

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **16**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2003**

Artículo:

Comparación de la eficacia y la tolerabilidad de la combinación salbutamol-ambroxol o del salbutamol en el tratamiento del asma bronquial en pacientes pediátricos: Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorio y paralelo

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

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*



Edigraphic.com

Comparación de la eficacia y la tolerabilidad de la combinación salbutamol-ambroxol o del salbutamol en el tratamiento del asma bronquial en pacientes pediátricos: Estudio prospectivo, doble ciego, aleatorio y paralelo

PABLO CORTÉS BORREGO*

DOUGLAS MAZA GONZÁLEZ†

JOSÉ ROBERTO VELÁSQUEZ SERRATO*

JUSTINO REGALADO PINEDA§

* Servicio Clínico de Pediatría, INER.

† Hospiten. Cancún, Quintana Roo. México.

§ Clínica de Sueño, INER.

Trabajo recibido: 04-XII-2003; Aceptado: 18-XII-2003.

226

RESUMEN

Introducción: El repunte del asma a nivel mundial, particularmente con sintomatología en la edad pediátrica, estimula el estudio de asociaciones de medicamentos que pueden ser complementarios dada la fisiopatología de la enfermedad.

Palabras clave: Asma, tratamiento, salbutamol, ambroxol, pruebas funcionales respiratorias, pacientes pediátricos.

Key words: Asthma, treatment, albuterol, ambroxol, spirometry, pediatric patients.

Material y métodos: Se realizó un estudio clínico con el fin de evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la combinación salbutamol-ambroxol, en pacientes con edad pediátrica de 6 a 14 años de edad con una crisis aguda de asma bronquial, clasificado como leve a moderado, con base en pruebas funcionales respiratorias. Los pacientes seleccionados fueron asignados de manera aleatoria a recibir la combinación salbutamol-ambroxol o únicamente salbutamol durante un período de cinco días y fueron evaluados en los días 1, 3 y 5, a través de un estudio clínico con base en un sistema de puntaje y pruebas funcionales respiratorias.

Objetivo: Conocer si en este tipo de pacientes con exacerbación de su sintomatología, existe alguna diferencia en relación a la respuesta clínica y funcional con el salbutamol, medicamento de utilidad conocida en esta patología y la combinación salbutamol-ambroxol, agente utilizado en muchos países en el mundo debido a su efecto mucolítico.

ABSTRACT

Introduction: The rise of the asthma at world level, particularly with symptoms in the pediatric age stimulates the study of associations of medications that can be complementary given the physiopathology of the illness.

Material and methods: It was carried out a clinical study with the purpose of evaluating the security, tolerability and effectiveness of the combination albuterol-ambroxol, in patient in pediatric age of 6 to 14 years with a crisis of bronchial asthma classified as mild to moderate, with base in respiratory functional tests. The selected patients were assigned from an aleatory way to receive the combination albuterol-ambroxol or only albuterol during a period of 5 days and they were evaluated in the days 1, 3 and 5, through clinical study with base in a scale system and respiratory functional tests.

Objective: To know if in this type of patient with exacerbation of their symptoms, some differences exist in relation to the clinical and functional response with the albuterol, medication of well-known efficacy in this pathology and the combination albuterol-ambroxol, agent used in many countries in the world due to its mucolytic effect.

Results: A clinical evolution was observed with tendency to the improvement in those patient whom

Resultados: Se observó una evolución clínica con tendencia a la mejoría en los pacientes que recibieron la combinación, sin que este hallazgo tuviera significancia estadística. Finalmente, se analizó la respuesta funcional al tratamiento de cada grupo, comparándose la media de las mediciones finales de capacidad vital forzada, volumen espiratorio forzado en el primer segundo y flujo espiratorio forzado al 25% y 75% de la capacidad vital forzada y se encontró que la combinación se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en el flujo espiratorio forzado al 25% y 75% de la capacidad vital forzada: ($p=0.01$). Al comparar los parámetros espirométricos entre el primero y el último día de la medicación se observó que el grupo que utilizó la combinación de salbutamol-ambroxol mostró un incremento en la capacidad vital forzada y el flujo espiratorio forzado al 25% y 75% de la capacidad vital forzada del orden del 16.8 y 20.6%, respectivamente, en comparación con el grupo que sólo recibió salbutamol cuyo incremento en los parámetros mencionados fue del 1% ($p<0.05$).

