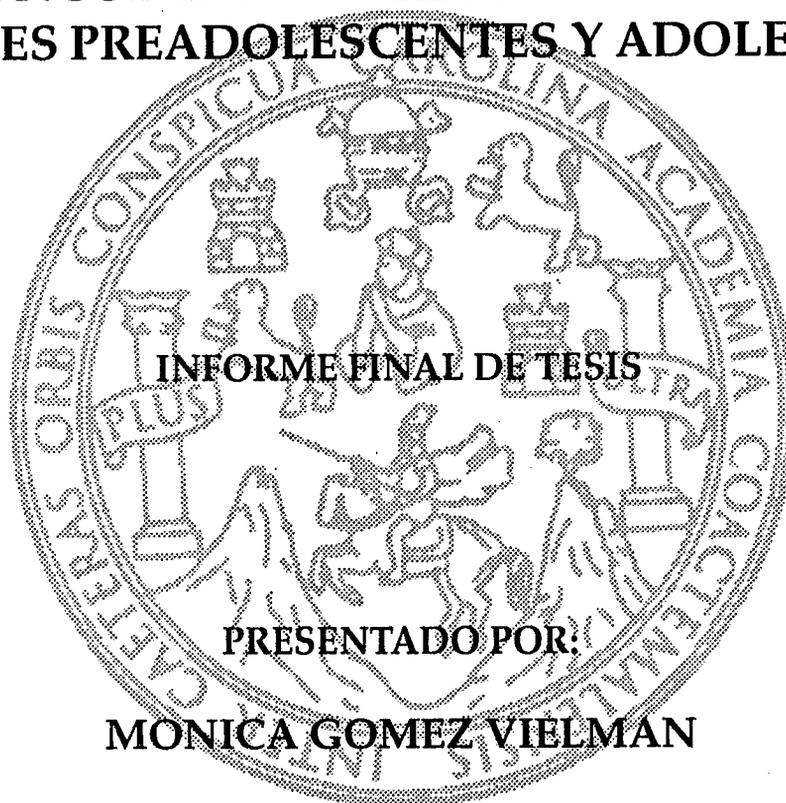


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**EFFECTO DE LA EDAD EN LA RESPUESTA A
BRONCODILATADORES INHALADOS EN
PACIENTES PREADOLESCENTES Y ADOLESCENTES**



INFORME FINAL DE TESIS

PRESENTADO POR:

MONICA GOMEZ VIELMAN

**PARA OPTAR AL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA**

Guatemala, Agosto de 1996.

D6
06
T(1725)

JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO	LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
SECRETARIA	LICDA. ANA FORTUNY DE ARMAS
VOCAL I	LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ
VOCAL II	LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
VOCAL III	LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE
VOCAL IV	BR. ANA MARIA RODAS CARDONA
VOCAL V	BR. HAYRO OSWALDO GARCIA GARCIA

ACTO QUE DEDICO:

A Dios y la Santísima
Virgen María

Por ser la luz que guía
mi camino.

A mis padres
Manuel Gómez y
Rosario de Gómez

Por su Amor, comprensión y
Sacrificio brindados durante
toda mi vida.

A mi esposo
Guillermo Muñoz

Por todo su amor, apoyo y
constante insistencia.

A mis hijos
Guillermo y
Manuel Andrés

Por ser la motivación de mi
vida.

A mis hermanos
Juan Manuel

En recuerdo a su memoria.

Manuel Eduardo y
Lucía

Por su cariño y constante
apoyo.

A la familia Muñoz
Calderón

Por su cariño y apoyo
incondicional.

A mis amigos y
compañeros de
promoción

Por todos los momentos
compartidos.

A mi familia en general.

Al Dr. Marco Augusto
Guerrero.

Por su ayuda en la elaboración
del presente trabajo.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. ANTECEDENTES	4
4. JUSTIFICACION	22
5. OBJETIVOS	23
6. HIPOTESIS	24
7. MATERIALES Y METODOS	25
8. RESULTADOS	30
9. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	33
10. CONCLUSIONES	35
11. RECOMENDACIONES	36
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	37
13. ANEXOS	41

El presente trabajo es un estudio prospectivo realizado en el Centro Asmático Infantil, en el cual su principal objetivo fue evaluar la respuesta de un broncodilatador en aerosol (Salbutamol) por medio de la espirometría antes y después de la administración del mismo, para lo cual se formaron dos grupos de 20 pacientes cada uno; el grupo 1 comprende pacientes de 6 a 11 años 11 meses y el segundo grupo de 12 a 17 años 11 meses.

