

Terapia Inhalatoria en Pacientes Pediátricos con Asma Bronquial Uso de Bloqueadores H-2

Lidia Chávez García*
César Diez Sandoval*
Arturo Tovar Madueño*

RESUMEN

Se estudió en forma prospectiva, pacientes pediátricos con diagnóstico de Asma Bronquial en el Hospital I Ramón Castilla - IPSS, Lima - Perú, quienes recibieron tratamiento con Inhalador asociado a Beclometasona + Salbutamol.

La evolución del cuadro clínico, los valores de flujo pico, los efectos colaterales y Standard de vida con la asociación medicamentosa fue superior cuando fue comparada al tratamiento antiastmático llamado de primera línea.

SUMMARY

Pediatric patients with diagnosis of Asthma were studied at Ramón Castilla Hospital I-IPSS, Lima - Perú, since January 1993 until July 1993.

The Children were treated with inhaled beclomethasone Dipropionate 50 mg. + Salbutamol 100 mg. The inhaled therapy caused a significant increase in spirometric variables and there were marked reductions in the number of medical interviews and the patient-cost was less expensive. The inhalatory therapy should be the firstline in the treatment of asthma.

**Médicos Pediatras del Hospital I Mariscal Ramón Castilla, IPSS, Lima-Perú.*

I INTRODUCCION

La introducción de inhaladores en el tratamiento del asma, representa el mayor avance en el manejo de esta común y problemática condición. El interés primario de la organoterapia es inducir una máxima eficacia llevando localmente una óptima cantidad de la droga sin o con muy pocos efectos colaterales. En niños y jóvenes el uso de nebulizadores parece ser la técnica más apropiada; los pre-escolares son capaces de usar dosis graduada con el auxilio de espaciadores (1).

Durante ataques de asma la terapia inhalatoria parece ser efectiva en la mayoría de los casos, usando beta 2-agonistas solas o asociadas con corticoides.

Para el tratamiento preventivo del asma, en función de evitar crisis, algunas drogas inhalantes también pertenecen a una primera línea terapéutica tanto en la hiperactividad bronquial alérgica como en la específica (2) (3) (4).

Los corticoesteroides inhalados han demostrado mejorar el pronóstico del asma a largo tiempo, por reducir la inflamación crónica de las vías aéreas y la hiperactividad bronquial asociada. A dosis usuales, los corticoides inhalados están libres de peligrosos efectos colaterales ya que una vez absorbidos, solamente un 20% es biológicamente evaluable (5) (6). Siendo la acción antiinflamatoria de los corticoesteroides mediante síntesis protéica, vía lipocortin, su efecto pico broncodilatador ocurre de 6 a 10 horas después de su administración. A dosis bajas los inhaladores beta 2-agonistas producen un rápido efecto broncodilatador sin efectos sistémicos adversos (7) (8), además de producir casi 50% de inhibición de la liberación de histamina IgE dependiente de mastocitos dispersos en pulmón y piel (9) (10) (11).

Existe evidencia cada vez mayor del rol de los basófilos y de las "mast-cell" en las características del asma incluyendo la hiperactividad bronquial (12). La más notable actividad mediada por los receptores histamínicos H-2 son efectos inmunomoduladores con aumento de la supresión de linfocitos T (13) y aumento de la permeabilidad epitelial de las vías aéreas en humanos (14) (15) (16).

La conducta actual tiende a iniciarse temprano en el manejo de la enfermedad, como terapia de primera línea, inhaladores con corticoesteroides asociados a beta 2-agonistas. De esta forma se prevee un rápido alivio de los síntomas y se trata de inflamación subyacente.

En el presente estudio se evaluó el uso de inhaladores corticoesteroides asociados con agonistas beta adrenérgicos en el manejo del asma infantil compa-

rándose con los llamados actualmente medicamentos de primera línea anti-asmáticos.

Se evaluó además la eficacia de bloqueadores anti-histamínicos H-2 en el tratamiento del asma infantil.

