

# Uso de dexametasona y salbutamol nebulizados en bronquiolitis aguda. Estudio clínico comparativo

Roberto Enrique Gómez-y-López,<sup>a</sup> Juan Francisco Hernández-Sierra,<sup>b,\*</sup> Benito Antonio Torres-Ruvalcaba,<sup>b</sup> Elsa Martínez-Puente<sup>a</sup> y María del Carmen Martínez-García<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital General de Zona con Medicina Familiar 1, IMSS, San Luis Potosí, SLP, México

<sup>b</sup>Facultad de Medicina de Universidad Autónoma de San Luis Potosí, SLP, México

<sup>c</sup>Unidad de Investigación, Hospital de Pediatría, Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 2 de febrero de 2007

Aceptado: 9 de febrero de 2007

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de salbutamol y dexametasona nebulizados comparados con salbutamol solo en pacientes con bronquiolitis aguda.

**Material y métodos:** Estudio clínico controlado, aleatorizado, en pacientes de 1 a 18 meses de edad con diagnóstico de bronquiolitis aguda y evolución menor de tres días. Se asignaron dos grupos: 1) salbutamol (n = 24) o 2) salbutamol más dexametasona (n = 25) administrado por micronebulizaciones cada cuatro horas por 24 horas. Se midieron las frecuencias cardíaca y respiratoria, la gravedad del cuadro mediante el Respiratory Distress Assignment Index, el Silvermann-Andersen, saturación de O<sub>2</sub> y tiempo de desaparición de la dificultad respiratoria y frecuencia de altas en 24 horas.

**Resultados:** No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio, excepto en la frecuencia de altas hospitalarias en las primeras 24 horas, 75 vs 96 % p < 0.04 respectivamente.

**Conclusiones:** La aplicación de salbutamol más dexametasona es más rápida para controlar la dificultad respiratoria en niños con bronquiolitis aguda en comparación con la aplicación de salbutamol solo.

## Palabras clave:

Estudio clínico controlado, bronquiolitis aguda, tratamiento, beta-agonistas nebulizados, esteroides nebulizados

## SUMMARY

**Objective:** Assess the efficacy of nebulized salbutamol and dexamethasone compared with nebulized salbutamol, in patients with bronchiolitis.

**Material and methods:** A blinded clinical trial was performed with 49 patients between 1-18 months diagnosed with bronchiolitis with three days or less of disease evolution. Participant's parents signed an informed consent and patients did not receive prior medication. Patients were randomly assigned to two groups: nebulized salbutamol or salbutamol plus dexamethasone, which they received every four hours during twenty-four hours. We measured heart and respiratory rate; respiratory distress index, oxygen saturation, and Silverman Andersen scores.

**Results:** No significant differences were found between groups for treatment response; but the frequency of hospital release at 24 hrs was significant among groups; 75 vs 96 % respectively (p = 0.04).

**Conclusions:** The administration of salbutamol plus dexamethasone is more effective in the control of respiratory distress in children with bronchiolitis compared with the use of salbutamol alone.

## Keywords:

Controlled clinical study, bronchiolitis, nebulized  $\beta$ -2 agonist, nebulized steroids

## Introducción

La bronquiolitis aguda es el padecimiento de vías aéreas inferiores. Es más frecuente en lactantes, lo que requiere la hospitalización de 1 a 2% de estos niños cada año.<sup>1-4</sup> En aproximadamente 75% de los casos la causa es viral y se presenta con más frecuencia durante el otoño y el invierno, aunque se pueden encontrar casos esporádicos a lo largo de todo el año.<sup>5-7</sup>

Las manifestaciones clínicas e inmunológicas de la bronquiolitis aguda están bien establecidas dentro de la práctica pediátrica con gran similitud con el asma bronquial, incluyen-

do la elevación estadísticamente significativa de los niveles séricos de inmunoglobulina E (IgE) después de la infección por virus sincitial respiratorio, liberación de histamina,<sup>8</sup> liberación de leucotrieno C4,<sup>9</sup> aumento en los niveles de inmunoglobulina G4 (IgG4)<sup>10</sup> y desgranulación de eosinófilos.<sup>11</sup>

Aunque el tratamiento habitual de la bronquiolitis aguda consiste en la aplicación de medidas de sostén tales como la administración de oxígeno y la humidificación del ambiente, desde los años 50 se han utilizado broncodilatadores en forma empírica por la semejanza clínica con el asma bronquial, por lo que en la actualidad muchos médicos pediatras utilizan ampliamente salbutamol.<sup>12</sup>

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Juan Francisco Hernández-Sierra. Maestría en Ciencias en Investigación Clínica. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Venustiano Carranza. 78210 San Luis Potosí, SLP. Tel.: (01 48) 262 345, extensión 519, Fax: (01 48) 262 352.

