

Aminofilina y fenoterol en niños con crisis asmática

Aminophyllin and fenoterol in children with asthmatic crisis

SEGURA Alvaro*, **ROMERO Silvia***, **RAZURI Antero***, **GARCIA Alfredo***,
UGARTE Claudia**, **WHU Rafael*****, **CHIARELLA Pascual******, **ZEGARRA
Oswaldo***.

* Médico Cirujano, Universidad Peruana Cayetano Heredia

** Departamento de Pediatría. Hospital Nacional Cayetano Heredia

*** Instituto de Salud del Niño. Universidad Peruana Cayetano Heredia

**** Residente de Neumología Pediátrica. Hospital Nacional Cayetano Heredia.
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

SUMMARY

This study compares the clinical and adverse effects of two medication schemes, fenoterol in MDI (metered dose inhaler) 100 ugr compared with fenoterol in MDI 100 ugr plus intravenous aminophylline for mild and moderate asthma crisis treatment pediatric population. For this purpose, fifty patients were included in this study in a randomized manner, with twenty five patients per scheme. The parameters evaluated during a 2 hours period were: Bierman.Pierson asthma crisis score, cardiac frequency, tremor presence, peak espiratory flow rate (PERF). In addition, the appearance of side effects was reported. There was no significant difference between groups concerning to the initial characteristics and the clinical effects of treatment, being the recovery similar in both schemes. On the other side the fenoterol in MDI plus intravenous aminophylline scheme was associated with more adverse effects, primarily gastrointestinal. It was also observed that the clinical score at entry constitutes a prognostic factor for the schemes.(Rev Med Hered 1994; 5: 138-145).

KEY WORDS: Fenoterol, aminophylline, asthma, children, metered dose inhaler.

RESUMEN

El presente estudio compara los efectos clínicos y colaterales de dos esquemas de medicación, fenoterol en MDI (micro dosificador inhalatorio) de 100 urg versus fenoterol en MDI de 100 ugr más aminofilina endovenosa, para el tratamiento de crisis de asma leve-moderada en población pediátrica. Los parámetros evaluados fueron: puntuación de crisis de asma de Bierman-Pierson, frecuencia cardíaca, presencia de tremor, pico espiratorio forzado (PEF). Además se consignó la aparición de otros efectos colaterales, durante un

período de 2 horas. Fueron incluidos cincuenta pacientes: veinticinco para cada esquema en forma randomizada. Se encontró que no hubo diferencia significativa entre los grupos de pacientes en cuanto a sus características al ingreso y el efecto clínico del tratamiento, siendo la mejoría en ambos casos similar. Por otro lado el esquema de fenoterol en MDI más aminofilina endovenosa se asoció a un número mayor de efectos adversos, principalmente gastrointestinales. Se observó además que los puntajes clínicos al ingreso constituyen un factor pronóstico para ambos esquemas. (Rev Med Hered 1994; 5:138-145).

PALABRAS CLAVE: Fenoterol, aminofilina, asma, niños, inhalador microdosificado

INTRODUCCIÓN

Las crisis de asma bronquial en pediatría son una de las causas más frecuentes de consulta médica de emergencia, de hospitalización y de ausentismo escolar (1). El manejo de dichas crisis ha evolucionado con el tiempo, los beta-2 agonistas se han convertido en la actualidad en los medicamentos de primera línea (2). Estos se presentan en vía oral, endovenosa e inhalatoria, siendo ésta última la preferida debido a la menor presentación de efectos adversos (temor, taquicardia) ya que su absorción sistémica es mínima. Para su administración existen varias posibilidades: nebulizadores, micro dosificador inhalatorio (MDI), polvo seco (3). El MDI ha ido ganando cada vez mayor aceptación por su fácil uso (4,5,6) y porque la dificultad en personas inhabilitadas y niños pequeños su utilización puede ser salvada con los reservorios o aerocámaras (7,8,9).

Las metilxantinas, otra de las medicaciones usadas, son tema actual de debate, porque sus efectos colaterales son numerosos (taquicardia, náuseas y vómitos, diarrea, irritabilidad, alteraciones del sueño (10) e incluyendo efectos muy peligrosos como convulsiones y arritmias cardíacas, estos últimos se relacionan con niveles séricos muy altos; un punto importante a resaltar es que en nuestro medio no se acostumbra hacer dosaje sérico de teofilina. Actualmente se discute sobre la efectividad de las metilxantinas comparada con la de los beta adrenérgicos o la del empleo conjunto (11, 12, 13, 14) por la mayor incidencia de efectos adversos (15, 16). Su empleo en crisis asmática se está circunscribiendo a casos de asma moderado (de manera opcional) en conjunto con beta -2 agonistas y en asma severo junto con éstos y con corticoides (17).

El propósito de este estudio fue evaluar la utilidad de agregar aminofilina endovenosa al manejo inicial de niños con crisis de asma o moderada.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue prospectivo y randomizado, randomizado en el que se comparó dos esquemas de manejo: el uso de fenoterol en MDI ugr (Grupo 1) con el uso de fenoterol en MDI y 100 ugr más aminofilina endovenosa (Grupo 2). Y se realizó entre mayo y octubre de 1993. Servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia y en la Emergencia del Instituto de Salud del Niño y se contó con la aprobación del Comité de

Etica del Hospital Nacional Cayetano Heredia y de la Dirección de Investigación y Desarrollo de Tecnología del Instituto de Salud del Niño.