II MATERIALES Y METODOS

Se estudió 48 pacientes entre los 3 y 14 años de edad que concurrieron al servicio de Pediatría del Hospital I Ramón Castilla - IPSS, Lima - Perú, durante el período comprendido entre Enero de 1993 a Julio de 1993. Los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente y se confeccionó un protocolo único para la obtención de datos y acompañamiento de cada paciente.

En todos los pacientes se realizó RX de tórax, hemograma, examen completo de orina, para descartar alguna enfermedad subyacente. A un grupo aleatorio se le indicó cortisol sérico.

El medidor de flujo pico (Peak Flow) fue utilizado para el monitoreo de la terapéutica del asma.

Los pacientes recibieron terapia inhalatoria con la asociación de dipropionato de beclometasoma 50 mg + salbutamol 100 mg. (por cada dosis), indicándose inicialmente 2 dosis cada 6 a 8 horas la cual fue reducida a 2 dosis cada 12 horas al final de tratamiento. Un grupo de niños recibió además cimetidina en tabletas orales a 10 mg. por kg. de peso/día en dosis única, después del almuerzo.

También se realizó educación postural más ventilatoria a los pacientes del grupo de estudio, en nuestro servicio de Medicina Física y Rehabilitación.

Para el análisis estadístico se ha usado la prueba del Chi-cuadrado y la de Kruskal-Wallis.

III RESULTADOS

El grupo de estudio incluyó 50 pacientes distribuidos en grupo A y B, habiéndose retirado 2 pacientes voluntariamente, según se aprecia en el cuadro N° 1.

CUADRO N° 1:		Grupos en estudio	
		A: con cimetidina	
		B: sin cimetidina	
Grupo A		Grupo B	
N° Pac.	%	N° Pac.	%
40	83.3	8	16.6

En ambos grupos fue posible verificar resultados favorables en dosis de 400 mg. salbutamol + 200 mg. de beclometasona, en casi la totalidad de los pacientes, sólo 8 de ellos (16.66%) debió mantener 600 mg. de salbutamol + 300 mg. de beclometasona.

El número de intercurencias debido al cuadro asmático disminuye significativamente conforme se observa en el Cuadro N° 2 ($p < 0.005$).

CUADRO N° 2: Promedio de consultas por crisis asmática durante el estudio			
N° CONSULTAS			
INICIO	10.35	DS=	5.74
FINAL	0.36	DS=	0.64

Así mismo, los días de inasistencia escolar decrecieron marcadamente a pesar de tratarse de meses del año (Junio-Julio) ostensiblemente favorables a la incidencia de enfermedades respiratorias (cuadro 3).

CUADRO N° 3: Frecuencia de inasistencia escolar durante el estudio				
	INICIO		FINAL	
	casos	%	casos	%
SI	33	68.7	----	----
NO	15	31.3	47	100

La evaluación del asma la hicimos tomando los valores del medidor de flujo pico de Wright, registrándose la mejor de tres lecturas; el cual tiene una sensibilidad de 87% a 93% y una especificidad de 90% en el diagnóstico del asma (17). Se consideró valores subnormales; los encontrados 15% o más por debajo de los valores de control.

Los resultados obtenidos y señalados en el cuadro N° 4 mostrando el grupo de estudio fue el promedio del valor del flujo pico (Peak Flow - PF), mejoró en relación a los límites normales inferiores ($p < 0.005$). (Gráfico N° 1).

CUADRO N° 4: Variación del Peak Flow a través del tratamiento por grupos etáreos.				
VALOR PEAK FLOW				
Edad (años)	Minimo normal	Inicio Tratam.	Durante Tratam.	Final Tratam.
3 - 6	115.0	100.33	113.13	124.41
7 - 9	191.0	155.50	182.31	208.20
10 - 14	240.0	178.46	209.93	238.85

