

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen **8**
Volume

Número **2**
Number




Marzo-Abril **1999**
March-April

Artículo:




Efecto broncodilatador de terbutalina en niños asmáticos

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com



Efecto broncodilatador de terbutalina en niños asmáticos

Arnoldo Quezada Lagos,* María Angélica Pérez Hernández,* Jorge Rodríguez Tobar**

RESUMEN

El efecto broncodilatador de terbutalina en inhalador de polvo seco se evaluó en niños asmáticos con obstrucción bronquial aguda inducida por metacolina. Se incorporaron al estudio doble ciego controlado con placebo 88 niños asmáticos leves a moderados estables (52 varones, edad promedio 8 años, rango 5 a 17) quienes fueron sometidos a prueba de provocación bronquial (PPB) con metacolina a dosis crecientes hasta lograr una caída del VEF1 $\geq 20\%$ (PC20). Al final de la PPB los niños se asignaron al azar a dos grupos para recibir por inhalación en forma doble ciego terbutalina en polvo seco 0.5 mg o placebo. Se midió el VEF1 a los 5 minutos post inhalación (prueba de reversibilidad) para evaluar el efecto broncodilatador mediante el cambio en el VEF1 (DVEF1). Se utilizó test de Student para muestras independientes y para modelos dependientes. Los grupos fueron comparables en edad, VEF1 basal, variabilidad del VEF1, PC20 de metacolina y caída del VEF1. El grupo terbutalina mostró un DVEF1 de 33.5 ± 4.1 vs 1.3 ± 0.3 del grupo placebo, diferencia altamente significativa ($p < 0.00001$). En el grupo de niños entre 5 y 7 años de edad ($n = 29$, terbutalina 14, placebo 15) el efecto de terbutalina también fue significativo (DVEF1 47.2 ± 10.1 vs 1.4 ± 0.5). En 3/88 de los niños se registró aumento de frecuencia cardíaca por sobre el percentil 90 para la edad (1 con terbutalina, 2 con placebo), sin otros eventos adversos. Se puede concluir que terbutalina inhalada en polvo seco es eficiente en revertir la obstrucción bronquial aguda inducida en niños asmáticos leves y moderados, sin producir efectos colaterales significativos.

Palabras clave: Asma en niños, tratamiento asma, broncodilatadores, terbutalina, metacolina.

ABSTRACT

The bronchodilator effect of dry powder inhaled terbutaline was evaluated in asthmatic children with methacholine-induced acute bronchial obstruction. Eighty eight mild to moderate asthmatic children (52 male, median age 8 years, range 5-17) were enrolled in a double blind study with placebo and methacholine bronchial provocation challenge was performed until a fall in FEV1 $\geq 20\%$ was achieved (PC20). Post methacholine challenge, the children was randomly allocated in two groups to receive terbutaline 0.50 mg or placebo. To evaluate the bronchodilator effect, the increase in FEV1 (DFEV1) at 5 minutes post inhalation was assessed. For statistic analysis Student's test was used. The groups were comparable for age, basal FEV1, FEV1 variability, methacholine PC20 and FEV1 fall after methacholine challenge. Terbutaline showed a DEV1 of $33.5 \pm 4.1\%$ vs. $1.3 \pm 0.3\%$ for placebo, with difference highly significant ($p < 0.00001$). In children between 5 to 7 years old ($n=29$, terbutaline=14, placebo=15) the effect of inhaled terbutaline was also statistically significant (DFEV1 47.2 ± 10.1 vs 1.4 ± 0.5). In 3 out 88 children cardiac frequency increased over 90 percentile for age (1 with terbutaline, 2 with placebo), without other adverse events. We can conclude that terbutaline inhaled in dry powder reverted efficiently the acute induced bronchial obstruction in mild to moderate asthmatic children compared to placebo, without significant collateral effects.

Key words: Asthma in children, asthma treatment, bronchodilators, terbutaline, methacholine.

* Neumólogo-Pediatra.