Con la aparición de la Medicina Basada en Evidencia se ha abierto una polémica acerca del uso del salbutamol ya que, al comparar estudios clínicos controlados, se muestran resultados contradictorios con respecto a la respuesta clínica.<sup>13-17</sup> Estas diferencias se pueden explicar por el uso de diferentes vías de administración del medicamento (oral, parenteral o nebulizado), las dosis utilizadas y los intervalos de administración del medicamento.<sup>18-25</sup>

Otro grupo de medicamentos muy utilizados es el de los corticoesteroides.<sup>26-31</sup> Aunque en forma nebulizada se haya ensayado solamente la budesonida, sin eficacia aparente.<sup>32</sup> A pesar de lo anterior, se emplea en forma empírica la combinación de salbutamol más dexametasona nebulizada (presentación parenteral) en el manejo de la bronquiolitis con resultados aparentemente buenos en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria y los efectos adversos.

Por lo anterior, se decidió realizar un estudio clínico controlado para comparar dexametasona y salbutamol nebulizados contra salbutamol nebulizado solo, utilizando parámetros fáciles de reproducir y con validez ya establecida. Se consideró como evento final la desaparición de los signos de dificultad respiratoria en menos de 24 horas en pacientes hospitalizados con bronquiolitis aguda.

## Material y métodos

Se realizó un estudio clínico controlado, aleatorizado y doble ciego, en los Servicios de Urgencias y Pediatría Médica de Lactantes del Hospital General de Zona 1, Segundo Nivel de Atención Médica, IMSS, San Luis Potosí, San Luis Potosí. El protocolo fue previamente aprobado por el Comité local de ética del hospital.

Se incluyeron 49 pacientes de uno a 18 meses de edad que acudieron al Servicio de Urgencias de la Unidad, con diagnóstico clínico y radiológico de bronquiolitis aguda, síntomas de hasta 72 horas de evolución, presencia de signos de dificultad respiratoria con puntuación de más de 2 en la escala Respiratory Distress Assignment Index (RDAI)<sup>16</sup> y más de 0 en la escala Silvermann-Andersen (SA), con carta de consentimiento informado firmada cuando menos por uno de los padres. Se excluyeron a los pacientes con cuadro previo de broncospasmo o bronquiolitis, antecedentes de prematu-

### Cuadro I. Características demográficas de pacientes con bronquiolitis aguda

VARIABLES	Salbutamol n = 24	Salbutamol más dexametasona n = 25
Sexo masculino	50 %	52 %
Edad en meses media (DS)	5.7 (1.3)	5.22 (1.6)
Seno materno actual	50 %	56 %
Tabaquismo hogar	28 %	32 %
Peso < percentil 90	50 %	64 %

\* Diferencias no significativas en ninguna variable.

rez, cardiopatía congénita o neumopatía crónica, sospecha clínica o radiológica de bronconeumonía y a los que recibieron los medicamentos del estudio en las 48 horas anteriores. Los pacientes que suspendieron el tratamiento antes de las 24 horas de su inicio fueron eliminados del estudio.

Se registraron edad, sexo, antecedentes de alergia familiar, tabaquismo intrafamiliar, alimentación actual al seno materno y peso mayor a percentil 90.

Se midieron las frecuencias cardíaca y respiratoria, la calificación en la escala de SA, el RDAI y la oximetría pulsodigital (oxímetro marca Nonin modelo 9500, Onix) al ingreso, antes del tratamiento y cada 4 horas hasta completar las 24 horas.

Se aplicaron tratamientos con salbutamol 0.3 ml (Ventolín® para nebulizar, Glaxo-Wellcome, 5 mg/ml) o con salbutamol en la misma dosis más dexametasona 0.5ml (Alín®, Chinoín, 4 mg/ml).