Cada grupo incluyó 25 pacientes de características similares. Cada paciente tuvo una ficha de datos que registró los parámetros evaluados tanto al ingreso como a los 30, 60, 90 y 120 (+/-5 min.) minutos del ingreso. Estos fueron: puntuación clínica de asma de Bierman y Pierson (18), frecuencia cardíaca, presencia de tremor, pico espiratorio forzado (PEF), porcentaje de PEF teórico para su talla (19). El PEF se midió con un flujómetro “mini wright peak flow meter”, consignándose el mejor de 5 intentos.

En ambos grupos se usó fenoterol en MDI 100 ugr. Aplicándolo con aerocámara, según el siguiente esquema: 0, 10,20,30,40,50,65,80,95,110 minutos (+/-3 minutos). La aerocámara hecha de un frasco plástico vacío de 1 litro de salino es de aproximadamente 18 cms de longitud y 8 cms de diámetro, de donde por un lado se aplica el MDI y por el otro la cara del paciente.

Para la aplicación de MDI en los dos grupos con aerocámara se siguió la siguiente técnica: Al accionar el MDI se le indica al paciente que inhale en forma lenta y profunda dentro de la aerocámara para favorecer el depósito del broncodilatador en forma periférica (20) y se mantiene de esta manera, contra el rostro del paciente, por 8 respiraciones completas. Después de un minuto se repite el procedimiento, dejando respirar al paciente aire libre durante este tiempo, para disminuir el riesgo de toxicidad por fluorocarbonos y/o los medicamentos.

En el grupo 2, la aminofilina se administró de manera endovenosa, diluída en dextrosa al 33%, en un volumen total de 20 cc. La administración se hizo de manera lenta con un tiempo total de 20 a 30 minutos y la dosis empleada fue de 4 mg/kg, la cual está en la mitad del rango terapéutico señalado para niños (15,22).

Criterios de inclusión:

1. Niños (varones y mujeres) de 5 años a 13 años con once meses con historia de ataques recurrentes de asma aguda de menos de 72 horas de evolución, con puntuación de Bierman-Pierson entre 4 y 9 sin presencia de cianosis.
2. Consentimiento por parte de los padres por escrito.
3. Colaboración del paciente con el examen físico, la flujometría y el tratamiento.

Criterios de exclusión:

1. Enfermedad concomitante del aparato respiratorio diferente de asma.
2. Puntaje clínico mayor de 9 ó presencia de cianosis.
3. Temperatura oral mayor de 38.5° C.
4. Uso de otras medicaciones tales como:
 - a) prednisoma a una dosis de por lo menos 0.5mg/ kg/día o un equivalente en las seis las horas previas;

- b) teofilina de acción rápida a una dosis de por lo menos 3 mg/kg/dosis o su equivalente de acción lenta (dentro de las seis y las doce horas últimas respectivamente) c) salbutamol a dosis de por lo menos 0.1 mg/kg/dosis (vía oral) en las últimas seis horas o dos inhalaciones de beta-2 agonistas o una nebulización de beta-2 agonistas en las 6 horas previas; d) cimetidina en dosis mayor o igual 10mg/kg en las 12 horas previas; e) uso de fenobarbital o/y eritromicina en dosis de 40 mg/kg en las 8 horas previas.

La evaluación terminó a los 120 minutos de iniciado el estudio. Los pacientes salieron del protocolo antes de tiempo si es que ocurrió algunas de éstas circunstancias:

1. Fue dado de alta si el puntaje clínico de Bierman-Pierson fue menor a 3.
2. Empeoramiento clínico del PEF en más del 20% del valor inicial.
3. Se requirió algún otro tipo de manejo fuera de los fijados en este protocolo.

No se realizó el dosaje sérico de teofilina porque la idea del protocolo fue seguir la conducta de los servicios de salud locales, además que el muestreo pudiera afectar la colaboración del paciente, tan necesaria para este diseño.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico corresponde al de un diseño aleatorio, se usó el programa estadístico SPSS. Se usó el análisis de varianza de una vía (ONEWAY) con las pruebas t de Student y chi cuadrado con corrección de Yates. Se consideró como diferencia significativa cuando la p fue menor de 0.05.

El tamaño muestral se determinó con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{t^2 \times s^2}{x^2}$$

donde:

n= Es el número de pacientes

t= Es el valor de la tabla de Student de acuerdo al nivel de significancia

s²= Es la varianza

x= es la precisión

RESULTADOS

Como resultado de la randomización obtuvimos poblaciones similares sin diferencias estadísticas significativas en los grupos: 1 (fenoterol MDI) y 2 (fenoterol MDI + aminofilina EV) en todas las variables que comparamos, tanto de historia clínica como de examen físico y parámetros evaluados. Esta información se encuentra en las Tablas N° 1 y 2.