En dicha espirometría se evaluaron 5 parámetros FVC, FEV1, FEF50%, FEF75% Y PEF en los que se registraron los resultados antes y 15 minutos después de la administración de salbutamol en aerosol y su respectivo porcentaje de cambio.

Para el análisis de los datos se usó la prueba estadística de Fisher. Al observarse un cambio del 15% (FVC Y FEV1) y un 30% (FEF50% Y FEF75%) en dos de los parámetros evaluados se consideró como una respuesta positiva a los broncodilatadores en aerosol por lo que se registró como que si hubo cambio, elaborándose la tabla de contingencia; la cual dio un nivel de significancia $p=0.0112$ el cual no es significativo. Por lo que a los porcentajes de cambio de los parámetros se les comparó utilizando la prueba estadística de T pareada dando niveles de significancia menos significativos. De acuerdo a estos resultados se concluyó que la edad no es un factor influyente en la respuesta a los broncodilatadores inhalados. Recomendándose brindar un plan educacional adecuado sobre el uso de broncodilatadores inhalados y efectuar espirometrías antes y después de su uso.

2. INTRODUCCION

El asma es la enfermedad pulmonar más común en pediatría, responsable de aproximadamente un 20% de las hospitalizaciones por enfermedades pulmonares en pacientes menores de quince años. (2)

Basados en el concepto de inflamación, obstrucción e hiperrespuesta de las vías aéreas, se ha propuesto recientemente como medida terapéutica la combinación de agonistas Beta adrenérgicos , Cromolín o glucocorticoides inhalados; basándose la desición, de qué terapia establecer en la severidad de la enfermedad. (19)

Desafortunadamente, la respuesta a los broncodilatadores se consideraba pequeña y difícil de predecir en los niños, en comparación con los adolescentes y adultos. Lo anterior es debido a la dificultad para obtener datos objetivos de la función pulmonar en los niños. Datos recientes mencionan la posibilidad que el grado de respuesta a los broncodilatadores está relacionado a la edad del paciente. (22-23)

El objeto del presente estudio fue determinar si la respuesta broncodilatadora al uso de los agonistas B₂ inhalados en aerosol, incrementa con el aumento en la edad del paciente, mediante el uso de parámetros objetivos de función pulmonar como FVC, FEV₁, FEF 50%, FEF 75%, PEF obtenidos por medio de espirometría; y de ésta forma contribuir a un mejor conocimiento en la selección del

tratamiento adecuado del asma que conlleve a disminuir su morbilidad física, psicológica y socioeconómica, la cual es innecesariamente elevada.

3. ANTECEDENTES

Después de treinta años del primer intento por definir asma, aún no existe una definición universal. La más aceptada es la siguiente: "Asma es una enfermedad pulmonar con las siguientes características:

1. Obstrucción de la vía aérea, que es reversible, ya sea espontáneamente o con tratamiento.
2. Inflamación de la vía aérea.
3. Incremento de la respuesta de la vía aérea a una variedad de estímulos". (2).

EPIDEMIOLOGIA:

El asma se puede presentar a cualquier edad, 30% de los pacientes inician su sintomatología al año de edad; 80 a 90% de los niños asmáticos presentan sus primeros síntomas antes de los 4 a 5 años. (2,9).

La prevalencia del asma en la población general se estima en un 5%. Otros estudios sugieren una incidencia en la población pediátrica que oscila entre un 7% a 19%.

Antes de la pubertad, el asma es de 2 a 3 veces más frecuente en el sexo masculino. En la adolescencia esta diferencia entre sexos, tiende a equilibrarse.

La asociación familiar de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, sugiere que estas enfermedades tienen una

base genética común.

Aunque los intentos por definir la herencia del asma, han sido únicamente especulaciones. Un niño, con historia de un padre asmático tiene un 25% de riesgo de tener asma, el riesgo incrementa a un 50% si ambos padres son asmáticos. A pesar de esto, el asma no se encuentra universalmente presente en gemelos monocigotos. (16).