Conclusiones: Este estudio sugiere que el empleo de la combinación puede mejorar el flujo de aire a nivel de las vías aéreas medio-periféricas en pacientes pediátricos con exacerbaciones de leve a moderadas.

INTRODUCCIÓN

En el asma, la limitación al flujo aéreo es debida a varias causas, entre ellas destacan: Inflamación, edema y remodelación de la mucosa bronquial, incremento en la producción de secreciones bronquiales con la formación de tapones de moco, así como hiperreactividad de la musculatura lisa bronquial, lo que da como resultado la broncoconstricción aguda; todas estas causas están relacionadas con la respuesta inflamatoria de la vía aérea¹.

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 antiinflamatoria 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 cam-

Received the combination, the functional response was analyzed to the treatment of each group, being compared with the final measurement of FVC, FEV₁, and FEF_{25-75%} and it was found that the combination associated with an improvement statistically significant in the FEF_{25-75%}: ($p=0.01$). When comparing the spirometric parameters between the first and the last day of the medication it was observed that the group that used the albuterol-ambroxol combination showed an increment respectively in the FVC and the FEF_{25-75%} of the order of 16.8% and 20.6% in comparison with the group that only received albuterol whose increment in the mentioned parameters was of 1% ($p<0.05$).

Conclusions: This study suggests that the employment of the combination can improve the flow of air at level of peripheric airways in pediatric patient with mild to moderate exacerbations of asthma.

227

bios 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.

Esos cambios influyen para el hallazgo ocasional de moldes bronquiales de moco espeso (espirales de Cushman) en el esputo de pacientes con asma², así como el hallazgo de los cristales de Charcot-Leyden, resultado de la degeneración de eosinófilos, o los cuerpos de Creola debidos al agrupamiento de células epiteliales descamadas³.

El componente obstructivo que ocurre a expensas de la hipersecreción de moco puede reducir la eficacia de las terapias inhaladas, tanto antiinflamatoria como broncodilatadora⁴. Debido a dicha hipersecreción, es frecuente observar la formación de atelectasias segmentarias y subsegmentarias en el curso de crisis asmáticas severas^{5,6}.

El ambroxol es un fármaco sintético utilizado desde hace dos décadas como expectorante y estimulante de la producción de surfactante pulmonar⁴. El efecto expectorante del ambroxol obedece a un aumento 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^{7,8}.

Los efectos clínicos del ambroxol en pacientes pediátricos con asma bronquial se han documentado en diferentes estudios y consisten en: Aumento en la producción de expectoración, con reducción de la viscosidad de la misma, mejoría de la tos y de los roncus^{9,10}. En el presente estudio se exploraron la seguridad, tolerabilidad y eficacia de una combinación de salbutamol y ambroxol desarrollada en nuestro país. Se investigó el efecto de una combinación de ambroxol con salbutamol sobre la función ventilatoria en términos de cambios en los parámetros espirométricos de la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la CVF (FEF₂₅₋₇₅) en el curso de una exacerbación leve a moderada del asma se exploró la posible contribución del efecto de un mucolítico en la terapia antiasmática, sobre parámetros espirométricos y clínicos en pacientes en edad pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico controlado, aleatorizado y doble ciego en grupos paralelos. De acuerdo con datos preliminares, se hizo un cálculo del tamaño de muestra que determinó el requerimiento de 20 sujetos por grupo de estudio. De esta manera, se incluyeron 47 pacientes de entre 6 a 14 años de edad. La población total incluyó a 23 pacientes del sexo femenino y 24 del masculino, distribuidos de manera homogénea en los dos grupos. El promedio de edad fue de 9.12 años, con un rango de 6 a 14 años. La totalidad de los pacientes ingresó con una exacerbación aguda de asma bronquial, que fue catalogada como moderada en 33 (70.2%) de

los casos; 18 de éstos estuvieron en el grupo control y 15 en el grupo que recibió la combinación. Los 14 casos restantes fueron clasificados como exacerbación de asma leve. Todos los sujetos participantes al momento de ser incluidos en el estudio se encontraban sin tratamiento de broncodilatadores, antihistamínicos o corticosteroides en las seis semanas previas al inicio del estudio y sin evidencia clínica de infección respiratoria concomitante.