Tabla N°1. Características generales de los grupos en estudio

CARACTERISTICAS	GRUPO 1 (Media ± DS)	GRUPO 2 (Media ± DS)	P
N° Pacientes	25	25	
Edad (años)	9.32 ± 2.35	9.44 ± 2.66	NS
% de niñas	32	40	NS
Peso (Kg)	32.48 ± 8.91	32.02 ± 12.80	NS
Talla (cm)	130.96 ± 11.34	131.20 ± 15.33	NS
Tiempo enfermedad (años)	4.79 ± 3.29	5.02 ± 3.02	NS
Antecedentes			
familiares de asma (%)	32	28	
Medicación usada (n)			
β-agonistas	13	10	
corticoides	4	5	
teofilina	6	6	
anticolinérgicos	0	0	

Grupo 1 = Fenoterol MDI
Grupo 2 = Fenoterol MDI + Aminofilina EV

Tabla N°2. Condiciones de los pacientes al ingreso (TIEMPO 0)

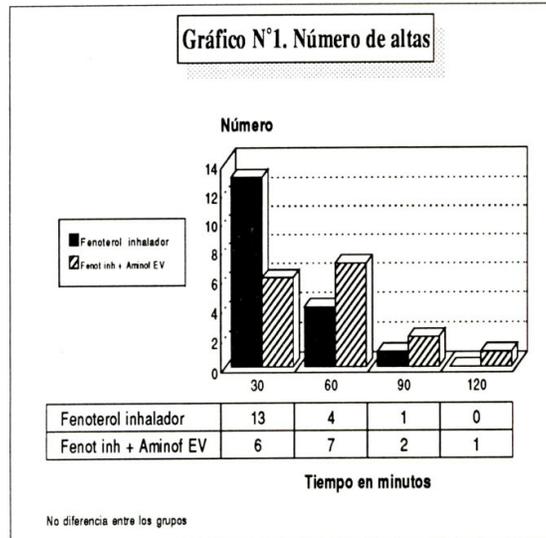
CONDICIONES	GRUPO 1 (Media ± DS)	GRUPO 2 (Media ± DS)	P
N° Pacientes	25	25	
Puntaje clínico	5.16 ± 1.34	4.72 ± 0.84	NS
Frecuencia cardiaca (x min)	119.20 ± 17.31	122.36 ± 11.76	NS
Frecuencia respiratoria (x min)	36.84 ± 13.15	31.84 ± 7.71	NS
PEF Teórico (Lt/min)	263.40	264.60	NS
PEF (Lt/min)	120.20 ± 62.10	114.00 ± 57.50	NS
% PEF teórico	46	44	NS
Tremor (%)	4	4	NS
Tiempo de crisis (horas)	16.48 ± 10.55	19.92 ± 12.41	NS

Grupo 1 = Fenoterol MDI
Grupo 2 = Fenoterol MDI + Aminofilina EV

En la evolución de los pacientes se analizó lo siguiente:

Altas

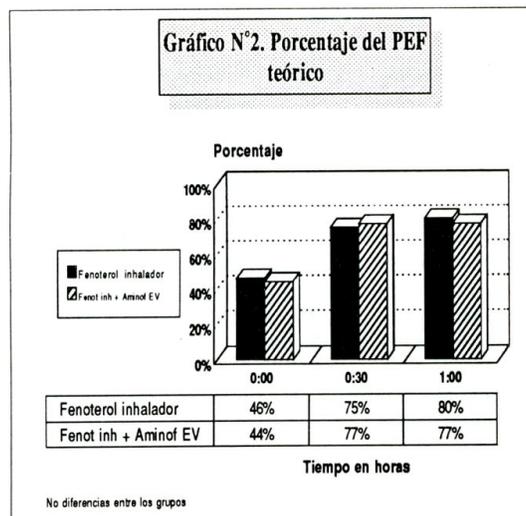
El grupo 1 tuvo tendencia de tener altas más precoces 52% vs 24% del grupo 2 a los 30 minutos. El número total de altas a las 2 horas fue de 18 y 16 respectivamente. Ver gráfico N° 1.



En cada uno de los protocolos hubo un paciente que tuvo que ser retirado, en el grupo 1 por empeoramiento del PEF mientras que en el grupo 2 por aumento de puntaje clínico. La diferencia, es decir 6 y 7 pacientes permanecieron hasta el final siendo manejados por el equipo de emergencia al terminar el estudio. El análisis estadístico no encontró diferencias significativas en el número de altas entre los grupos.

Pico de expiración forzada (PEF)

La media de PEF teórico según la talla, para el grupo 1 fue de 263.4 y 264.66 para el grupo 2, muestra que estos grupos fueron similares; el promedio del porcentaje del PEF teórico fue 45.7% y 43.7% respectivamente. A los 30 minutos de iniciado el protocolo se vió una mejoría de estos porcentajes llegando al 75% y 77.3%. Ver gráfico N°2.