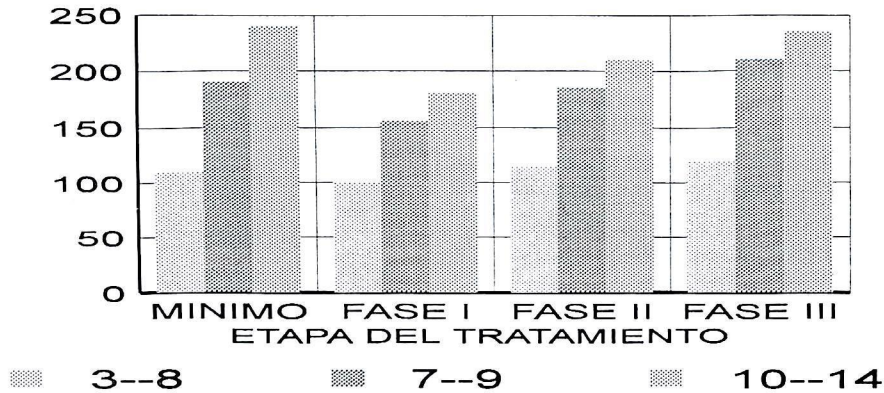
Hay que resaltar que los valores del PF se mantuvieron elevados en promedio, a pesar de la disminución de la dosis del aerosol (gráfico 2) esto agregado a la evolución del cuadro clínico como se observa en el cuadro N° 5, mostró una excelente eficacia.

CUADRO N° 5: Evolución del cuadro clínico							
Cuadro Clínico		Inicio		Control		Final	
		N° Casos	(%)	N° Casos	(%)	N° Casos	(%)
TOS	SI	41	89.1	13	27.7	4	8.5
	NO	5	10.9	34	72.3	43	91.5
DISNEA	SI	16	34.8	2	4.3	----	----
	NO	30	65.2	45	95.7	47	100
SIBILOS	SI	37	80.4	17	36.2	----	----
	NO	9	19.6	30	63.8	47	100
DISNEA	SI	11	23.9	1	2.1	---	---
	NO	35	76.1	46	97.9	47	100

La presencia de efectos secundarios fue mínima en relación a los provocados por los actualmente llamados medicamentos de primera línea. (Cuadro N° 6).

CUADRO N° 6: Efectos secundarios				
EFFECTOS SECUNDAR.	INICIO	%	FINAL	%
Presentes	31	64.6	1	2.2
Ausentes	17	35.4	45	97.8

Gráfico Nº 1
VARIACION DEL PEAK FLOW A TRAVES
DEL TRATAMIENTO COMPARANDOLO CON EL
VALOR MINIMO NORMAL POR GRUPOS ETAREOS



Se hizo una medición de cortisol sérico al mes de tratamiento; no se halló alteraciones significativas a ni-

vel de la función adrenal (cuadro 7).

CUADRO Nº 7: Valores de cortisol sérico al segundo mes de tratamiento con la asociación salbutamol + beclometasona

Grupo en tratamiento			Grupo testigo sin tratamiento		
Nº H. Clin.	Sex.	Valor	Nº H. Clin.	Sex.	Valor
5507041	F	503.8	5405311	F	255.4
5009031	M	192.1	5905132	M	416.6
5007101	M	274.3	8805271	F	552.8
4801221	F	322.1	3606071	F	436.2
6401150	M	138.4	6507231	F	238.5
5304071	M	349.3	5504230	F	396.8
5012101	M	409.9	5304261	F	137.0
4909010	F	311.8	5506030	F	218.3

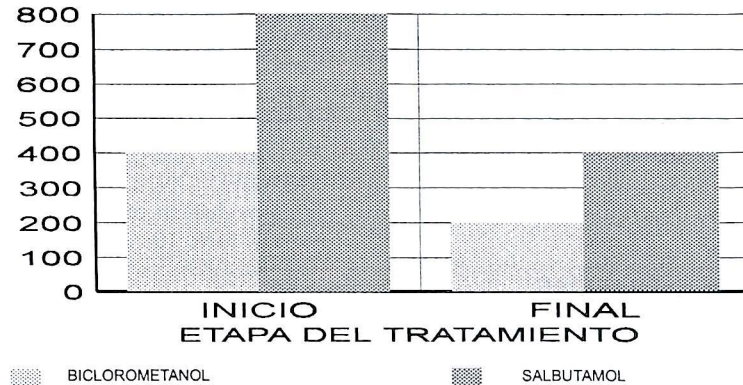
Valores Normales: Masculino 137.9 - 689.7 nmol/Lt.
 Femenino 68.9 - 344.9 nmol/Lt.