Los criterios empleados para evaluar la intensidad de las crisis fueron tomados de las guías internacionales de la Iniciativa Global para el Asma (GINA, por sus siglas en inglés)¹. Se practicó a los pacientes una espirometría inicial siguiendo los lineamientos de aceptabilidad y reproducibilidad sugeridos por la Sociedad Americana del Tórax (ATS, por sus siglas en inglés)¹¹, utilizando un equipo turbina *Pony Graphic*, de la compañía Cosmed, que comprendió la CVF, el VEF₁ y el FEF₂₅₋₇₅, seleccionándose a los sujetos con valores por abajo del 80% del valor predicho con relación a los valores de referencia de Barcelona. Asimismo, se efectuó una evaluación clínica inicial que tomó en cuenta los siguientes síntomas y signos: disnea, sibilancias, tos productiva y las características organolépticas de la expectoración. 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, y severo = 3. La intensidad de la tos se valoró también en cuatro grados: Ausencia = 0, baja frecuencia = 1, constante = 2, frecuente = 3, muy frecuente = 4. Solamente aquellos que alcanzaron un puntaje de 7 o mayor fueron incluidos en el estudio. Se solicitó el consentimiento informado a la madre del paciente a través de una carta previamente aprobada por el Comité Local de Ética e Investigación.

El estudio se llevó a cabo en la consulta externa del Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), durante el período comprendido de enero a abril de 1996. Se practicaron estudios de laboratorio antes del inicio de la terapia y al final de la misma (biometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina, radiografía del tórax y electrocardiograma). Los

pacientes seleccionados fueron asignados de manera aleatoria para recibir la combinación salbutamol-ambroxol o únicamente salbutamol, ambas en solución oral, administrada en frascos de 120mL a dosis de 5 y 7.5mL cada 8 horas, durante 5 días. Ambas soluciones contenían 0.4mg/mL de salbutamol. Los pacientes con edades de 6 a 12 años recibieron 2mg cada 8 horas de salbutamol; en tanto que aquéllos mayores de 12 años fueron tratados con 3mg cada 8 horas. Se utilizó salbutamol en aerosol como medicación de rescate en dosis de 2 inhalaciones por razón necesaria. Los pacientes acudieron a un total de 3 visitas, la de ingreso el día 0, y dos más en los días 3 y 5. Además de la valoración del médico en cada una de ellas, se proporcionó a la madre del paciente un diario de síntomas de asma para el registro de la intensidad de los datos clínicos mencionados. En cada visita se le interrogó en relación con un posible efecto adverso secundario de los medicamentos. Se realizó una espirometría en cada visita.

Los signos y síntomas se registraron como variables categóricas, y los parámetros de función ventilatoria se registraron de dos maneras: Continua (medida directa del espirómetro) y categórica (normal/anormal). En el último caso, se consideró como anormal (y como criterio de inclusión) aquel resultado de VEF₁ inferior al 80% del valor predicho.

Análisis estadístico. Se realizó mediante dos pruebas: la prueba de Chi cuadrada para las variables categóricas y la prueba de *t* de Student para muestras pareadas y para muestras independientes. En ambos casos el nivel de confianza se estableció en 0.05. Para la comparación de análisis espirométricos, se empleó ANOVA de muestras repetidas.

RESULTADOS

Se estudiaron 47 pacientes distribuidos de manera aleatoria en dos grupos: el grupo tratamiento incluyó a 24 pacientes asignados para recibir la combinación salbutamol-ambroxol, y el grupo control incluyó a 23 pacientes que recibieron únicamente salbutamol. La totalidad de los pacientes ingresó con una crisis de asma bronquial considerada moderada en 33 casos y leve en los

14 casos restantes. 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 9. De igual manera, no se observaron diferencias entre los grupos en las medias de los valores obtenidos en las pruebas de función respiratoria en la medición basal, a excepción del valor inicial del CVF, cuyos resultados fueron del 80.7 y 87% respectivamente en el grupo de estudio y en el grupo control, diferencia que no llegó a ser significativa, tanto desde el punto de vista funcional como desde el estadístico.