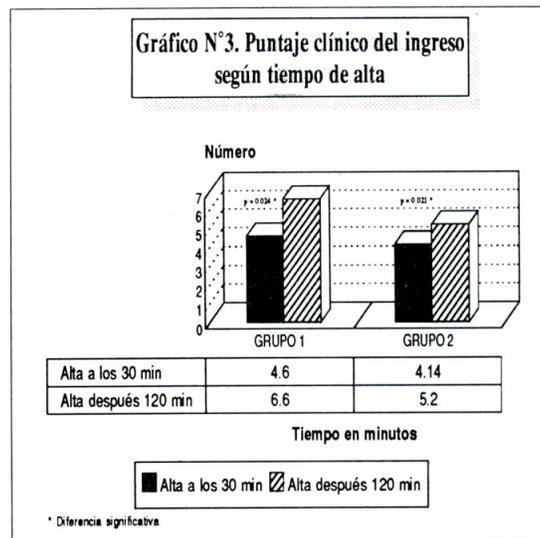


Se vió que en el grupo 1 los pacientes que salieron de alta a los 30 minutos tuvieron un porcentaje del PEF teórico de 47% al ingreso, mientras que en los que no fueron dados de alta aún a los 120 minutos del estudio, este fue de 42%. En el grupo 2, el porcentaje del PEF teórico en el subgrupo que fue dado de alta a los 30 minutos fue de 47% vs 43% de aquellos que persistieron; sin embargo la diferencia entre los grupos no es estadísticamente significativa.

Puntuación

La puntuación clínica promedio al ingreso fue 5.16 y 4.72, a los 30 minutos fue de 3.28 y de 3.4 para el grupo 1 y 2 respectivamente, no existiendo diferencias entre los grupos ($p=0.173$), pero hubo mejoría en el tiempo, al interior de cada grupo incluso en aquellos pacientes que se quedaron hasta el final, dado que la puntuación de cada grupo disminuyó en forma significativa ($p<0.001$) al comparar la evaluación del ingreso con la de los 30 minutos.

Si se analiza dentro de cada grupo, si existe alguna diferencia entre los pacientes que lograron el alta en forma temprana (30 min) y los pacientes que no lo lograron; se encontró que en el grupo 1 los pacientes que salieron de alta a los 30 min tuvieron puntajes clínicos de 4.3 en promedio vs 6.33 de aquellos que no salieron de alta al final del estudio, diferencia significativa con $p=0.024$. En el grupo 2 los puntajes fueron de 4.14 y 5.2 respectivamente, con un valor de $p=0.021$, que es significativo. Ver gráfico N° 3.



Al analizar los componentes de la puntuación clínica de Bierman-Pierson por separado, como la frecuencia respiratoria, presencia de sibilancia, uso de musculatura accesoria, se comprobó que no hubo diferencia entre ambos grupos para cada componente.

Presencia de efectos colaterales

1. Aumento de la frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca aumentó de 119.28 a 133.4 latidos por minuto en 30 minutos en el grupo 1 lo cual es significativo con $p<0.001$ y de 122.36 a 139.92 en el grupo 2 que también es significativo con $p<0.001$. En las demás evaluaciones este aumento en relación al ingreso persistió, $p<0.001$ para ambos grupos.

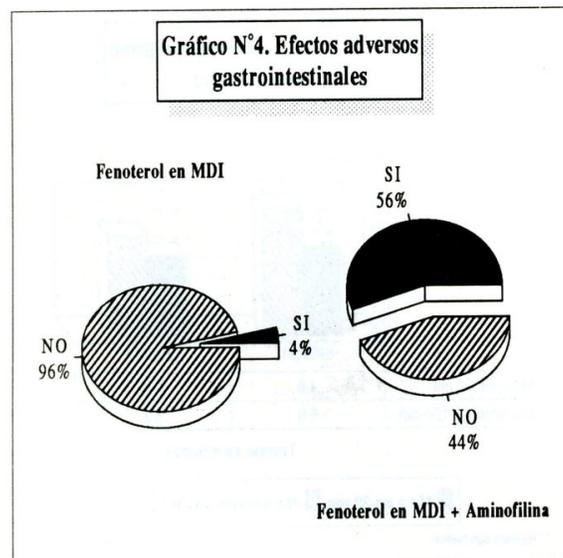
Donde se encontró una diferencia estadística entre el grupo 1 y el grupo 2 fue en la frecuencia cardíaca de los 60 minutos, con una mayor taquicardia en el grupo 2, 146 vs 127 del grupo 1, con $p=0.008$.

2. Presencia de tremor

La incidencia del tremor fue baja al ingreso, 4% en ambos grupos, se vió que aumentó precozmente en los dos grupos, siendo de 72% en el grupo 1 y de 80% en el grupo 2, y siguió aumentando en los pacientes que quedaron en las evaluaciones posteriores.

3. Efectos adversos gastrointestinales

Dentro de éste acápite se consideró la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: dolor abdominal, náuseas o vómitos que se consignaron tal como los pacientes los refirieron o se observaro. En el grupo 1 ocurrió en un paciente, mientras que en el grupo 2 ocurrieron en 14 pacientes. Ver gráfico N°4.



Los resultados resumidos de las evaluaciones hechas durante las 2 horas se encuentran en la tabla N° 3.