Se dividieron en forma aleatoria los pacientes en dos grupos por bloques de 4, un grupo 1 con 24 pacientes que recibieron salbutamol nebulizado sólo y un grupo 2 de 25 pacientes que recibieron salbutamol más dexametasona. Se dieron 6 dosis cada 4 horas o hasta presentar desaparición de los signos de dificultad respiratoria. Tanto los pacientes como la enfermera y el médico que registraba los datos desconocían cuál era el grupo de estudio. Los medicamentos se presentaron en frascos de PVC opacos con semejantes características organolépticas. Se utilizó un micronebulizador tipo Air-lite Baxter Misty-Neb, código 002033MX, con oxígeno a 5 litros por minuto por medio de flujómetros calibrados y sin fugas.

### Análisis estadístico

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para cada una de las variables involucradas de acuerdo con su escala y su distribución. Para evaluar la distribución, se utilizó sesgo y kurtosis de D'Agostino y la prueba de Levene para homogeneidad de varianzas. El análisis bivariado de las variables continuas se realizó mediante U de Mann-Whitney con distribución no paramétrica y mediante t de student con distribución normal y mediante Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher en las variables categóricas de acuerdo con el número de esperados por casilla.

Se consideró valor significativo con  $p < 0.05$  (las pruebas de hipótesis fueron realizadas a 2 colas). Paquetes R 1.3, y SPSS ver.12.

## Resultados

Se distribuyeron los 49 pacientes que participaron en el estudio en 2 grupos, 24 en el grupo de salbutamol (grupo 1) y 25 en el grupo de salbutamol más dexametasona (grupo 2).

Ambos grupos fueron comparables en cuanto a sus características basales sociodemográficas (edad, sexo, frecuencia de sobrepeso y de tabaquismo intradomiciliario, Cuadro I) y clínicas (tiempo de evolución, RDAI, SA, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de O<sub>2</sub>, Cuadro II).

**Cuadro II. Características clínicas basales en pacientes con bronquiolitis aguda por grupo de estudio**

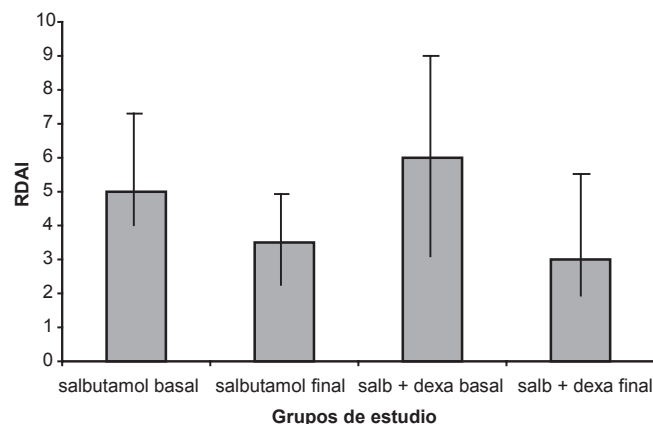
Variable	Salbutamol más dexametasona n = 24	Salbutamol n = 25
Tiempo de evolución (horas)*	44 (22.1)	44 (21.2)
F. Cardíaca Basal/minutos*	139 (8.3)	149 (26.2)
F. Respiratoria Basal/minutos*	54 (7.1)	56 (8.3)
Saturación O <sub>2</sub> basal (%)*	87 (5.3)	86 (5.8)
RDAI basal (puntos)**	5 (4-7)	6 (3-9)
SA Basal (puntos)**	3 (1-4)	3 (1-5)

Diferencias no significativas en ninguna variable.  
\*media y DS; \*\* mediana (rango intercuantil 95%).

En la figura 1, se presentan las medianas y el rango intercuartil a 95 %, obtenidos en el RDAI antes y después del tratamiento por grupo de estudio. Se pudo observar en ambos casos una disminución significativa que, sin embargo, fue mayor en el grupo 2. La frecuencia cardíaca basal se incrementó en ambos grupos sin diferencia entre estos (Cuadro III).

En cuanto a la frecuencia respiratoria, se observó en los 2 grupos una disminución post-aplicación de 21 y de 24 % respectivamente al compararse con la determinación basal con incremento en la saturación de oxígeno en ambos grupos de 4 % desde la primera aplicación. La diferencia entre grupos no fue significativa.