El análisis de los datos clínicos de asma (disnea, sibilancias, tos y expectoración), así como de las pruebas de función respiratoria como variables cualitativas, no detectó diferencias significativas entre ambos grupos ($p>0.05$) a lo largo del período de estudio. Es decir, no se observaron diferencias significativas a nivel de los datos clínicos entre la primera y la última visita entre los grupos estudiados. Del mismo modo, no se observaron diferencias al comparar las visitas 1 y 2, ó 2 y 3.

229

Diferencias entre las medias de las mediciones inicial y final

Se analizaron los mismos parámetros como variables continuas y se compararon los valores obtenidos en las mediciones basal (día 1) y final (día 5). Se obtuvieron los valores absolutos de las mediciones basal y final y el valor de la diferencia entre ambas. Al compararse el valor medio de la diferencia entre ambas mediciones en los dos grupos de pacientes se observó un valor medio de VEF₁ de 16.0% en respuesta a la administración de la combinación salbutamol-ambroxol, en tanto que el valor medio de la respuesta en el grupo control fue de 2.8%. Sin embargo, la diferencia entre ambos valores no fue estadísticamente significativa ($t=2.37$; $p>0.05$).

El valor medio del FEF_{25-75'}, en respuesta a la combinación fue de 20.6% y en el grupo control de 0.7%, resultados estadísticamente significativos ($t=2.37$; $p<0.05$). De igual manera, la media del valor de CVF en respuesta a la combinación fue de 16.8%, significativamente mejor que el observado en el grupo control de 0.9% ($t=2.33$; $p<0.05$).

Diferencias en los valores absolutos inicial y final de CVF, VEF₁ y FEF₂₅₋₇₅ dentro de los grupos de tratamiento y control

Al comparar las medias del valor de las mediciones inicial y final de CVF, VEF₁ y FEF_{25-75%} como por ciento del predicho entre los dos grupos de estudio, se observó una respuesta mayor al tratamiento en el grupo que recibió la combinación. La Figura 1 ilustra el cambio en la CVF entre los grupos estudiados. El grupo de estudio mostró una mejoría de 16.8% del valor predicho en comparación con el grupo control donde dicho parámetro espirométrico sólo se incrementó aproximadamente 1%, la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p<0.001$). La Figura 2 muestra las medias de los valores inicial y final del VEF₁ para los grupos de tratamiento y control. Nuevamente se aprecia como el grupo de tratamiento muestra un mayor grado de mejoría en comparación con el grupo control, siendo dicha diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$).

Finalmente, en la Figura 3 se aprecia el cambio en el FEF_{25-75%} al inicio y al final del estudio. En este caso, el grupo de tratamiento combina-

do mostró un incremento mayor del FEF_{25-75%} como porcentaje del predicho que el grupo control ($p<0.005$).

La Tabla I muestra la mejoría en los parámetros espirométricos entre los grupos estudiados. Al analizar las variables espirométricas como mejoría vs no mejoría, tomando como criterio de mejoría al incremento en por lo menos un 12% del valor basal de CVF, VEF₁ o FEF_{25-75%}, fue posible observar que los niños del grupo 1 (salbutamol-ambroxol) presentaron proporciones discretamente mayores de respuesta al tratamiento en comparación con el grupo control, no obstante que las diferencias no alcanzaron la significancia estadística en los tres parámetros. La CVF incrementó su valor en por lo menos un 12% en comparación con el valor inicial en 6 de 24 sujetos sometidos al tratamiento combinado, mientras que en el grupo que recibió únicamente salbutamol mostró dicho grado de mejoría en 3 de los 23 sujetos que comprendían dicho grupo (Chi cuadrada=1.08; $p=0.29$). En relación con el VEF₁ se observó que 9 de 24 sujetos del grupo de tratamiento combinado mostraron mejoría en comparación con 3 de 23 sujetos del grupo de tratamiento simple (Chi cuadrada=3.69; $p=0.054$). Finalmente, el FEF_{25-75%} mejoró en 7 sujetos del grupo de tratamiento combinado en