** Master en estadística, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago de Chile.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos β 2-adrenérgicos de acción rápida son los medicamentos de elección en el tratamiento de la obstrucción bronquial aguda y la vía inhalatoria es la forma preferida para su administración.

La terbutalina administrada mediante el dispositivo denominado Turbuhaler (inhalador de polvo seco) ha sido utilizada con éxito en niños con asma aguda, y se ha demostrado su capacidad para producir mejoría significativa en los parámetros clínicos y funcionales en niños con crisis asmática severa.^{1,2}

El uso del Turbuhaler ha sido probado en algunos estudios que demuestran una efectividad comparable a los inhaladores presurizados de dosis medida en adultos y niños^{3,8}. Las ventajas de este tipo de dispositivo son las de no contener propelentes que pueden causar irritación de la vía respiratoria y alterar la capa de ozono atmosférica.

El asma bronquial en sus formas leves y moderadas que son las más frecuentes, se caracteriza por periodos asintomáticos, pero mediante pruebas de provocación bronquial (PPB) es posible reproducir una obstrucción bronquial aguda controlada. Nosotros hemos estudiado mediante PPB con metacolina la efectividad para revertir la broncoconstricción de varios fármacos β 2-adrenérgicos administrados mediante aerosol de dosis medida.⁹

El objetivo de este estudio ha sido investigar el efecto broncodilatador de terbutalina administrado en Turbuhaler midiendo su capacidad de revertir la broncoconstricción inducida por metacolina en niños asmáticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incorporaron al estudio doble ciego controlado con placebo, previa aprobación del Comité de Ética local y con consentimiento de los padres, niños de 5 años o más edad, con historia clínica de asma bronquial leve a moderada,¹⁰ sin infección respiratoria en las 6 semanas previas, sin crisis obstructivas en las 4 semanas previas y sin historia de consumo de cigarrillos ni exposición pasiva. Fueron sometidos a PPB con metaco-

lina de acuerdo a la técnica de Cockcroft modificada por Habib,^{11,12} según las recomendaciones de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias.¹³ Dosis crecientes entre 0.25 y 8 mg/mL de metacolina fueron administradas mediante nebulización continua a volumen corriente para ser inhaladas a través de la boca durante 2 minutos con medición de función pulmonar entre 60 y 90 segundos después de la inhalación de metacolina mediante un espirómetro digital (Pulmonary Function Analyzer Monaghan 403, Colorado, USA) hasta obtener una caída del VEF1 \geq 20% (PC20). Se excluyeron los niños con VEF1 basal $<$ 70% del valor predicho para la talla, los que presentaron una disminución del VEF1 $>$ 10% con el diluyente y quienes hubieran sido sometidos a PPB anteriormente. Los fármacos que interfieren con la PPB fueron suspendidos en los plazos establecidos.¹⁴

Al término de la PPB, para realizar prueba de reversibilidad de la obstrucción los niños fueron asignados en forma secuencial y alternada mediante sistema doble ciego cruzado para recibir dos inhaladores de polvo seco rotulados como A y B: el grupo 1 recibió inhalador A y 10 minutos después inhalador B; el grupo 2 recibió inhalador B primero y luego inhalador A. El efecto broncodilatador se midió a los 5 minutos siguientes de la inhalación, mediante el incremento del VEF1 (Δ VEF1). Se registraron efectos colaterales en formulario especial. Al término del estudio y después de realizadas las pruebas estadísticas se abrió el código de randomización y se estableció que el inhalador A contenía 0.50 mg de terbutalina y el inhalador B contenía placebo.

Análisis estadístico: Se utilizó test de Student para muestras independientes y para muestras dependientes. Se consideró significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incorporaron al estudio un total de 88 niños (52 varones, edad promedio 8 años, rango 5 a 17 años). En el *cuadro 1* se muestran las características del grupo

Cuadro 1. Características generales.