Tabla N°3. Resultados generales del estudio

PROTOCOLO	TIEMPO (min)	PUNTAJE (media)	% PEF (media)	FC (media)	TREMOR (%)
1	0	5.16	45.7	119.3	4.0
	30	3.28	75.0	133.4	72.0
	60	3.45	80.2	127.0	90.9
	90	3.86	77.0	136.9	100.0
	120	3.67	65.3	152.0	100.0
2	0	4.72	43.7	122.4	4.0
	30	3.40	77.3	139.9	80.0
	60	3.00	77.8	146.2	89.4
	90	3.75	74.7	141.8	91.6
	120	4.00	74.8	137.6	90.0

TIEMPO: Tiempo de evaluación
 PUNTAJE: Puntaje clínico de Bierman Pierson
 % PEF: Porcentaje de PEF teórico
 FC: Frecuencia cardíaca

DISCUSION

La teofilina fue reportada como agente terapéutico para el asma en las primeras décadas de este siglo y desde entonces, se convirtió en piedra angular de la terapia para esta enfermedad (23) y fue el primer “broncodilatador” en tener su rango terapéutico definido cuantitativamente por niveles sanguíneos (24). Actúa en la relajación del músculo liso bronquial, mejora la contractilidad del diafragma (25), acelera el transporte mucociliar, aumenta la secreción de agua al aumentar la secreción neta de iones, y estimula la actividad ciliar con resultado neto de un aumento en el aclaramiento mucociliar (26). Además reduce la liberación de mediadores por los mastocitos (27).

La aminofilina es una sal soluble de teofilina (teofilina etilendiamina) contiene un 85% de teofilina anhidra (28), y es la presentación de uso endovenoso. Luego de su administración endovenosa, el equilibrio entre el suero y los tejidos ocurre a los 60 minutos aproximadamente (29) y la vida media en sangre depende de diversos factores como: la edad, función hepática y, uso de drogas concomitantemente como cimetidina, propanolol, eritromicina, barbitúricos, fenitoina, (15,30); además de la variación interpersonal en la velocidad de eliminación, todo esto hace difícil hacer generalizaciones en la dosificación. El 90% es biodegradado en el hígado, el resto se elimina por los riñones sin modificación, por eso en insuficiencia renal no se requieren cambios en la dosificación, tanto para niños y adultos (31).

Por mucho tiempo se pensó que el principal mecanismo de acción responsable de su efecto broncodilatador era acumulación de AMPc secundario a la inhibición de la enzima fosfodiesterasa (32). Sin embargo actualmente el mecanismo de acción no es claro (17,33); se han propuesto 4 mecanismos para su acción broncodilatadora: asociada a traslocación de la Ca intracelular (1), acumulación creciente de AMPc (34,29), bloqueo de receptores de adenosina (33,34), estimulación de liberación de catecolaminas (35).

La aminofilina ha sido usada desde 1937, pero no es sino hasta la década del 70 en que aparecen trabajos que buscan regímenes terapéuticos basados en la concentración plasmática efectiva, 5-20 mg/litro (36). En un estudio en población pediátrica con placebo se demostró la eficacia de dosis de 4 mg/kg en bolo, dosis usada en el presente trabajo, observándose correlación entre la mejoría y la concentración plasmática (37). En este trabajo no se determinó la concentración sérica porque no es una práctica acostumbrada en nuestro medio. La aminofilina tiene un rango terapéutico muy estrecho con una dosis recomendada de 3-5 mg/kg en bolo lento, en nuestro estudio se empleó una dosis de 4 mg/kg, que están en la mitad del rango terapéutico, para evitar estar por fuera de las concentraciones terapéuticas plasmáticas 5-15 ug/ml (10,15,45).

Anteriormente, con el uso de los simpaticomiméticos no selectivos como la efedrina, la teofilina resultaba estadísticamente mejor que ésta, en el manejo de crisis asmáticas (38).

Años después, con la aparición de beta agonistas no selectivos hay una revolución en la terapia pues se demostró que su uso se asociaba a mejor

Respuesta broncodilatadora con menor incidencia de efectos adversos en la gran mayoría de reportes (39). Se comprobó que con el uso de simpaticomiméticos potentes parenterales específicos y los inhalatorios (isoproterenol) no selectivos la mejor respuesta se obtuvo para los simpaticomiméticos tanto clínica como con la espirometría (11,46), similar resultado ocurrió con los agentes beta-2 selectivos como el metaproterenol (16,40).

Para utilizar la vía inhalatoria se requiere que el fármaco llegue a los bronquiolos, donde va a actuar esto depende de una serie de factores como el diámetro aerodinámico de masa medio de las partículas producidas por el nebulizador o el microdosificador inhalatorio, así como de factores como la colaboración del paciente, del uso de dispositivos como las aerocámaras todos ellos bien revisados en la literatura (3,8,9,41,42,43,44); si se maneja bien estos factores puede lograrse que entre el 10 al 15% del fármaco expulsado por el MDI llegue a los bronquiolos (5).