La exposición a factores ambientales irritantes industriales e incluso factores psicológicos, se han asociado con asma. (14,16,19,20,).

El pronóstico de los niños asmáticos es generalmente bueno. Estudios longitudinales mencionan que aproximadamente 50% de los niños asmáticos están libres de sintomatología entre los 10 y 20 años de edad, pero las recurrencias son comunes en la edad adulta (2).

La morbilidad y la mortalidad por asma ha incrementado durante las últimas dos décadas. Las causas del incremento en la morbilidad son desconocidas, pero se han mencionado varias causas responsables del incremento en la mortalidad, entre ellos: Un fallo en el médico, padres o pacientes, en determinar la severidad del asma que conlleva a un retraso en el tratamiento, pacientes esteroideos dependientes, uso inapropiado de medicamentos como por ejemplo, sedantes que conllevan a deprimir la respiración, ataque prolongado, complicaciones pulmonares como infección, neumotorax,

barotrauma, complicaciones cardíacas como arritmias e hipotensión (2,19).

PATOLOGIA

El exámen post-mortem de biopsias pulmonares, evidencian marcada inflamación, con hiperplasia del músculo de las paredes bronquiales, tapones mucosos que ocluyen completamente las vías aéreas, edema de la mucosa y descamación del epitelio bronquial. La presencia de eosinofilia en la submucosa y las secreciones son prominente estando o no presentes mecanismos alérgicos mediados por inmunoglobulina E. (9,25).

FISIOPATOLOGIA

Las manifestaciones de obstrucción de la vía aérea en asma son secundarias a broncoconstricción, hipersecreción de moco, edema de la mucosa, infiltración celular y descamación de células epiteliales e inflamatorias. Varios estímulos alérgicos y no específicos dan inicio a la respuesta de broncoconstricción e inflamación en presencia de vías aéreas hiperreactivas. Estos estímulos incluyen inhalación de alérgenos (polen) proteínas, vegetales, infecciones virales,

humo de cigarrillos, olores, contaminantes ambientales, drogas (agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes antagonistas de Beta-receptores), aire frío y ejercicio. (2,18,20).

Numerosos agentes farmacológicos son activados y liberados durante la inflamación. Estas sustancias actúan directamente induciendo broncoespasmo, edema de la mucosa, secreción mucosa o actúan indirectamente activando otros mediadores.

La obstrucción es más severa durante la expiración, debido a que normalmente las vías aéreas intratorácicas disminuyen de tamaño durante la expiración. A pesar que la obstrucción de las vías aereas es difusa, no es uniforme, lo que puede dar origen a atelectasias lo cual conlleva a deteriorar aún más la ventilación perfusión a nivel alveolar (2,9).

La sobre distención de las vías aéreas produce disminución de la complacencia pulmonar, lo que conlleva a un aumento del trabajo respiratorio. (8,9). El incremento de las presiones transpulmonares necesarias para la expiración, pueden causar un cierre prematuro completo de algunas vías aéreas, con lo cual se incrementa el riesgo de Neumotorax. (2). El incremento de la presión intratorácica interfiere con el retorno venoso y reduce el gasto cardíaco, lo cual se puede manifestar como pulso paradójico. (9). La alteración

de la ventilación perfusión, la hipoventilación alveolar y el incremento en el trabajo respiratorio llevan finalmente a cambios en los gases sanguíneos y éstos a una acidosis. (9).

ETIOLOGIA

Asma es una enfermedad compleja que afecta factores autonómicos, inmunológicos, infecciosos, endocrinológicos y psicológicos en diferentes grados dependiendo del individuo. Entre los factores humorales que favorecen la broncodilatación, se incluyen catecolaminas endógenas que actúan en los receptores Beta-adrenérgicos produciendo relajación del músculo liso bronquial. Cuando sustancias humorales locales como la histamina, leucotrienos son liberados en respuesta a reacciones mediadas inmunológicamente producen broncoconstricción por acción directa sobre el músculo liso o por estimulación de los receptores vagales. (2,8,9,11,20).