230

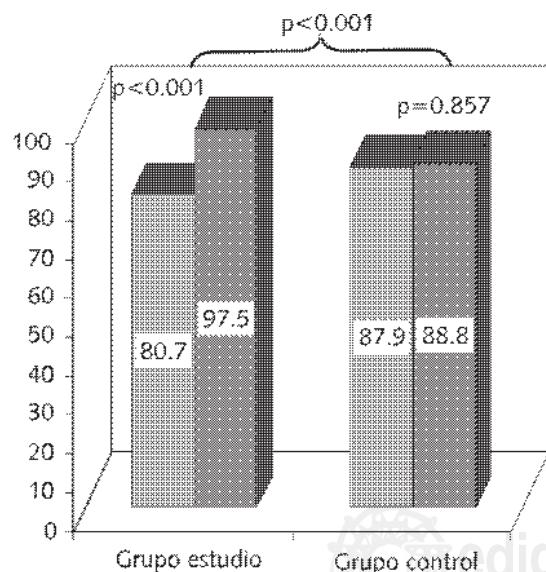


Figura 1. Medias del valor absoluto de las mediciones inicial y final de CVF para los grupos de estudio y control. Se indica en cada caso el valor de p obtenido mediante la prueba de t para muestras pareadas.

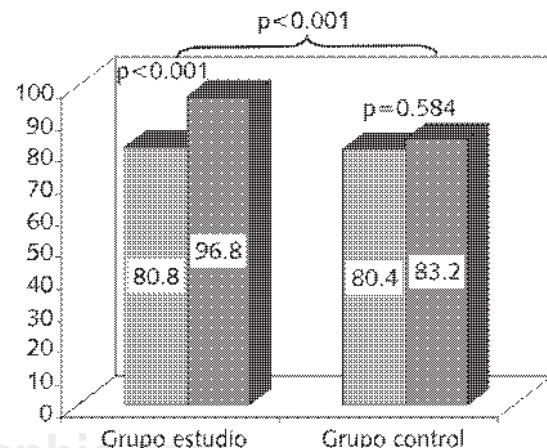


Figura 2. Se expresan los valores de VEF₁ inicial y final para los grupos tratamiento y control como media del porcentaje obtenido. Se indica en cada caso el valor de p obtenido mediante la prueba de t para muestras pareadas.

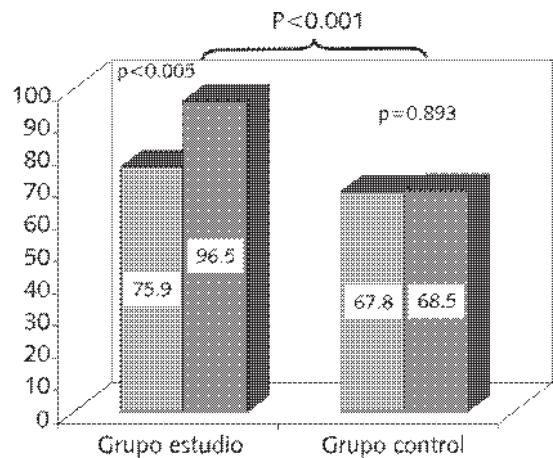


Figura 3. Se expresan los valores del FEF_{25-75%} inicial y final para los grupos tratamiento y control, como media del porcentaje obtenido. Se indica en cada caso el valor *p* obtenido mediante la prueba de *t* para muestras pareadas.

comparación con 2 de 23 sujetos que recibieron tratamiento simplificado (χ^2 cuadrada=3.18; $p=0.075$).

No se observaron efectos adversos durante el estudio.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El efecto broncodilatador del salbutamol ha sido documentado en numerosos estudios clínicos y constituyó uno de los efectos esperables del tratamiento en los dos grupos de pacientes al haber contado debidamente con los criterios de inclusión al estudio. La mejoría de las sibilancias y disnea en ambos grupos puede ser explicado por el efecto del salbutamol sobre la musculatura lisa bronquial con la consecuente dilatación bronquial, la cual fue corroborada a través de pruebas de función respiratoria. La vía inhalatoria, la más adecuada para la administración del broncodilatador, no se utilizó en el estudio para no agregar un factor confuso más, como lo sería la técnica inhalatoria, sobre todo en este grupo etario.

En las pruebas funcionales respiratorias basales se pudo documentar obstrucción leve a moderada en los pacientes de ambos grupos, lo que permitió evaluar la respuesta de la terapia broncodilatadora sola (grupo control) y la adicio-

nada con ambroxol (grupo de estudio) y, se observó que la respuesta funcional del grupo de estudio tendió a ser mejor en términos de VEF₁, pero sin llegar a alcanzar significancia estadística (16% vs 2.8%; $p>0.05$).