	Total n = 88 $\bar{X} \pm ES(1)$	Grupo 1 n = 44 $\bar{X} \pm ES$	Grupo 2 n = 44 $\bar{X} \pm ES$	p
Edad (años)	8.9 \pm 0.4	8.9 \pm 0.5	8.9 \pm 0.5	NS
VEF1 basal %	89.8 \pm 1.3	88.5 \pm 2.0	91.1 \pm 1.8	NS
Red VEF1 %	2.3 \pm 0.3	2.3 \pm 0.5	2.2 \pm 0.5	NS
Caída VEF1 %	30.9 \pm 5.0	30.0 \pm 3.4	31.9 \pm 4.5	NS
PC20 (mg/mL)	0.7 \pm 0.1	0.8 \pm 0.2	0.7 \pm 0.1	NS

$\bar{X} \pm ES$ = promedio \pm error estándar; ns = no significativo.



Cuadro II. Prueba de reversibilidad.

	Inhalador A (terbutalina) Δ VEF 1 % $\bar{X} \pm ES$	Inhalador B (placebo) Δ VEF1 % $\bar{X} \pm ES$	p
Grupo 1	33.5 \pm 4.1	1.3 \pm 0.3	< 0.00001
Grupo 2	42.9 \pm 3.5	4.3 \pm 1.2	< 0.00001

Cuadro III. Comparación de niños menores de 7 años con niños de 7 años o más.

	Grupo 1			Grupo 2		
	Menores de 7 años	7 años o más		Menores de 7 años	7 años o más	
n	14	30	p	15	29	p
VEF1 basal	89.8 \pm 3.6*	87.9 \pm 2.5	ns	88.3 \pm 3.4	92.5 \pm 2.0	ns
Red VEF1	2.5 \pm 0.9	2.2 \pm 0.5	ns	1.3 \pm 0.6	2.7 \pm 0.7	ns
Caída VEF1	34.9 \pm 3.9	27.8 \pm 5.8	ns	29.4 \pm 5.5	33.1 \pm 5.9	ns
PC20 ma/mL	0.4 \pm 0.1	1.0 \pm 0.2	< 0.001	0.5 \pm 0.1	0.8 \pm 0.2	< 0.01
Δ VEF1 InhA	47.2 \pm 10.1	27.1 \pm 3.1	< 0.01	45.7 \pm 6.8	41.5 \pm 4.1	ns
Δ VEF1 InhB	1.3 \pm 0.5	1.3 \pm 0.4	ns	2.3 \pm 1.8	5.3 \pm 1.6	ns

* $\bar{X} \pm ES$

total y separados en grupo 1 y grupo 2, considerando edad, VEF1 basal, reducción porcentual del VEF1 con diluyente (Red VEF1 %), caída del VEF1 % y PC20 (concentración de metacolina que determinó caída = 20% del VEF1). Se puede observar que no existen diferencias estadísticas significativas en las variables analizadas, por lo tanto ambos grupos son comparables.

En el *cuadro II* se muestran los resultados de la prueba de reversibilidad de la obstrucción bronquial medida mediante el incremento del VEF1 (Δ VEF1) después de la aplicación de inhaladores A y B. Se observa que el inhalador A (terbutalina) produjo un incremento importante del VEF1 y con diferencias estadísticas altamente significativas respecto al inhalador B (placebo) en ambos grupos ($p < 0.00001$).

De los 88 niños incorporados al estudio, 29 (32.95%) eran menores de 7 años y se distribuyeron equitativamente en los grupos 1 y 2 (14 y 15 respectivamente). Nos pareció de interés analizar en forma separada el grupo de menores de 7 años y compararlos con los niños de 7 años o más (*Cuadro III*). Se destaca en este análisis que los niños menores de 7 años tuvieron una PC20 significativamente menor en ambos grupos, respecto de los niños de 7 años o más ($p < 0.001$ en el grupo 1 y $p < 0.01$ en el grupo 2). En el grupo 1, el Δ VEF1 obtenido con el inhalador A fue mayor en los niños menores de 7

años en comparación a los de 7 años o más ($p < 0.01$).