IV CONCLUSIONES

Se ha podido demostrar que medicamentos inhalados son capaces de producir el mejor efecto bronquial

con muy pocos efectos colaterales. Una apropiada técnica de inhalación es fundamental para alcanzar un óptimo resultado y creemos haberlo conseguido con el uso de espaciadores y educación postural más ventilatoria

Gráfico N° 2
COMPARACION DE LA DOSIS MAXIMA USADA
EN LAS ETAPAS DEL TRATAMIENTO



que en nuestro Hospital I fue aplicado en todos los pacientes del grupo de estudio, en el servicio de Medicina Física y Rehabilitación.

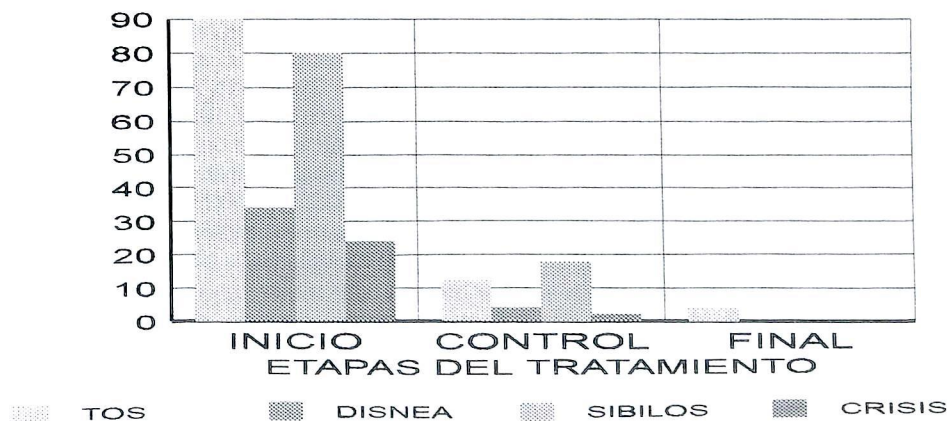
En el tratamiento del asma la atención debe ser dirigida tanto hacia los propios síntomas como a sus mecanismos etiopatogénicos y la combinación de un corticoesteroide de inhalado, para tratar la patogénesis subyacente; y un beta agonista inhalado, para tratar de romper los síntomas, proporciona un efectivo, seguro y

lógico aproximamiento en el tratamiento ideal del asma (Gráfico N° 3).

En relación a la cimetidina, un bloqueador H-2 con probable efecto inmunomodulador y mejoría de la permeabilidad epitelial de las vías aéreas, la asociamos al aerosol; por su descrita inacción a nivel de los Mast-cell, en un grupo de pacientes, pero su acción no fue estadísticamente significativa.

El grupo de estudio que recibió la asociación medi-

Gráfico N° 3
EVOLUCION DEL CUADRO CLINICO



camentosa de Beclometasona +Salbutamol presentó una mejoría en todos los parámetros evaluados, lo que ha determinado una actitud psicossomática excelente en nuestros pequeños pacientes y en el nivel de condiciones de vida: menos ausencia escolar, períodos prolongados de ausencia de crisis asmática, disminución de la cantidad de medicinas.

La asociación medicamentosa estudiada ha demostrado su eficacia, con mínimos efectos secundarios y con un impacto en lo referente a costos y a la cantidad de consultas a hospitalizaciones, pudiendo ser fácil y efectivamente aplicable.

V REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- KANDUS J. Correct inhalation technique: an integral part of rational treatment of bronchial asthma. *Vnirtz - lek* 1992 Aug.; 38 (8): 808-13.
- 2.- GRIMFELD A.; Just J.; Badart E. Inhaled drugs became place des Therapeutiques inhalees dans la prise en charge de l'asthme de l'enfant. *Rev.- Mal-Resp.* 1992; 9 (4): 13-6.
- 3.- DOMPELING. E.; Van-Grunsvem M. Treatment with inhaled steroids in asthma and chronic bronchitis: long-term compliance and inhaled; or technique. *Farm-Pract.* 1992 Jun; 9 (2): 161-6.
- 4.- Haahtela. The treatment of early asthma *Nord. Med.* 1992, 107 (4): 104-7.
- 5.- ALBERTINI M.; Lazartiguez D.; Politono S. Inhaled corticosteroids in the treatment of childhood asthma. *Rev. Mal. Respir.* 1992; 9 (3): 269-76.
- 6.- SOLER M. Asthma Therapy: are bronchodilator obsolete? *Schweiz.-Med-Woehensch.* 1992 Mar. 28; 122 (13): 455-60.
- 7.- LIPWORTH B.J. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonist in the management of asthma. *Drug Saf.* 1992, Jan-Feb, 7 (1): 54-70.
- 8.- RUBINFELD A. Aerosol devices in the treatment of asthma technical and clinical factors. *Aust. Fam. Physician.* 1992 Sep; 21 (9): 1300-1, 1304, (7) 7-8.
- 9.- CHURCH MK, HIROI J. Inhibition of IgE-dependent histamine release from human dispersed lung mast-cell by anti-allergic drug and Salbutamol. *Br. J. Pharmacol.* 1987, 90: 421-9.
- 10.- CLEGG LS, CHURCH MK, HOLGATE ST. Histamine secretion from human skin slices induced by anti-IgE and artificial secretagogues and the effects of sodium cromoglycate and salbutamol. *Clin. Allergy* 1985; 15:321-8.
- 11.- PETER SP; SCHULMAN ES; SCHLEIMER RP; MacGasham Dw Jr.; Newball HH; Lichtenstein Lm. Dispersed human lung mast cells. Pharmacologic aspects and comparison with human lung tissue fragments. *Am Rev Respir* 1982; 126:1034-9.
- 12.- DJUKANOVIC R; MANN M; RIMMER J. The effect of inhaled allergen on circulating basophils in atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992 Aug; 90 (2): 175-83.
- 13.- MELMON KL; ROCKLIN RE; Rosenkranz RP. Autocoids modulators of the inflammatory and immune response. *Am J. Med.* 19
- 14.- CRAIG SS; SCHECHTER NM; Schwartz LB Ultrastructure analysis of maturing human T an TC mast cells in situ *Lab Invest* 1989; 60: 147-57
- 15.- LAWRENCE B; SCHAWARTZ MD PHD; Richmond Mast cell and their role in urticaria. *J. Am Acad Dermatol* 1992/1;25 190-204
- 16.- IRANI AM; CRAIG SS; DEBLOIS G; Elson CD; Schechter NM; Schwartz LB Deficiency of the Tryptase-positive, Chymase-negative mast cell type in gastrointestinal mucosa of patients with defective T lymphocyte function. *J. Immunol* 1987; 138:4381-6
- 17.- COLE J; KENNEDY S; Chang Yeung M. Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma. *Thorax* 1993 Jun; 48 (1): 48:51
- 18.- BLACK JW, DUNCAN WM, DURANT CJ; Gramellin CR, Parson EM Definition and antagonism of histamine H2-receptors *Nature* 1972; 236: 285-90
- 19.- GADDIE V; REID W; SKINER G; PATRICK GR; Sinclair DJM, Palmer KN Aerosol beclomethasone dipropionate: a dose response study in chronic bronchial asthma. *Lancet* 1973; ii 280-1
- 20.- SMITH MJ, HUDSON ME High dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma *Lancet* 1983; i 256-9
- 21.- WEBB JR. Dose response of patient to oral corticosteroid treatment during exacerbations of asthma. *Br. Med J* 1986; 292: 1045-7
- 22.- HARRISON AR; RICHARDS R; HOWARTH P; Tattersfield AE Interaction of inhaled corticosteroids and beta-agonists in asthmatic subjects *Thorax* 1984; 39: 710-11
- 23.- MOLOSTOVA TN; ZUBKOV MN; PANKRATOV VS; Vlasenko S An evaluation of the efficacy of beclometh in bronchial asthma patients *Ter-Arkh* 1992; 64 (3):646