Se usó fenoterol en MDI (100 ug/aplicación), presentación que recientemente ha ingresado en el mercado nacional; asumiendo que el porcentaje del medicamento que llega a bronquiolos con el uso de aerocámara es 15% de la dosis, con el esquema presentado la dosis total administrada durante la primera hora será de 1200 ug y durante la segunda hora de 800 ug (dosis efectiva de 180 ug y 120ug respectivamente) (44).

En las tablas N° 1 y 2 se puede ver la utilidad de la randomización que se realizó, ya que se obtuvieron grupos que fueron comparables en todas las características consideradas, lo cual ha dado mayor solidez a los resultados generados posteriormente.

En cuanto al número de altas que fue similar en ambos grupos se observó una tendencia en el grupo 1 a dar altas más rápidamente que el grupo 2. Se vió en ambos grupos que los pacientes que no lograron salir de alta en la primera hora era mucho más difícil que lo lograran posteriormente. Esta observación es de importancia ya que nos llevaría al uso más temprano de agentes antiinflamatorios como los corticoides en la terapia de la crisis, y este pudiera ser el momento para su aplicación, incluso a pesar de que se note mejoría clínica.

Tal como se señaló al analizar los puntajes de los pacientes de acuerdo al momento del alta, se observó una relación entre el puntaje de ingreso y el pronóstico; pacientes con menor puntaje mejoraron rápidamente en relación a los que tuvieron puntaje mayor. Este hallazgo, además de ser lógico es de particular importancia ya que de encontrar un punto de corte adecuado, esto permitiría decidir en el ingreso del paciente a la emergencia si se le maneja o no con la ayuda de otros agentes como corticoides desde el inicio. Por otro lado, en

ninguna otra serie se ha encontrado una relación de este tipo para casos de asma leve-moderado.

Con el PEF, se vió que no se puede lograr este punto de corte pues no se obtuvo diferencia significativa entre los grupos anteriores, sólo podemos decir que habría una tendencia a que los pacientes con mayor PEF logren altas más precoces.

En cuanto a la eficacia de la medicación para el control de la crisis aguda de asma, los resultados comprueban este hecho, pues los puntajes clínicos definitivamente mejoran en forma significativa en ambos grupos, aunque esta mejora en el grupo de fenoterol más aminofilina no es mejor que en el grupo de fenoterol inhalatorio sólo. Hallazgos similares se vieron en un estudio, de la eficacia de la teofilina endovenosa sumado a beta-2 específico (albuterol) y corticoides endovenosos en población pediátrica (14), siendo la variable principal a evaluar el número de horas de hospitalización, y en donde no se encontró diferencia entre los grupos, con y sin teofilina. Cabe señalar que en este estudio no se hizo espirometría por falta de pruebas aceptables por los pacientes, dificultad que no encontramos en nuestro trabajo. Otro estudio en población pediátrica que utilizó los mismos medicamentos llegó a la misma conclusión y además demostró la falta de utilidad de la teofilina para mejorar la FEVI (12); sin embargo se debe destacar que ambos grupos tuvieron niveles plasmáticos de teofilina basales de aproximadamente 5 ug/dl, niveles que actualmente se consideran terapéuticos para este agente, aunque el número de pacientes fue pobre (21 en total) con un número de pacientes control menor al número de pacientes que recibían teofilina. Estos resultados van en contra de las recomendaciones de un panel de expertos (17) que señala a la teofilina como un agente a considerar en los pacientes hospitalizados por asma severo.

Cuando se evalúan los efectos adversos o colaterales que se presentaron en ambos esquemas vemos que, ambos presentan un aumento de la frecuencia cardíaca en forma significativa comparadas a las del ingreso, pero sin diferencia entre los grupos excepto, en la evaluación de los 60 minutos en donde se comprueba que la medicación simultánea con fenoterol y aminofilina se asocia con una frecuencia cardíaca mayor, lo cual podría esperarse dado el potencial individual que tienen estas dos drogas para producir dichos efectos (35,44). Además se debe resaltar que el momento en que ocurre esta diferencia coincide con el tiempo pico de acción de la aminofilina, lo cual puede explicarla (29,45).

En cuanto a tremor, vemos como la casi totalidad de los pacientes tratados desarrollaron este efecto colateral, con los 2 esquemas; hubiese sido importante no sólo consignar la evaluación objetiva de su presencia sino también evaluar la frecuencia con que es referido por el paciente; es observación personal que no puede ser refrendada con estadísticas, la presencia de un tremor más notorio en el grupo 2 así como un número mayor de niños en este grupo que notaron este efecto. Además se puede observar que si bien hay un rápido incremento en la presencia de tremor, su presentación sigue aumentando a lo largo del estudio con las dosis progresivas de los medicamentos.

Los efectos adversos gastrointestinales se presentaron más en el grupo 2, y estos ocurrieron en forma temprana. Durante el transcurso de la evaluación se consignaron las molestias tal como fueron expresadas por el paciente (o vistas por el evaluador como el caso de los vómitos) para evitar introducir sesgos; por otro lado, al no buscar directamente los datos cabe la posibilidad de tener un subregistro. Al analizar la información se vé que 8 pacientes de 25 en el grupo 2 presentaron vómitos, 5 dolor abdominal y 2 náuseas.