En relación a efectos inconvenientes, en 9/88 (10.2%) de los niños estudiados se registró frecuencia cardíaca (FC) por sobre el percentil 90 (pc 90) para la edad. En 6 casos la FC elevada se produjo al término de la PPB con metacolina y previo al uso de cualquier inhalador; en los 3 casos restantes, el aumento de FC por sobre el pc 90 ocurrió después de la administración de inhalador (inhalador A un caso, inhalador B dos casos, ns). No se registraron otros eventos adversos.

DISCUSIÓN

En este estudio se incorporaron 88 niños asmáticos leves o moderados y se realizó PPB con metacolina estandarizada alcanzando características comparables los grupos 1 y 2 previo a la administración de los inhaladores utilizados para la prueba de reversibilidad de la obstrucción bronquial.

Destacan los mejores resultados obtenidos con el inhalador A en ambos grupos, con diferencias estadísticamente significativas al compararlo con el inhalador B (placebo). En los niños menores de 7 años ($n = 29$), a pesar de tener una menor PC 20, se repitieron estos resultados, e incluso en el grupo 1, el inhalador A



tuvo un efecto superior que en los niños de 7 años o más. Esta observación es importante por cuanto se ha cuestionado el uso de inhaladores de polvo seco en este grupo de edad.

Goren y colaboradores¹⁵ estudiaron 59 niños con asma entre 3 y 6 años de edad que consultaron en un hospital de Israel, demostrando que niños menores de 4 años eran capaces de inhalar vía turbuhaler después de instruirlos, y mejoraban clínicamente sus síntomas, sugiriendo que dosis inferiores a 0.5 mg de terbutalina inhalada es suficiente para provocar broncodilatación.

Por otra parte, Oldaeus y colaboradores¹⁶ compararon terbutalina en turbuhaler con salbutamol en rotahaler en 20 niños asmáticos leves y moderados de 2 a 6 años de edad, midieron PEF antes y 15 minutos después de la inhalación del fármaco en estudio por 2 semanas con crossover. Hubo respuesta estadísticamente significativa en la variación del PEF con ambos medicamentos, sin existir diferencias entre ambos fármacos, no hubo efectos colaterales y un 63% de los padres prefirió el turbuhaler.

Un estudio multicéntrico realizado por Osterman y colaboradores¹⁷ en Europa incluyó a 258 niños. Se comparó el efecto de terbutalina en turbuhaler y en inhalador presurizado de dosis medida en un seguimiento de 6 semanas. Los síntomas de asma disminuyeron en el grupo que usó turbuhaler, aunque no hubo diferencias en las variaciones de PEF obtenidas con una u otra forma de administración, sin embargo el PEF matinal fue mayor en el grupo que usó turbuhaler sugiriendo una acción más prolongada de terbutalina administrada en turbuhaler.

Se ha planteado que una de las limitaciones al uso del sistema turbuhaler durante la crisis asmática es la dependencia de generar flujos inspiratorios adecuados, por esto Brown y colaboradores¹⁸ estudiaron 99 pacientes con asma aguda cuyas edades fluctuaron entre 11 y 88 años. El 98% de los enfermos tratados generó un flujo a través del turbuhaler que fue capaz de entregar una cantidad de droga activa suficiente para lograr broncodilatación.

En cuanto a seguridad, no se registraron efectos inconvenientes de importancia. La terbutalina ha sido utilizada en niños pequeños. Yuksel y colaboradores¹⁹ en un estudio realizado en 10 niños de pretérmino que tenían síntomas respiratorios recurrentes (edad media 12.5 meses), demostraron que la terbutalina inhalada en aerosol presurizado redujo los síntomas respiratorios y mejoró la función respiratoria después de 2 semanas de tratamiento en comparación al placebo. Otro estudio comparativo entre salbutamol, terbutalina y fenoterol en cuanto a eficacia y efectos colaterales reveló que los tres fármacos administrados por nebulización en la crisis aguda de asma en niños entre 7 y 14

años de edad indujeron a los 5 minutos una respuesta broncodilatadora efectiva y comparable y salbutamol usado a dosis máximas produjo más temblor muscular medido con un sensor de movimientos sobre una mesa electromagnética.²⁰