En algunos pacientes con asma llamada alérgica o extrínseca, los síntomas se presentan luego de exposición a factores ambientales como polvo, polen. La mayoría de estos pacientes presentan elevadas concentraciones de inmunoglobulina E total, así como inmunoglobulina E específica contra el alérgeno implicado. En otros pacientes los niveles de inmunoglobulina E son bajos y las pruebas

cutáneas son negativas; esta forma de asma es frecuente en los primeros años de vida y en los adultos mayores es llamada intrínseca. (2). La distinción entre asma extrínseca e intrínseca es más que todo artificial, debido a que básicamente el mediador inmune que induce el daño a la mucosa es básicamente el mismo en ambas.

Los agentes infecciosos más frecuentes en precipitar o agravar el asma son los agentes virales. En los primeros años de edad, los principales son el virus sincitial respiratorio y parainfluenza, en los niños mayores rinovirus, influenza. (13). Otros agentes infecciosos implicados son infecciones por hongos (aspergilosis pulmonar), infecciones bacterianas (pertusis) y parasitarios (ascaridiásis y toxocara). (2).

Poco se sabe acerca del papel de los factores endocrinológicos en el asma, empeora durante el embarazo, períodos menstruales y durante la menopausia. (2,16).

El ejercicio induce obstrucción bronquial al menos en 70 a 80% de los pacientes asmáticos. (2,9,10,11,12).

La influencia de los factores emocionales en el asma es incuestionable y en algunas circunstancias se ha mencionado que altera la resistencia de la vía aérea significativamente. (2,9).

Medicamentos como aspirina, anti-inflamatorios no esteroideos como indometacina e ibuprofen incrementan

el asma. (3,5,6,7).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Entre los signos y síntomas del asma podemos mencionar los siguientes: tos, la cual no es productiva, sibilancias, taquipnea, disnea con período expiratorio prolongado, uso de músculos accesorios de la respiración cianosis, hiperinsuflación de la caja torácica, taquicardia y pulso paradójico. (2,9,18,20).

DIAGNOSTICO

Episodios recurrentes de tos, y sibilancias, empeorados por el ejercicio, infecciones virales, e inhalación de alergenos es altamente sugestiva de asma. Entre los laboratorios de ayuda diagnóstica, contamos con recuento de eosinófilos en sangre (250-400 por mm^3 es usual en pacientes asmáticos) y esputo. Pruebas de función pulmonar, espirometría y volúmenes pulmonares, test de broncodilatadores con salbutamol. (8,11,12,17,20).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Bronquiolitis
- Bronquiolitis Obliterante
- Infecciones Virales
- Laringo Malacia
- Fibrosis Quística
- Croup
- Pertussis
- Bronquiectásias
- Anomalías Congénitas
- Cuerpo extraño en las vías aereas
- Prolapso de la válvula mitral
- Aspergilosos Broncopulmonar
- Tos Psicogénita. (2).

RESPUESTA A BRONCODILATADORES

La medición de la respuesta a los broncodilatadores por medio de espirometría es necesario para establecer la reversibilidad de las vías aéreas obstruídas, a la vez permite monitorizar la eficacia de la terapia broncodilatadora. Esta información es útil con propósitos diagnósticos y terapéuticos. (1,12).

Varios factores afectan la respuesta a los broncodilatadores inhalados, entre los cuales se mencionan la

cronicidad de la obstrucción de la vía aérea, la severidad de la obstrucción, presencia de infección respiratoria, historia de fumador, edad del paciente, uso de medicamentos broncodilatadores previo al test, ruta de administración del broncodilatador, intervalo entre la administración del broncodilatador y momento en que se efectúa la espirometría. (1,10,11,12,16,17,21,23).

La respuesta a los broncodilatadores es expresada como porcentaje de cambio en relación a los valores de la espirometría pre y post broncodilatadores. La respuesta a los broncodilatadores inhalados es medida más comunmente por medio de una maniobra de expiración forzada. Se le pide al paciente que luego de una inspiración forzada, efectúe una expiración completa con el máximo esfuerzo para alcanzar un volúmen residual. (volúmen residual es el aire que permanece en los pulmones luego de una expiración máxima). (12). La expiración se debe mantener por lo menos durante 3 segundos. El procedimiento se repite en 3 ocasiones sin que exista una diferencia mayor del 5% entre una y otra, lo cual asegura la reproducibilidad del examen. Las maniobras de respiración deben efectuarse con el torax en posición erecta y la cabeza en posición neutral, de preferencia con un clip nasal. (1,12,17). en la maniobra anterior se procede a la medición de la capacidad vital forzada (FVC), la cual es definida como el volúmen de aire expirado, luego del mayor esfuerzo inspiratorio posible seguido del mayor esfuerzo