Al evaluar la respuesta funcional en el parámetro FEF_{25-75%}, el aumento fue mejor (20.6%) que en el grupo control (0.7%) ($t=2.37$) alcanzando significancia estadística ($p<0.05$).

Cabe aquí hacer dos aclaraciones con respecto al FEF_{25-75%}:

1. El FEF_{25-75%}, como medida del flujo aéreo en vías medio-periféricas, es una de las medidas que están más influenciadas por la qué tan larga espiración mantenida durante el estudio.
2. Siendo el FEF_{25-75%} un flujo promedio del 50% de la CVF, variaciones en ésta hacen variar necesariamente aquélla ya que los valores calculados serán falsamente elevados o disminuidos de acuerdo con la CVF.

En el estudio, se elevó la CVF, y el cálculo del FEF_{25-75%} se basó en rangos de valores mayores. Lo anterior sugiere interpretar con cautela los resultados en FEF_{25-75%} ante una variación de la CVF.

De acuerdo con la Figura 1, el grupo de estudio muestra valores de CVF, como porcentaje del predicho, más bajos que el grupo control. A pesar de que la selección de los participantes se realizó de acuerdo con lo comentado en la sección de *Métodos*, el grupo de estudio resultó con valores de la CVF más bajos. Una posible explicación es que a pesar del cegamiento, el grupo experimental se conformó con sujetos cuyos valores de CVF fueron más bajos. Este sesgo de selección, en todo caso estaría en contra de la hipótesis del trabajo, es decir que los sujetos más graves, al recibir la maniobra experimental, tendrían menores efectos. Por otra parte, cuando se analiza la Figura 2, se observa que no existieron diferencias en los valores predichos de VEF₁ entre los grupos estudiados. Como se menciona en la sección de *Métodos*, la selección de sujetos se realizó tomando en cuenta los valores de VEF₁ como porcentaje del predicho y no se tomaron en cuenta otro tipo de parámetros espirométricos.

Tabla I. Mejoría espirométrica de acuerdo al grupo de estudio.

Parámetro espirométrico	Salbutamol + Ambroxol n=24	Salbutamol n=23	p*
CVF	6	3	0.29
VEF ₁	9	3	0.054
FEF _{25-75%}	7	2	0.075

* Valor de p de acuerdo a prueba de Chi cuadrada.

La respuesta al tratamiento fue corroborada al encontrarse cambios significativos en los valores absolutos en cada uno de los parámetros al comparar el valor final contra el inicial dentro de cada grupo. Más aún, al compararse los valores finales de CVF, VEF₁ y FEF_{25-75%} entre los grupos de tratamiento y control, se encontraron diferencias estadísticamente significativas solamente en el valor de FEF_{25-75%}, y una tendencia hacia la mejoría en el VEF₁ ($p=0.058$); ambos datos relevantes, aun y cuando son marginales con respecto al VEF₁, ya que señala el efecto de la maniobra experimental sobre los dos parámetros espirométricos que mejor reflejan el flujo de aire en vías aéreas periféricas. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas al comparar los valores finales de CVF.

Los resultados obtenidos al analizar los cambios en las pruebas de función respiratoria en respuesta a las dos modalidades de tratamiento, como variables cualitativas, es decir mejoría vs no mejoría (esto es una variación $> 12\%$), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

En términos generales, los cambios ventilatorios más tempranos en respuesta a la terapia broncodilatadora se observan en VEF₁, FEF_{25-75%} y CVF. Sin embargo, puede persistir obstrucción de las vías de pequeño y mediano calibre (FEF_{25-75%}), aun cuando se hayan normalizado los otros parámetros. Por otro lado, una proporción no despreciable de pacientes con asma bronquial en edad pediátrica pueden tener cifras normales de VEF₁ cuando se encuentran asintomáticos, aun en presencia de cifras anormales de FEF_{25-75%}, lo que evidencia una probable obstrucción subclínica, susceptible de ser corregida.

