndrome bronquial obstructivo. Salbutamol e ipratropio mostraron resultados similares y, aunque éstos fueron mejores que con NaCl, las diferencias no son estadísticamente significativas. Puesto que por motivos éticos el protocolo dispuso que a los pacientes sin evolución favorable al cabo de 24 horas se les tratase con un broncodilatador claramente identificado por el médico tratante, se explica que 64 % de los pacientes manejados con NaCl recibiesen tratamiento con salbutamol en inhalador al día 4 de ingresar.

De estos resultados es posible deducir que un grupo importante de lactantes obstruidos, independiente de la edad, responderá al uso de broncodilatadores, siendo ésta una medida terapéutica fundamental. De los medicamentos disponibles para estos efectos en niños de esta edad, se debería optar en primer lugar por la mezcla de fenoterol e ipratropio en nebulización, quedando como alternativa de segunda línea el uso de ipratropio o salbutamol si no contamos con la presentación farmacéutica indicada.

Resumen

Se evalúa la respuesta clínica a diferentes broncodilatadores en 100 lactantes con síndrome bronquial obstructivo que, por la intensidad de éste requerían hospitalización, mediante un estudio prospectivo doble ciego, en el que se asignaron 25 niños menores de lactantes por grupo. Los niños del grupo I recibieron ipratropio (I), los del grupo II cloruro de sodio 0,9% (NaCl), en el grupo III se empleó fenoterol-ipratropio (FI) y en el grupo IV salbutamol (S), en todos los casos por nebulización. La calificación de Tal era similar al ingreso en los 4 grupos (día 0). Al día 1 de tratamiento era significativamente menor ($p < 0,05$) en FI, como también el día 2 ($p < 0,01$); (promedios día 1: 4,6 (I); 4,5 (NaCl); 3,8 (FI); 4,6 (S); día 2: 3,8 (I); 4,1 (NaCl); 2,1 (FI); 3,9 (S); día 3: 3,0 (I); 3,4

(NaCl); 1,6 (FI); 3,2 (S). El promedio de días estada fue I: $4,64 \pm 1,29$; NaCl: $5,44 \pm 1,61$; FI: $3,08 \pm 1,28$; S: $5,28 \pm 1,69$; $p < 0,001$ a favor de FI. Los niños tratados con NaCl requirieron con mayor frecuencia terapia adicional con broncodilatadores ($p < 0,05$) en claro contraste con los manejados con FI, que requirieron menos broncodilatadores adicionales que el resto ($p < 0,01$) desde el día 1 del ingreso. No se registraron efectos secundarios indeseables con los diferentes regímenes aplicados.

(Palabras claves: lactante, síndrome bronquial obstructivo, fenoterol-ipratropium, salbutamol, ipratropium.)

Referencias

1. Calvo M, Grob K, Herrmann M, Marín F: Nebulizaciones de fenoterol-ipratropio en lactantes con síndrome bronquial obstructivo. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 193-197.
2. Bentur L, Canny G, Shields M, et al: Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics* 1992; 89: 133-137.
3. Tal A, Levy N, Bearman J: Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990; 86: 350-356.
4. Wang E, Milner R, Allen U, Maj H: Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Chil* 1992; 67: 289-293.
5. Schuh S, Johnson D, Canny G, et al: Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992; 90: 920-923.
6. Ho L, Collis G, Landan L, Le-Sovef P: Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1061-1064.
7. Tal A, Bavitski Ch, Yohai D, et al: Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983; 71: 13-18.
8. Lenney N, Milner A: At what age to bronchodilator drugs work? *Arch Dis Chil* 1978; 53:502-535.
9. Schuh S, Canny G, Reisman J, et al: Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990; 117: 633-637.
10. Klassen T, Rowe P, Sutcliffe T, Ropp L, Mc Dowell I, Li M: Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991; 118: 807-811.
11. Lin Y, Asieh K, Chen W, Wu K: Clinical trial of corticosteroid and β_2 bronchodilator in acute wheezing infants. *Acta paediatr Scand* 1991; 32: 333-340.
12. Gross N: Drug therapy: ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319: 486-494.
13. Widdicombe J: Neurohormonal mechanisms in obstructive airways disease. En Gross N, ed. *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease*. Londres. Franklin Scientific Publications, 1993; 33-44.
14. Prendville A, Green S, Silverman M: Ipratropium bromide and airways function in wheezy infants. *Ach Dis Chil* 1987; 62: 397-420.
15. Henry R, Milner A, Stokes G: Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 925-926.