expiratorio posible (12).; el volúmen expirado durante el primer segundo (FEV), y el flujo expiratorio, forzado en un segmento específico, por ejemplo, el flujo al 50% de FVC ($V_{max 50}$ o FEF 50%) y flujo al 75% de FVC (FEF 75%). La medición de FEF 50% y FEF 75% evalúa principalmente las vías aéreas pequeñas y es independiente del esfuerzo cuando se ha efectuado un esfuerzo expiratorio razonable. (12).

Tres clases de broncodilatadores se han utilizado ampliamente en el test de respuesta a broncodilatadores: agonistas beta adrenérgicos, metilxantinos y agentes anticolinérgicos. Los agonistas beta adrenérgicos son los aerosoles más comunmente utilizados en los laboratorios de función pulmonar. La administración de aerosoles inhalados tienen varias ventajas sobre los medicamentos orales, menos dosis, respuesta rápida, menores efectos secundarios. (1,12,17).

Dos inhalaciones de un agonista Beta adrenérgico en aerosol libera únicamente un décimo de la dosis oral usual del mismo medicamento. (7). Los agonistas beta adrenérgicos en aerosol producen su máximo efecto broncodilatador en 10 a 15 minutos. (7). Isoproterenol fue el medicamento en aerosol más utilizado en los laboratorios de función pulmonar por 30 años; pero en los últimos años fue sustituido por el albuterol debido a su mayor selectividad por los receptores

beta-2 en las vías aéreas y su mayor tiempo de acción.

(12.17).

Tradicionalmente un incremento de un 15 a 30% en al menos dos de los parámetros de la espirometría (FVC, FEV, FEF 50%, FEF 75%) son considerados como una respuesta positiva a los broncodilatadores. (1,12,17). Agonistas Beta adrenérgicos.

El asma como ya se definió anteriormente es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por el aumento de irritabilidad de las vías aéreas bajas y se manifiesta por episodios recurrentes de obstrucción generalizada de las vías que usualmente es reversible espontáneamente o después de un apropiado tratamiento. Por lo tanto un uso racional de agentes farmacológicos incluyendo agonistas B-adrenérgicos es esencial para el manejo óptimo del asma. (2).

Los agonistas Beta adrenérgicos han sido utilizados en muchos casos clínicos pero juega un papel importante en el tratamiento de la broncoconstricción en pacientes con asma (obstrucción reversible de las vías aéreas) o como estimulantes cardíacos. El más reciente desarrollo de los agonistas Beta adrenérgicos selectivos ha provisto de drogas con mejores características; adecuada biodisponibilidad oral, falta de actividad Alfa adrenérgica y disminución de efectos cardiovasculares adversos. (3,6).

Algunos de los efectos adversos mayores de los agonistas Beta adrenérgicos en el tratamiento del asma son causados por

la estimulación de los receptores Beta₁ adrenérgicos en el corazón. Por lo que drogas con afinidad preferencial a los receptores Beta₂ comparados con los receptores Beta₁ han sido desarrollados. Pero esta selectividad no es absoluta y se pierde a altas concentraciones.

Una segunda estrategia que ha incrementado la utilidad de varios agonistas Beta₂ selectivos en el tratamiento del asma han sido modificaciones estructurales que como resultado presentan un porcentaje bajo en el metabolismo y aumentan la biodisponibilidad oral (comparada con catecolaminas). Las modificaciones incluyen la introducción de grupos hidroxilo en la tercera y quinta posición en el anillo fenilo o la substitución de otro radical por un grupo hidroxilo en la 3a. posición. Esto ha producido drogas como el metaproterenol, terbutalina y albuterol que no son sustratos para la COMT substituyentes voluminosos en el grupo amino de las catecolaminas contribuyen a la selectividad Beta₂ adrenérgica, disminuyendo la actividad en los receptores Beta adrenérgicos y disminuye el metabolismo por la mono amino oxidasa (MAO). Una estrategia final para aumentar la activación de los receptores Beta₂ es la administración de dosis pequeñas en forma de aerosol. Por lo tanto esta técnica conlleva una efectiva activación de los receptores Beta₂ en el bronquio, pero una concentración sistémica baja de la droga. Así que existe una menor potencia para actuar receptores cardiacos Beta₁ o para estimular receptores Beta₂

en el músculo esquelético, los cuales causan temblor y de este modo se limita la terapia oral. (7).