Pareciera que la acción aditiva del ambroxol ocurre con mayor intensidad 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 más que probablemente en adultos, ya que en aquéllos las vías aéreas periféricas tienden más a obstruirse con una relación inversa con respecto a la edad¹². Lo anterior marca una diferencia con los estudios realizados en adultos que debe resaltarse, con excepción del asma fatal en la que casi invariablemente se encuentra obstrucción generalizada de las vías aéreas por tapones de moco en niños, al igual que en adultos^{13,14}.

Por otro lado, desde el punto de vista de la sintomatología, no hubo diferencias al comparar ambos grupos. No se pudo descartar la participación de infección viral como factor desencadenante de la exacerbación del asma en los pacientes estudiados; sin embargo, se esperaba que la distribución de dicha variable fuera homogénea en la totalidad de la muestra^{6,15}. La mejoría de la tos y expectoración siguieron un curso paralelo a la mejoría de las sibilancias y la disnea. No obstante que se observaron tasas de respuesta levemente mejores al tratamiento en el grupo que recibió la combinación, no hubo diferencias significativas en el grado de mejoría de los datos clínicos de asma en el curso del estudio. Sin embargo, la diferencia a medir es tan sutil que podría requerir una muestra mucho mayor para demostrarla. Con lo obtenido, los resultados indican que el uso de la combinación de salbutamol-ambroxol no es superior al uso del broncodilatador solo, desde el punto de vista sintomático durante el lapso de tiempo y con la muestra que constituyó el estudio.

Este estudio sugiere que el empleo de la combinación puede mejorar el flujo aéreo a nivel de las vías aéreas medio-periféricas en pacientes pediátricos con exacerbaciones de leve a moderadas; sin embargo, se requieren más estudios para llegar a conclusiones firmes.

REFERENCIAS

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised, 2002.

2. **Sakula A.** *Charcot-Leyden Crystals and Curschman Spirals in Asthmatic Sputum*. Thorax 1986;41:503-507.
3. **Leff AR.** *Pulmonary and Critical Care Pharmacology and Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996:681-694.
4. **Serafin WE.** *Drugs Used in Asthma*. In: Hardman J, Molinoff P, Goodman A, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:659-682.
5. **Hoggg JC.** *Pathology of Asthma*. In: Holgate ST, editor. *Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment*. London: Academic Press, 1993:17-25.
6. **Curti PC, Genghini M.** *Role of Surfactant in Alveolar Defense Against Inhaled Particles*. Respiration 1989;55 suppl(1):60-67.
7. **Tamaoki J, Chiyotani A, Yamauchi F, Takeuchi S, Takizawa T.** *Ambroxol Inhibits Na⁺ Absorption by Canine Airway Epithelial Cells in Culture*. J Pharm Pharmacol 1991;43:841-843.
8. **Mistretta A, Crimi N, Palermo F, Oliveri R, Vancheri C, Vigneri G, et al.** *Lung Permeability in Smokers after Ambroxol Treatment*. Respiration 1989; 55 suppl(1): 79-83.
9. **Baur X.** *Treatment of the Severe Asthma Attack and Status Asthmaticus*. Fortschr Med 1989;107:91-95.
10. **Baldini G, Gucci M, Taro D, Memmini C.** *A Controlled Study on the Action of a New Formulation of Ambroxol in Asthmatiform Bronchitis in Children*. Minerva Pediatr 1989;41:91-95.
11. **American Thoracic Society.** *Medical Section of the American Lung Association. ATS Standardization of Spirometry-1987 update*. Am Rev Respir Dis 1987;136:1285-1298.
12. **Sturges JM.** *Mucous Secretions in the Respiratory Tract*. Ped Clin North Am 1979;26:481-501.
13. **Ramzi SC, Vinay K, Tucker C, Robbins.** *Patología Estructural y Funcional*. 6a ed. Madrid: McGraw-Hill, 2000:746.
14. **Adkinson F, Ynginer J, Busse W.** *Allergy Principles and Practice*. 14th ed. St. Louis: Mosby, 1998:520-531.
15. **Johnston SL.** *Bronchial Hyperresponsiveness and Cytokines in Virus Induced Asthma Exacerbations*. Clin Experimental Allergy 1997;27: 7-9.

Correspondencia:

Dr. Pablo Cortés Borrego. Servicio Clínico de Pediatría, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, DF, 14080.
E-mail:ndocpcb@yahoo.com.mx

