

Eficacia clínica de la combinación salbutamol-ambroxol- loratadina en el tratamiento de hiperreactividad bronquial en pacientes pediátricos: Estudio prospectivo, abierto

Dr. Javier A Baeza C,* Dra. Ma. Elena García Armenta, Dra. Patricia García A*****

RESUMEN

Introducción: La reactividad bronquial puede definirse como la respuesta obstructiva de las vías aéreas ante estímulos farmacológicos, como histamina y metacolina, que causan contracción del músculo liso de las vías aéreas. El aumento de la reactividad bronquial es una de las alteraciones más características en la patogenia del asma bronquial, ya que prácticamente todos los asmáticos sintomáticos la presentan. No obstante es necesario tener presente que este trastorno no es específico, ya que una hiperreactividad bronquial de menor magnitud puede observarse en individuos normales durante las infecciones respiratorias virales y en diferentes enfermedades como, rinitis alérgica, tuberculosis pulmonar y otras. La rinitis alérgica es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial (HPB), y a la inversa, la HPB frecuentemente se encuentra en pacientes con rinitis (17-25% en niños y 20-50% en adultos). Más del 80% de pacientes con HPB que en forma posterior desarrollarán asma tienen rinitis alérgica, no alérgica o ambas. El asma bronquial ha sufrido un incremento en todo el mundo, se estima en un 10 a un 40% reportada en el último Congreso Mundial de Alergia e Inmunología organizada por la IAAACI y la reciente WAO (Organización Mundial de Alergia). Los niños menores de 5 años son los más afectados, por lo que es el pediatra y/o el médico general quienes deben conocer los factores de riesgo para indicar medidas de prevención en la morbilidad, severidad y mortalidad del asma. El repunte del asma a nivel mundial, particularmente con sintomatología en la edad pediátrica, estimula al estudio de asociaciones de medicamentos que pueden ser complementarios dada la fisiopatología de la enfermedad. **Objetivo:** El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la administración por vía oral de la combinación ambroxol/salbutamol/loratadina en niños de 2 a 6 años de edad que cursen con hiperreactividad bronquial inducida por alérgenos. **Material y métodos:** Se realizó un estudio clínico con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación salbutamol/ambroxol/loratadina, en pacientes en edad pediátrica de 2 a 6 años de edad con diagnóstico de hiperreactividad bronquial. Se efectuó una evaluación clínica inicial que tomó en cuenta los siguientes síntomas y signos: Sibancias, tos productiva, rinitis. La intensidad de cada uno de los síntomas y signos se calificó con base en una escala ordinal en la que los valores fueron: Ausente = 0, leve = 1, moderado = 2, severo = 3. La intensidad de la tos se valoró también en cuatro grados: Ausencia = 0, baja frecuencia = 1, constante = 2, frecuente = 3. Solamente aquellos que alcanzaron un puntaje de 6 o mayor fueron incluidos en el estudio. Los pacientes seleccionados recibieron durante un periodo de 10 días la combinación salbutamol-ambroxol-loratadina por vía oral y fueron evaluados en los días 5 y 10 a través de un estudio clínico con base en un sistema de puntaje. **Resultados:** Se observaron diferencias entre los valores obtenidos en la oximetría de pulso de 88%

* Infectólogo Pediatra. Médico adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Profesor de Infectología de la Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara.

** Director Médico. Representaciones e Investigaciones Médicas S.A. de C.V.

*** Coordinación de Investigación. Representaciones e Investigaciones Médicas S.A. de C.V.



en promedio al ingreso al proyecto, con mejoría estadísticamente significativa en el día 5 y 10 a 92% en promedio de saturación de O_2 al aire ambiente. El 88% de los pacientes tuvieron presencia de eosinófilos en moco nasal y 74% de ellos también presentaron positividad en la IgE. Con respecto a las manifestaciones en vías respiratorias altas la mejoría clínica fue evidente, estableciéndose al 5to día ausencia de rinorrea mejorando en forma significativa el libre paso del aire por las vías respiratorias altas, con ausencia de sibilancias y tos. **Conclusiones:** Este estudio concluye que el empleo de la combinación ambroxol-salbutamol-loratadina, es una excelente alternativa terapéutica en niños con episodios de hiperreactividad bronquial inducida por alérgenos.