MECANISMO DE ACCION

Los agonistas Beta adrenérgicos interactúan con los receptores Beta adrenérgicos en el músculo liso y en los mastocitos. Los receptores Beta adrenérgicos se unen a la adenilciclase por el complejo.

La estimulación causa la formación del adenosín monofosfato cíclico (CAMP) del adenosin trifosfato. La activación del CAMP proteína quinasa dependiente en el músculo liso regula la actividad de los substratos fosfoprotéicos que cambia la distribución intracelular y extracelular de los iones de calcio. La fosforilación de la cadena miosina-quinasa por el CAMP proteína quinasa dependiente cambia de miosina-quinasa a la forma que no puede unir la calmodulina a la concentración de iones calcio presentes en las células restantes. Este cambio causa la desfosforilación de la cadena miosina-quinasa por una actividad intrínseca de la fosfatasa, resultando una relajación del músculo liso.

En los mastocitos los incrementos en la concentración de CAMP inhiben la liberación de mediadores inducidos por la

subsecuente interacción del antígeno con anticuerpo de la inmunoglobulina (IgE). La importancia clínica de esta acción es incierta pero el albuterol inhibe la anafilaxis en los pulmones a concentraciones similares a las necesarias para las relajaciones del músculo liso bronquial.

Otro mecanismo de posible relevancia clínica incluye el aumento del espacio mucociliar y revierte la permeabilidad microvascular incrementada por los mediadores. (3,5,7).

ALBUTEROL (SALBUTAMOL)

El albuterol causa broncodilatación dentro de el primer minuto después de la inhalación que llega a su pico máximo después de media a dos horas y continua elevado así hasta seis horas después del tratamiento. Puede ocurrir una mejoría por 15 minutos después de la administración oral pero llega a su pico máximo después de 1 a tres horas, que es cuando el albuterol en el plasma se eleva. La broncodilatación puede durar de seis a ocho horas después de la administración por vía oral. (13,15).

La administración del albuterol causa raramente efectos secundarios pero los temblores pueden ocurrir en un 3% de los pacientes, dolor de cabeza en 1% y mareos en 1%. Un leve incremento en la frecuencia cardíaca puede ocurrir dentro de los 5 minutos después de la inhalación, pero hasta una dosis de 680 mg liberados por los inhaladores, los pequeños

incrementos en la frecuencia cardíaca no sobrepasan el 10% de los valores base. El albuterol por vía oral también tiene poco efecto en el pulso, pero el temblor puede ocurrir en un 25-35% de los pacientes. La administración intervenosa no es mejor que la ocasionada en pacientes con asma aguda severa; debido a esto, la terapia por inhalación tiene menos efecto cardiaco y es un tratamiento prudente de elección.

Las dosis utilizadas usualmente por inhalación no afectan los niveles de potasio en la sangre como lo hace la administración por vía intravenosa, subcutanea o intramuscular.

Aunque numerosos estudios han confirmado que el albuterol tiene una mayor duración de acción que el isoproterenol, pocos investigadores han comparado el albuterol inhalado directamente con el metaproterenol. La ventaja establecida que tiene el albuterol inhalado sobre el metaproterenol es la mayor inhibición del asma inducida por el ejercicio después de la inhalación del albuterol (4 horas en la mayoría de pacientes y 6 horas en los restantes) que después del metaproterenol (media hora para la mayoría de pacientes). (2).

La inhalación de aerosoles hipertónicos o hipotónicos causan broncoconstricción es pacientes asmáticos. La inhalación de una dilución nebulizada de albuterol con solución nebulizada de cromolina que es hipotónica, puede proveer menos protección contra la obstrucción inducida por el ejercicio en algunos pacientes asmáticos ocasionales que

la que produce el albuterol isotónico. Por lo tanto, la dilución del albuterol con solución salina libre de preservantes antes de la nebulización es preferible. (3,5,7,).