Se puede concluir que terbutalina demostró efectividad estadísticamente significativa en comparación al placebo, para revertir la obstrucción bronquial desencadenada por mecanismo inespecífico en niños asmáticos leves o moderados, incluso en niños entre 5 y 7 años de edad, sin producir efectos colaterales significativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child* 1990; 65: 308-319.
2. Pérez-Yarza EG. Terbutaline sulfate Turbuhaler in severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1414.
3. Persson G, Gruvstad E, Tahl E. A new multiple dose powder inhaler, (Turbuhaler), compared with a pressurized inhaler in a study of terbutaline in asthmatics. *Eur Respir J* 1988; 1: 681-684.
4. Johnsen CR, Weeke ER. Turbuhaler: a new device for dry powder terbutaline inhalation. *Allergy* 1988; 43: 392-395.
5. Fuglsang G, Pedersen S. Comparison of a new multidose powder inhaler with a pressurized aerosol in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 112-115.
6. Hultquist C, Ahlström H, Kjellman N-IM, Malmqvist LA, Svenonius E, Melin S. A double-blind comparison between a new multidose powder inhaler (Turbuhaler) and metered dose inhaler in children with asthma. *Allergy* 1989; 44: 467-470.
7. Alhström H, Svenonius E, Svensson M. Treatment of asthma in pre-school children with inhalation of terbutaline in Turbuhaler compared with Nevuhaler. *Allergy* 1989; 44: 515-518.
8. Laberge S, Spier S, Drblik SP, Turgeon JP. Comparison of inhaled terbutaline administered by either the Turbuhaler dry powder inhaler or a metered-dose inhaler with spacer in preschool children with asthma. *J Pediatr* 1994; 124: 815-817.
9. Quezada A, Moreno J, Rodríguez J. Efecto comparativo de broncodilatadores en niños asmáticos moderados evaluados con test de metacolina. *Rev Chil Enf Respir* 1994; 10: 277.
10. American Thoracic Society. Committee of diagnosis standards for non tuberculosis disease. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 224-225.
11. Cockcroft DW. Bronchial inhalation test. I. Measurement of non-allergic responsiveness. *Ann Allergy* 1985; 55: 527-534.
12. Habib MP, Paré PD, Engel LA. Variability of airway response to inhaled histamine in normal subjects. *J Appl Physiol* 1979; 47: 51-58.
13. Ancic P, Moreno R. Recomendaciones para las pruebas de provocación bronquial farmacológicas. *Rev Chil Enf Respir* 1991; 7: 132-41.
14. Townley RJ, Hopp RJ. Inhalations methods for the study of airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 111-124.
15. Goren A, Noviski N, Avital A, Maayan C, Stahl E, Godfrey S, Springer C. Assessment of the ability of young children to use a powder inhaler device (Turbuhaler). *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 77-80.
16. Oldaeus G, Kuvista J, Stahl E. Comparison of Bricanyl Turbu-



- haler and Ventolin Rotahaler in children with asthma. *Ann Allergy* 1995; 74: 34-37.
17. Osterman K, Stahl E, Kallen A. Brycanyl Turbuhaler® in the treatment of asthma: a six week multi-centre study carried out in Sweden, the United Kingdom, Denmark, Norway and Finland. *Eur Respir J* 1991; 4: 175-179.
 18. Brown PH, Ning ACWS, Greening AP, McLean A, Crompton GK. Peak inspiratory flow through Turbuhaler® in acute asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 1940-1941.
 19. Yuksel B, Greenough A, Maconochie I. Effective bronchodilator treatment by a simple spacer device for wheezing premature infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 782-785.
 20. Scalabrin DM, Solé D, Naspitz CK. Efficacy and side effects of beta2-agonists by inhaled route in acute asthma in children: comparison of salbutamol, terbutaline, and fenoterol. *J Asthma* 1996; 33: 407-415.

Dirección para correspondencia:
Dr. Arnoldo Quezada L.
Barros Errázuriz 1919
Providencia-Santiago Chile
Código Postal 6640700
Tel.(+562)-3661919.