Palabras clave: Hiperreactividad bronquial, combinación salbutamol-ambroxol-loratadina, tos, vías respiratorias altas.

ABSTRACT

The bronchial reactivity can be defined as the obstruct answer of the air tract before pharmacological stimulus, like histamine and methacholine, that cause contraction of the smooth muscle of the air mail. The increase of the bronchial reactivity is one of the most characteristic alterations in the pathogenesis of the bronchial asthma, usually all the symptomatic asthmatic present it. Nevertheless it is necessary to keep in mind that this inconvenience is not specific, since a bronchial hyper-reactivity of smaller magnitude can be observed in normal individuals during the viral respiratory infections and in different illnesses as, allergic rhinitis, pulmonary tuberculosis and other. The allergic rhinitis is a risk factor to present bronchial hyper-reactivity (HPB), and to the inverse one, the HPB often is found in patients with rhinitis (17-25% in children and 20-50% in adults). More than the 80% of patients with HPB that in subsequent form they developed asthma they have rhinitis allergic, not allergic or both. The bronchial asthma has suffered an increment everywhere is estimated in a 10 to a 40% reported in the last World Congress of Allergy and Immunology organized by the IAAACI and the recent one WAO (World Organization of Allergy). The children less than 5 years are the most affected, for which is the pediatrician and/or the general practitioner who should know the factors of risk to indicate measures of prevention in the morbidity, severity and mortality of the asthma. The recovery of the asthma on a worldwide basis, particularly with symptomatology in the pediatric age, stimulates al medicines associations study that can be complementary according to the illness physiopathology.

Objective: The objective was to evaluate the efficacy and security of the oral administration of the combination ambroxol/ salbutamol/ loratadine in children from 2 to 6 years of age with bronchial hyper-reactivity induced by allergens. **Material and methods:** A clinical study was made in order to evaluate the efficacy, security, of the combination Salbutamol/ Ambroxol/ Loratadina, in patients in pediatric age from 2 to 6 years of age with diagnostic of bronchial hyper-reactivity. An initial clinical evaluation was performed that take in account the following symptoms and signs: Sibilants, productive cough, rhinitis. The intensity of each one of the symptoms and signs qualify themselves based on an ordinal scale in which the values were: Absent = 0, light = 1, moderate = 2, severe = 3. The intensity of the cough value itself also in four degrees: Absence = 0, low frequency = 1, constant = 2, frequent = 3. Only those that reached a score of 6 or greater they were included in the study. The patients selected received during a period from 10 days the combination salbutamol-ambroxol-loratadina orally and they were evaluated in the days 5 and 10 through a clinical study based on a system of score. **Results:** Differences among the values obtained in the pulse oximetry of 88% were observed on the average al income al project, with statistically significant improvement in on the 5 and 10 to 92% on the average of saturation of O_2 to air environment. The 88% of the patients they had presence of eosinophils in nasal mucus and 74% of them also they presented positiveness in the IgE. With regard to the demonstrations in high respiratory ways the clinical improvement was evident being established al five. Day absence of nasal flow improving in significant form the free step of the air by the high respiratory ways, with absence of sibilants and cough. **Conclusions:** This study concludes that the employment of the combination ambroxol-salbutamol-loratadina, is an excellent therapeutic alternative in children with episodes of bronchial hyper-reactivity induced by allergens.

Key words: Bronchial hyper-reactivity, salbutamol-ambroxol-loratadine combination, cough, upper respiratory.



INTRODUCCIÓN

La reactividad bronquial puede definirse como la respuesta obstructiva de las vías aéreas ante estímulos farmacológicos, como histamina y metacolina, que causan contracción del músculo liso de las vías aéreas.

El aumento de la reactividad bronquial es una de las alteraciones más características en la patogenia del asma bronquial, ya que prácticamente todos los asmáticos sintomáticos la presentan. No obstante, es necesario tener presente que este trastorno no es específico, ya que una hiperreactividad bronquial de menor magnitud puede observarse en individuos normales durante las infecciones respiratorias virales y en diferentes enfermedades como: rinitis alérgica, tuberculosis pulmonar y otras.