El promedio de horas de estancia hospitalaria fue de 15.7 horas y DS 4.6 horas en el grupo 2 (salbutamol más dexametasona) contra 18.7 horas y DS 5.3 horas en el grupo 1 (salbutamol sólo) lo que no representa una diferencia significativa entre ambos grupos. Sin embargo, se encontró que la proporción de pacientes sin dificultad respiratoria y susceptibles de egresar al completar las 24 horas de tratamiento fue significativamente mayor en el grupo 2 con el 96 % de los pacientes (24/25) en comparación con el grupo 1 con solo el 75 % (18/24),  $p = 0.048$  (prueba exacta de Fisher).



**Figura 1.** Medidas basales y finales (medianas y rango intercuartil 95 %) en la escala RDAI para los grupos de Salbutamol y Salbutamol más dexametasona.

**Cuadro III. Valores finales de frecuencia cardíaca por minuto en pacientes con bronquiolitis aguda por grupo de estudio**

Grupo	Media*	Mediana	Mínimo	Máximo
Salbutamol	151	152	124	164
Salb + Dexta	150	148	123	168

\* Diferencias no significativas en ninguna variable

## Discusión

La bronquiolitis constituye una de las patologías de vías respiratorias inferiores, que con mayor frecuencia requiere hospitalización; por lo tanto, su manejo debe permitir una resolución rápida de la dificultad respiratoria que caracteriza esta enfermedad.

Con la aparición de la Medicina Basada en Evidencia y con la evaluación de los estudios clínicos controlados y de la meta-análisis, se ha presentado controversia acerca del empleo de salbutamol;<sup>12</sup> dichas diferencias pueden explicarse por el uso de diferentes vías de administración del medicamento (oral, parenteral o nebulizado), dosis, intervalo de administración, uso concomitante de epinefrina racémica y a las diferentes formas de evaluación de su eficacia.<sup>13-25</sup>

En nuestro estudio, se registró la acción de este medicamento al nebulizarse en forma individual, con mejoría en todos los parámetros sin que existiera taquicardia que impidiera su administración. Sin embargo, no se contó con un grupo placebo que permitiera hacer la comparación con la evolución natural de la enfermedad; pero sabemos que los estudios publicados sugieren que, sin intervención, normalmente se observa mejoría hasta las 72 horas y no a las 24 horas como en nuestro trabajo.<sup>6</sup>

Desde más de 30 años, también se han empleado, en el manejo de la bronquiolitis, medicamentos antiinflamatorios de tipo esteroideo con aplicación por vía parenteral, aunque en última fechas se ha ensayado solamente la budesonida en forma nebulizada con resultados no significativos desde el punto de vista estadístico y clínico. Sin embargo, el mecanismo de acción de los esteroides, a través de su unión con el receptor glucocorticoide citoplasmático, aumenta la síntesis y la expresión de los receptores beta 2-adrenérgicos, lo que sugiere una *sinergia* en la acción de estas sustancias; por esta razón, el uso de corticoesteroides pudiera teóricamente ser de utilidad y potenciar la eficacia del salbutamol en el manejo de la bronquiolitis.<sup>26-31</sup>

En nuestro trabajo, se estudiaron dos grupos de pacientes, comparables en sus características basales y severidad del padecimiento. No se encontraron diferencias entre los 2 grupos después de la intervención, a excepción de la proporción de pacientes sin dificultad respiratoria a las 24 horas, que fue significativamente mayor en el grupo 2 (salbutamol más dexametasona) y que incrementó por lo tanto la frecuencia de egreso del servicio a las 24 horas.

Este trabajo nos indica que el uso de la combinación salbutamol más dexametasona nebulizados es mejor que el

uso de salbutamol solo para la desaparecer los signos de dificultad respiratoria en bronquiolitis aguda. Se sugiere efectuar nuevos ensayos con este esteroide en solución fabricada específicamente para nebulizar. Además, es necesario evaluar la frecuencia de administración de los medicamentos así como la creación de una cohorte para seguimiento a largo plazo con el objetivo de determinar la incidencia de asma bronquial en este grupo.