LIBERACION POR INHALACION

La administración de los agonistas Beta adrenérgicos por medio de aerosol lleva a una respuesta terapéutica rápida y depende de la liberación de la droga en las vías aéreas superiores. Esto a su vez depende del tamaño de las partículas de aerosol y de los parámetros respiratorios como el flujo medio inspiratorio, volúmen tidal, tiempo en que se sostiene la respiración y el diámetro de la vía aérea. Solo 10% de la dosis inhalada entra en los pulmones; parte del residuo se traga y puede ser absorbido. (7).

La inhalación es una vía de elección para la liberación de agonistas Beta adrenérgicos por su rápida broncodilatación y los efectos secundarios mínimos. El uso óptimo del inhalador requiere de una inhalación lenta, de una capacidad residual funcional a una capacidad total del pulmón, seguida de la detención de la respiración por 10 segundos. La inhalación rápida favorece el choque de las partículas de la droga en la orofaringe. La inhalación lenta (0.5 l/seg) puede incrementar la deposición pulmonar de la dosis liberada en comparación con una inhalación rápida (2 l/seg). La

detención de la respiración por 10 segundos puede incrementar la deposición pulmonar en un 14% de la dosis liberada, en comparación con un 7% producido con la detención de la respiración por 4 segundos. Las partículas del broncodilatador liberados por un inhalador tiene un diámetro de 3 μm , pero cada uno esta rodeado por una partícula de propelente que aumenta el diámetro a 36 μm , un tamaño que lleva la liberación a vías aéreas, bajas imposibles de llegar. Además las partículas dejan el inhalador a una velocidad de 30m/seg, y a la hora que han viajado 10cm su velocidad es menor y el diámetro es solo de 12 μm debido a la liberación del propelente. Por lo que algunos autores han recomendado sostener el inhalador a unos centímetros de la boca abierta cuando se utiliza. Esta técnica requiere de una mano firme y una acertada puntería. El uso de un tubo espaciador o una cámara es más práctico. El uso de una cámara como Aerochamber Inhal-Aid o Inspir Ease también obvian la necesidad de sincronización de la inhalación permitiendo una liberación efectiva a niños de 3 años como también al 50% de adultos que no utilizan de una manera apropiada el inhalador. Sin embargo, para los niños que lo pueden usar apropiadamente la añadidura de una cámara aerochamber usualmente no aumenta la broncodilatación significativamente después de la liberación del broncodilatador. (6).

Existen estudios donde la respuesta al broncodilatador evidencia una mejoría significativa a comparación con la lograda por nebulización y el uso de otras vías; donde ha



sido común la manifestación de los efectos adversos. (4).

Los efectos secundarios que incluyen náusea, vomitos, temblor, dolor de cabeza, palpitaciones, palidez y excitación se manifiestan en 10 a 20 de los niños que reciben epinefrina pero ninguno de los 20 tratados con albuterol.

Debido a la rápida acción, efectividad, conveniencia y a su relativo uso libre por los efectos adversos la vía inhalatoria es la ruta de elección para la liberación de los agonistas Beta adrenérgicos.

El éxito de la terapia con aerosol requiere que cada paciente domine la técnica de la administración de la droga.

(11).

4. JUSTIFICACION

Las enfermedades pulmonares son uno de los mayores problemas en la edad pediátrica. El asma bronquial caracterizada por obstrucción, inflamación e hiperrespuesta a varios estímulos de la vía aérea; es por sí misma el problema pulmonar más común; responsable de un 20% de las hospitalizaciones en pacientes por debajo de los 15 años. (2,19)

La mayoría de los niños con asma son de fácil manejo pero es particularmente difícil de diagnosticar y tratar en preescolares, escolares y adolescentes; en los cuales el tratamiento ideal sigue siendo controversial.

Uno de los principales agentes farmacológicos en su tratamiento son los agonistas Beta adrenérgicos esenciales para su óptimo manejo.

Ultimamente se dice que la respuesta a los broncodilatadores es menor en los niños que en los pacientes mayores, es por eso que el presente estudio pretende determinar mediante parámetros objetivos dicha respuesta y así contribuir aunque sea en una mínima parte a que el médico tenga bases científicas para la selección del tratamiento adecuado del paciente asmático de acuerdo a su edad.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVOS GENERALES

- 5.1.1. Evaluar la respuesta a broncodilatadores en aerosol por medio de la espirometría antes y después de la administración de los mismos.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 5.2.1. Identificar los parámetros de la espirometría pulmonar que varían luego del uso de broncodilatadores inhalados según la edad del paciente.
- 5.2.2. Determinar si existe cambio en la respuesta a broncodilatadores inhalados según edad del paciente.