Enfermedad crónica de las vías aéreas, caracterizada por inflamación, acompañada de hiperreactividad de las vías respiratorias. Con sintomatología más o menos típica, asociada a una obstrucción reversible del flujo de aire a través de las vías respiratorias.^{1,2}

Enfermedad crónica más frecuente en la infancia y la adolescencia.

Cuando existe una elevada reactividad de las vías respiratorias, la función pulmonar se hace inestable, los síntomas son más graves y persistentes, la respuesta aguda a los broncodilatadores es mayor, y aumenta la cantidad de medicación necesaria para controlar los síntomas del paciente. Además aumenta la magnitud de las fluctuaciones diurnas de la función pulmonar y el paciente tiende a despertarse por la noche o al amanecer con dificultad respiratoria.

En la actualidad, la hipótesis más popular acerca de la hiperreactividad bronquial (HPB) es la de la inflamación de las vías respiratorias. Tras la exposición a un estímulo iniciador de las células que contienen mediadores, se produce la activación de las células cebadas, los basófilos y los macrófagos, que segregan diversos mediadores que tienen efectos directos sobre el músculo liso del aparato respiratorio y la permeabilidad capilar, provocando así una intensa reacción local que puede seguirse de otra más crónica. Los estímulos que incrementan la reactividad de las vías respiratorias e inducen los episodios agudos de asma se pueden agrupar en siete categorías principales: alérgicos, farmacológicos, ambientales, laborales, infecciosos, relacionados con el ejercicio y emocionales.^{1,2}

La rinitis alérgica es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial (HPB), y a la inversa, la HPB frecuentemente se encuentra en pacientes con rinitis (17-25% en niños y 20-50% en adultos). Más del 80% de pacientes con HPB que en forma posterior desarrollarán asma tienen rinitis alérgica, no alérgica o ambas.³

La hiperreactividad bronquial (HPB) inducida por alérgenos con frecuencia se asocia a una historia familiar o personal de enfermedades alérgicas, como rinitis, urticaria y eccema.

Los antihistamínicos inhiben competitivamente la mayoría de las acciones farmacológicas de la histamina. En esta revisión, y acorde al reconocimiento histórico, el término antihistamínico se usa para describir drogas que actúan como antagonistas del receptor H₁. Actualmente hay una considerable evidencia que implica a la histamina en la patogénesis del asma. Existen suficientes trabajos que demuestran la eficacia de los antihistamínicos en la regulación de varios factores fisiopatogénicos involucrados en el asma: inhibición de eosinófilos activados y reclutamiento de células T, estabilización de membrana, disminución de mediadores proinflamatorios, disminución de la reactividad bronquial, inhibición de la fosfodiesterasa intracelular, disminución de la resistencia de la vía aérea.

El uso de loratadina reduce los síntomas nasales, todas estas causas están relacionadas con la respuesta inflamatoria de la vía aérea.

Esta hipersecreción en los sujetos con asma, y sobre todo durante las exacerbaciones, permite teorizar que un medicamento con efecto sobre estas secreciones pudiera ser útil agregándose a la terapia broncodilatadora y expectorante que estos pacientes requieren.

Las secreciones de las vías aéreas en sujetos con asma no sólo están incrementadas en volumen si se compara con sujetos normales; las secreciones difieren también en las propiedades viscoelásticas y reológicas. Estas diferencias cualitativas y cuantitativas se piensa que provienen tanto de la infiltración de la pared de la vía aérea por células inflamatorias como de los cambios patológicos de las células secretoras y vasos sanguíneos en la submucosa y el epitelio de la vía aérea.

La anormal dureza y adherencia de esas secreciones no son debidas únicamente a un exceso de la producción de mucina, sino también a la descamación de células epiteliales, a la fuga de albúmina a partir de la microvasculatura bronquial, a la proteína básica derivada de los eosinófilos, y al DNA liberado de células inflamatorias por lisis.