Así pués se observó que el tratamiento con fenoterol inhalatorio más aminofilina endovenosa se asocia a una mayor frecuencia de efectos gastrointestinales adversos (dolor abdominal, náuseas y vómitos) y cardiovasculares (taquicardia) que con el tratamiento con fenoterol inhalatorio sólo.

Estos resultados se asemejan a los descritos en la literatura (13, 16, 39, 46, 47,48) en la cual se menciona que la terapia conjunta produce más efectos adversos, sin embargo hay trabajos que no encuentran esta asociación (12).

Todo esto se suma al temor que produce el uso de inyectables en la población pediátrica y el malestar que genera los padres, además del empleo de considerables horas-trabajo del personal de salud en la administración de dicha medicación.

En conclusión el uso de aminofilina endovenosa sumado a fenoterol en forma inhalatoria no es significativamente mejor que el uso de sólo fenoterol inhalatorio en el manejo de crisis asmáticas leve o moderadas en población pediátrica durante las 2 primeras horas de manejo. Por otro lado el uso de aminofilina endovenosa sumado a fenoterol inhalatorio se asocia a un mayor número de efectos adversos principalmente gastrointestinales precozmente, además de presencia de frecuencia cardíaca mayor a los 60 minutos. Por lo que no sería necesario agregar aminofilina endovenosa al manejo inicial con beta dos inhalados, cualquiera sea el que se use (44,49), en la crisis de asma leves o moderadas en niños.

Agradecimientos:

A los laboratorios Boehringer Ingelheim por su apoyo y el financiamiento del presente trabajo.

Correspondencia:

Dr. Pascual Chiarella Ortigosa
Hospital Nacional Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado s/n San Martín de Porres.
Lima-Perú

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubin K, Bruce, Marcusshamer S., Priel I., App EM. Treatment of childhood asthma, *Pediatr Pulmonol* 1990;8: 45-57
2. McFadden ER, Gilbert IA. Asthma. *N Eng J Med* 1992; 327-35.
3. García AA, Rázuri BA, Chiarella OP, Zegarra RO. Aspectos técnicos de la terapia inhalatoria en asma. *Fronteras en Medicina*. 1993; 1: 95-102.
4. Shimano Y, Wataru A, Chiharu I, et al. Pulmonary Response to a Bronchodilatador Delivered by Three Inhalation Methods on Exercise-Induced Bronchospasm. *Pediatr Asth, All Inmunol* 1990; 4: 117-22.
5. American Association for Respiratory Care. Aerosol Consensus Statement *Respirat Care*. 1991; 36 N° 9.
6. Vásquez P. Comparación de respuesta clínica de fenoterol por nebulización y salbutamol en aerosol. Tesis para optar el título de Médico Cirujano. Universidad Peruana Cayetano Heredia 1992.
7. Dolovich MB, Newhouse MT., Aerosols, Generation, methods of administration, and therapeutic applications in asthma. In: Middleton E., Reed C.E. Ellis E.F., Adkinson N.F., Yunginger J.W., Busse W.W. Eds. *Allergy: Principles and Practice*. St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book Inc. 1993: 712-39.
8. Sly RM., Barbera JM., Middleton HB., Eby DM., Delivery of albuterol aerosol by aerochamber to young children. *Ann of Allergy* 1988; 60:403-6.
9. Everard ML., Clark AR., Milner AD., Drug delivery from holding chambers with attached facemask. *Arch Dis Child* 1992; 67: 580-85.
10. Larsen G. Asthma in children *N Eng J Med* 1992: 326: 1540-45
11. Rossing TH., Fanta Ch., Goldstein DH., Snapper JR., McFadden ER Emergency Therapy of Asthma: Comparison of the Acute Effects of Parenteral and Inhaled Sympathomimetics and Infused Aminophylline. *Am Rev Resp Dis* 1980; 122: 365-71.
12. Carter E., Cruz M., Chersrown S., Shich G., Reilly K., Hendeles L. Efficacy of intravenously administered theophylline in children hospitalized with severe asthma. *J Pediatr* 1993; 122: 470-6.
13. Littenberg B. Aminophylline Treatment in severe, acute asthma. *JAMA* 1988; 259; 1678-84.
14. DiGiulio GA, Kercksmar CM, Krug SE, Alpert SE, Marx CM. Hospital treatment of asthma: Lack of benefit from theophylline given in addition to nebulized albuterol and intravenously administered corticosteroid. *J. Pediatr* 1993; 122: 464-9.
15. Hendeles L., Weinberger M., Szeffler S., Ellis E. Safety and efficacy of theophylline in children with asthma. *J Pediatr* 1992; 2:177-83.
16. Siegel D., Sheppard D., Gelb A., Weinberg PF. Aminophylline Increases the Toxicity but not the Efficacy of an Inhaled Beta-Adrenergic Agonist in the Treatment of Acute Exacerbations of Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:283-6.
17. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. Executive Summary: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 1991.
18. Bierman CW, Pierson WE. The pharmacologic management of status asthmaticus in children. *Pediatrics* 1974; 154: 245-7.
19. Golfrey S., Kamburoff PL., Nairn JR. Spirometry, Lung Volumes and Airway Resistance in Normal Children Aged 5 to 18 years. *Brit J Dis Chest* 1970; 64.