## Referencias

1. **González-Saldaña N.** El paciente pediátrico infectado. Guía para el diagnóstico y tratamiento Tercera edición. México D.F., México. Editorial Trillas 1997;147-150.
2. **Oski F.** *Pediatría. Principios y práctica.* Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 1993. p. 1399-1400.
3. **Krugman S.** *Infectious Diseases of Children.* Ninth edition. Saint Louis Mosby Year Book 1993. p 356-357.
4. **Henderson FW, Wallace AC, Collier AM, Denny FW.** The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1994;95:183-190.
5. **Glezen WP.** Pathogenesis of bronchiolitis-Epidemiologic considerations. *Pediatr Res* 1977;11:239-243.
6. **Denny FW, Clyde WA.** Acute lower respiratory tract infection in non-hospitalized children. *J Pediatr* 1986;105:635-646.
7. **Martin AJ, Gardner PS, McQuillin J.** Epidemiology of respiratory tract infections among pediatric inpatients over a six-year period in north-east England. *Lancet* 1978;11:1035-1038.
8. **Williver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E, Vaughan RS, Ogra PL.** The development of respiratory syncytial virus-specific Ig E and the release of histaminein nasofaringeal secretions after infection. *N Eng J Med* 1981;305:841-846.
9. **Volovitz B, Faden N, Ogra PL.** Release of leukotriene C4 in respiratory tract during viral infection. *J Pediatr* 1987;110:87-90.
10. **Dang-Bull RH, Molinaro GA, Kettering JD, Heiner DC, Imagawa DT, StGerne J.** Virus-specific Ig E and Ig G4 antibodies in serum of children infected with respirator syncytial virus. *J Pediatr* 1987;110:87-90.
11. **Garofalo R, Kimpen JL, Welliver RC, Ogra PL.** Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992;120:28-32.
12. **King V, Viswanathan M, Bordley C, Jac A, Carey T.** Pharmacologic tratment for bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:127-137.
13. **Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Kopp LJ, McDowell I, Li MM.** Randomised trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991;118:807-811.
14. **Schuh S, Canny G, Reisman JJ.** Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990;117:633-637.
15. **Mallol J, Barrueto L, Girardi G.** Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age, analysis of four forms of therapy. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:298-303.
16. **Sanchez I, DeKoster J, Powell R, Wolstein R, Chernick K.** Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-151.
17. **Menon K, Sutcliffe T, Klassen T.** A randomised trial comparing the efficacy of epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:686-692.
18. **Gadowski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T.** Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994;93:907-912.
19. **Gadowski AM, Aref GH, El Din OB, El Sawy IH, Khallaf N, Black RE.** Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *J Pediatr* 1994;124:131-138.
20. **Cenzislier R, Saraclar Y, Adaloglu G, Tuncer A.** Effect of oral and inhaled albuterol in infants with bronchiolitis. *Acta Paed Jap* 1997;39:61-63.
21. **Chowdhury D, Al Howari M, Khalil M, Al-Frayhn AS, Chowhury S, Ramin S.** The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: A clinical trial. *Ann Trop Paed* 1995;15:77-84.
22. **Scheich PJ, Hurt TL, Walkley EL, Mullen M, Archivald LF.** The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:184-188.
23. **Ho L, Landau LI, Le Souef PN.** Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991;66:1061-1064.
24. **Flores G, Horwitz R.** Efficay of B2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997;100:233-239.
25. **Kellner JD, Gadowski AM, Wang EE.** Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;15:1166-1172.
26. **Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K.** Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;15:512-517.
27. **Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MN.** Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: A randomised controlled trial. *J Pediatr* 1997;130:191-196.
28. **Roselvet G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick E.** Dexamethasone in Bronchiolitis: A randomized controlled trial, *Lancet* 1996;348:292-295.
29. **Tai A, Bavlisky CH, Yohai D, Bearman J, Gorodisher R, Moses SH.** Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71:13-18.
30. **Dabbous I, Tkachyk JS, Stamm SJ.** A double blind study on the effects of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. *Pediatrics* 1966;37:477-484.
31. **Welliver RC.** *Therapy for bronchiolitis: Help wanted* (Ed). *J Pediatr* 1997;130:170-172.
32. **Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL.** Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children (Cochrane review). *The Cochrane library* 2006;3.