El componente obstructivo que ocurre a expensas de la hipersecreción de moco puede reducir la eficacia de las terapias inhaladas, tanto antiinflamatoria como broncodilatadora. Debido a dicha hipersecreción, es frecuente observar la formación de atelectasias segmentarias y subsegmentarias en los cursos de crisis asmáticas severas.¹⁻³

El ambroxol es un fármaco sintético utilizado desde hace dos décadas como expectorante y estimulante de la producción de surfactante pulmonar. El efecto expectorante del ambroxol obedece a un au-



mento en la secreción de agua por el epitelio bronquial, secundario a la inhibición en la absorción de sodio, lo que da lugar a un aumento en el volumen del moco con una reducción concomitante de la viscosidad, lo que mejora de manera significativa la función mucociliar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico abierto, prospectivo, no comparativo. De acuerdo a datos preliminares, se hizo un cálculo del tamaño de la muestra que determinó el requerimiento de 100 sujetos enrolados en este estudio de investigación clínica, el grupo promedio fue de 3.62 años (*Figura 1*).

La totalidad de los pacientes presentaron tos, sibilancias y antecedentes de atopias.

Quince niños contaban con antecedentes de dermatitis previa (15%), trece contaban con el antecedente de eccema (13%). Cuarenta y dos contaban con el antecedente de rinitis (42%) (*Figura 2*).

Durante la visita basal a los 100 sujetos de estudio se practicaron los siguientes estudios de laboratorio: citología nasal e IgE, y en cada una de las visitas se practicó oximetría de pulso.

Se efectuó una evaluación clínica inicial que tomó en cuenta los siguientes síntomas y signos: Sibilancias y tos productiva. La intensidad de cada uno de los síntomas y signos se calificó con base en una escala ordinal en la que los valores fueron: Ausente

= 0, leve = 1, moderado = 2, severo = 3. La intensidad de la tos se valoró también en cuatro grados: Ausencia = 0, baja frecuencia = 1, constante = 2, frecuente = 3. Solamente aquellos que alcanzaron un puntaje de 6 o mayor fueron incluidos en el estudio. Se solicitó el consentimiento informado a la madre, padre o tutor del menor a través de una carta de consentimiento informado aprobada por el Comité de Ética local.

El estudio fue llevado a cabo en la Unidad de Atención Médica Ambulatoria de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara en colaboración con varias clínicas de atención médica pediátrica, las cuales remitieron a los pacientes para su ingreso al estudio clínico, durante los meses de noviembre del 2004 a febrero 2005.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 100 pacientes, el promedio de edad fue de 3.68 años, los pacientes recibieron la combinación de estudio salbutamol/ambroxol/loratadina por vía oral en base a la siguiente tabla dosificadora:

2 a 4 años (12-16 kg)	3 mL c/8 h
4 y 6 años (16-22 kg)	4 mL c/8 h
> 6 años	5 mL c/8 h

La totalidad de los pacientes que ingresaron presentaban sibilancias considerada moderada en 70 casos, leve en 12 y en los 8 casos restantes severa, estos últimos fueron excluidos del estudio por requerir manejo intrahospitalario; todos los pacientes presentaban tos productiva. En la evaluación basal no se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de intensidad de signos y síntomas, siendo la media del puntaje obtenido de 6. De igual manera, se observaron diferencias entre los valores obtenidos en la oximetría de pulso de 88% en promedio al ingreso al proyecto, con mejoría estadísticamente significativa en el día 5 y 10 a 92% en promedio de saturación de O₂ al aire ambiente. El

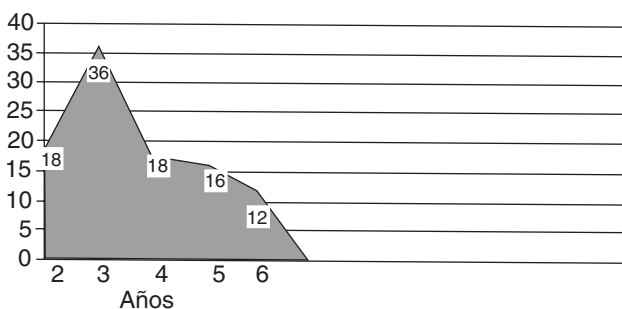


Figura 1. Grupos de edad.

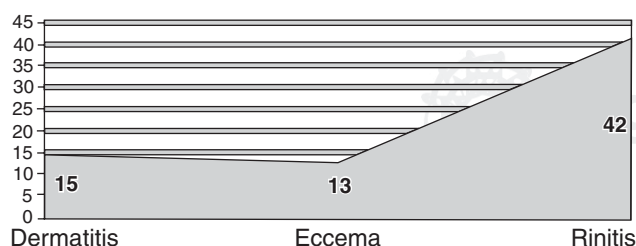


Figura 2. Antecedentes de atopias.