20. Newman SP, Pavia D, Garland N, Clarke SW. Effect of various inhalation modes in the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 57-65.
21. Dollery C., Williams F., Draffan G., Sahyoun H., Patterson J., Walker S. Arterial blood levels of fluorocarbons in asthmatic patients following use of pressurized aerosols. *Clin Pharm Ther.* 1974; 15: 59-66.
22. Milavetz G. Evaluation of a scheme for establishing and maintaining dosage of theophylline in ambulatory patients with chronic asthma. *J Pediatr* 1986; NO 2 : 251-4.
23. McFadden E. Methylxantines in the treatment of asthma: The rise fall, and the possible rise again, *Ann Int Med* 1991; 115: 323-4.
24. Winberger M., Riegelman S. Rational use of theophylline for bronchodilatation. *N Engl J Med* 1974; 291: 151-2.
25. Aubier M., De troyer A., Sampson M., Macklem P., Roussos C. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 1981; 305:249-52.
26. Wanner Adam. Effects of methyxantine on airway mucociliary function. *Am J Med* 1985; 79 (suppl 6^A): 16-21.
27. Wasserman Stephen, The mast cell and theophylline in asthma. *Am J Med* 1985; 79(supp 6^A): 22-25.
28. Goodman Gilman A., Goodman L., Rall., Murad F. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Sétima edición editorial médica Panamericana* 1987.
29. Mc Fadden E. Methylcanchine therapy and reversible airway obstruction. *Am J Med* 1985; 79 (suppl 6^A): 1-4
30. Albert S., Intoxicación por aminofilina. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica.* 1988; I.
31. Nassif E., Winberger M., Shannon D., Giang S., Hendeles L. Jiménez D., Ekwo E. Theophylline disposition in infancy *J Pediatr* 1981; 98: 158-60.
32. Pierson W. Bierman W. Stamm S., Vanarsdel P. Double-Blind trial of aminophylline in status asthmaticus. *Pediatrics* 1971; 48: 642-6.
33. Barnes P., A new approach to the treatment of ashma. *N Engl J Med* 1989; 321: 1517-27.
34. Rooklin A. Theophylline: Is it obsolete for asthma?. *J Pediatr* 1989; 115 (suppl): 841-5.
35. Kearney T., Manoguerra A., Curtis G., Ziegler M. Theophylline toxicity and the beta-adrenergic system. *Ann Int Med* 1985; 102: 766-9.
36. Mitternko P., Ogilvie R. Rational intravenous dose of theophylline. *N Eng J Med* 1973; 289: 600-3.
37. Maselli R22., Casal G., Ellis E. Pharmacologic effects of intravenously administered aminophylline in asthmatic children. *J Pediatr* 1970; 76: 777-82.
38. Weinberger M., Bronsly E. Evaluation of oral bronchodilator therapy asthmatic children. *J Pediatr* 1974; 84: 421-7.
39. Fanta C., Rossing T., McFadden E. Emergency room treatment of asthma. *Am J Medic* 1982; 72; 416-22.
40. Shim C., Williams H. Comparison of oral aminophylline and aerosol metaproterenol in asthma. *Am J Med* 1981; 71: 452-5.
41. Dolovich M., Ruffin R., Newhouse M. Clinical evaluation of simple demand avaluation MDI aerosol delivery device. *Chest* 1983; 84: 36-41.
42. Bowton D., Goldsmith W. Haponik E. Subtitution of metered dose inhalers for hand-heldnebulizers. *Chest* 1982; 101:305-08.
43. Idris A. McDermott M., Raucci J., Morrabel A. , McGorray S. Hendeles L. Emergency department treatment of severe asthma. *Chest* 1993; 103:665-72.

44. García A., Chiarella P., Rázuri A., Ugarte C., Whu R., Zegarra O. Fenoterol Nebulizador vs Fenoterol Inhalador en el Manejo de la Crisis Asmática en Niños. *Acta Médica Peruana* 1993; 18; 72-81.
45. Ellis E., Koysooko R., Levy G. Pharmacokinetics of theophylline in children with asthma. *Pediatrics* 19176; 58: 542-547.
46. Fanta C., Rossing T., McFadden E. Treatment of acute asthma. *Am J Med* 1986; 80: 5-10.
47. Kraemer M., Furukawa C., Koup J., Shapiro G., Pierson W., Bierman W. Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. *Pediatrics* 1982; 69: 476-80
48. Shapiro G., McPhillips J., Furukawa C., Pierson W., Bierman W. Effectiveness of terbutaline and theophylline alone and the combination in exercise-induced bronchospasm.. *Pediatrics* 1981; 67: 508-13.
49. Chiarella P., Razuri A., García A., Ugarte C., Whu R., Zegarra O., Crisis Asmática en Niños: Comparación de dos terapias inhalatorias. *Acta Médica Peruana* 1993; 17: 27-36