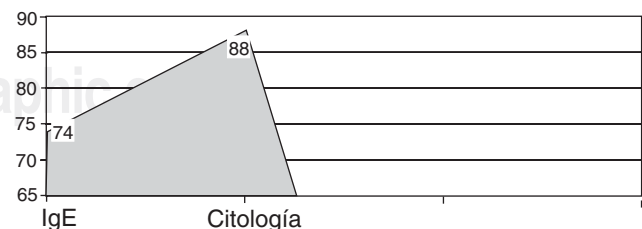


Figura 3. Inmunoglobulina E y citología nasal.

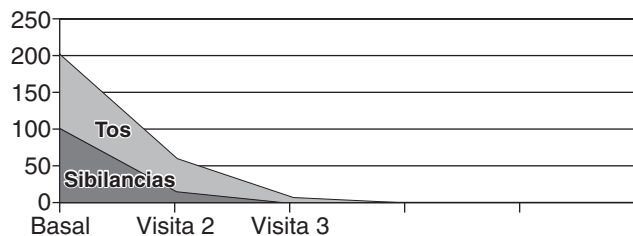


Figura 4. Sibilancias y tos.

88% de los pacientes tuvieron presencia de eosinófilos en moco nasal y 74% de ellos también presentaron positividad en la IgE (Figura 3).

Con respecto a las manifestaciones en vías respiratorias altas la mejoría clínica fue evidente estableciéndose al 5to día ausencia de rinorrea mejorando en forma significativa el libre paso del aire por las vías respiratorias altas. Las figuras 4 y 5 resumirán los datos clínicos y su estadio comparando la visita basal, con visita 2 y 3 (Figura 4).

Se reportaron 20 eventos adversos no serios, los cuales no ameritaron suspender la terapia en estudio ni recibir terapia concomitante, cediendo los mismos en un lapso no mayor de 1 hora posterior a la administración del medicamento de estudio: Temblor fino 4 (4.8%), irritabilidad 6 (7.3%), hiporexia 2 (2.4%), náuseas 2 (2.4%), dolor abdominal 2 (2.4%), vómito 4 (4.8%). No hubo reporte de eventos adversos serios (Figura 5).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El efecto broncodilatador del salbutamol ha sido documentado en numerosos estudios clínicos y constituye uno de los efectos esperables del tratamiento. La mejoría de las sibilancias puede ser explicado por

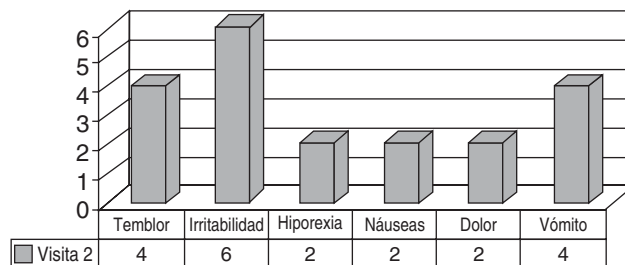


Figura 5. Eventos adversos.

el efecto del salbutamol sobre la musculatura lisa bronquial, la cual fue corroborada a través de la oximetría de pulso.

Parecería que la acción aditiva del ambroxol ocurre a nivel de las vías de pequeño y mediano calibre y también parece ser diferente del efecto aislado del broncodilatador, esto es particularmente importante en niños, ya que en aquéllos las vías aéreas periféricas tienden más a obstruirse con una relación inversa con respecto a la edad. Lo anterior marca una diferencia con los estudios realizados en adultos que debe resaltarse.

Este estudio concluye que el empleo de la combinación ambroxol-salbutamol-loratadina, es una excelente alternativa terapéutica en niños con episodios de hiperreactividad bronquial inducida por alérgenos.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Global Strategy for Asthma. Management and prevention.* National Institutes of Health. Revised 2002.
2. Sakula A. *Drugs Used in Asthma. The Pharmacological Basis of therapeutics.* 9th Ed. New York 1999: 659-682.
3. *Antihistamínicos en el asma infantil.* Dr. José Miguel escamilla. Pediatra Neumólogo Universidad de Cartagena.