6. HIPOTESIS

Existe variabilidad en la respuesta a los broncodilatadores inhalados según la edad del paciente. Mejorando a mayor edad

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

40 Pacientes divididos en dos grupos de 20 pacientes cada uno, de acuerdo a la edad, el primero de 6 a 11 años 11 meses y el segundo de 12 años a 17 años 11 meses. Cada paciente cuenta con su respectiva espirometría pre y post broncodilatadores, la cual registra la respuesta al broncodilatador (salbutamol).

7.2 MEDIOS

7.2.1. RECURSOS HUMANOS

- Dr. Guillermo Muñoz, Asesor
- Dr. Marco A. Guerrero
- Técnico encargado del manejo del espirómetro.
- Mónica Gómez Vielman, Autora del trabajo.

7.2.2. MATERIALES

- Espirómetro
- Papelería y útiles de escritorio
- Recursos Bibliográficos
- Salbutamol

7.3 PROCEDIMIENTO

El presente trabajo es un estudio de prevalencia en el que se incluyeron dos grupos de 20 pacientes cada uno, con edades de 6 años a 11 años 11 meses y 12 años a 17 años 11 meses respectivamente. Dichos pacientes asistieron al "Centro Asmático Infantil" con diagnóstico de asma bronquial. En dicho Centro se efectúan 30 pruebas de Función Pulmonar al mes, por lo que se determinó un número total de 40 pacientes para el presente estudio. A estos pacientes se procedió a efectuarles una espirometría previo al uso de broncodilatadores inhalados.

Luego se administraron dos inhalaciones de salbutamol y 15 minutos después se realizó de nuevo una espirometría pulmonar.

En cada una de las espirometrías se hicieron tres test y se seleccionó el mejor de cada uno de ellos.

Luego se procedió al análisis de los resultados por medio de la prueba estadística de Chi cuadrado.

7.4 DISEÑO DE INVESTIGACION

7.4.1. MUESTREO

Tomando en consideración el tipo de trabajo realizado, se utilizó el método denominado muestreo simple, en donde la población total (N) en 2 meses es de 60 pacientes, se tomó una muestra (n) igual a 40 pacientes, que significa una muestra del 67%, la que se estima significativa en un 99%

para el presente trabajo. La selección de los pacientes se hizo al azar, incluyendo a los pacientes que acudían al "Centro Asmático Infantil" situado en la 6 ave. 3-12 zona 1, teléfono 26726; y que pertenecieran a uno de los dos grupos en estudio. El primer grupo es de 20 pacientes de 6 años a 11 años 11 meses y el segundo grupo de 20 pacientes de 12 años a 17 años 11 meses.

Los criterios de inclusión que se utilizaron en el presente estudio fueson: Pacientes comprendidos en las edades de los dos grupos en estudio, 1° Pacientes de 6 años a 11 años 11 meses y 2° Pacientes de 12 años a 17 años 11 meses. Estos pacientes deben de realizar adecuadamente la espirometría y usar adecuadamente el inhalador. Además los pacientes no deben haber utilizado un broncodilatador previo al examen. A su vez no deben presentar ninguna otra patología asociada y no deben ser fumadores.

Por otra parte los criterios de exclusión a utilizar fueron Pacientes que no pertenezcan a los grupos en estudio, pacientes que presenten mas de un 5% de diferencia entre los resultados de los 3 intentos en la prueba, que hayan utilizado un broncodilatador previo al exámen, que no puedan realizar la prueba, pacientes que presenten otra patología asociada y pacientes fumadores.

7.4.2. FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL ESTUDIO

- Grado de entendimiento de los pacientes para realizar la prueba de espirometría.
- Edad del paciente.

7.4.3. VARIABLES RESPUESTA.

Las variables a medir fueron 6:

- FVC (Capacidad vital Forzada)
- FEV1 (Volumen expirado durante el primer segundo)
- FEF 50% (Flujo Expiratorio Forzado al 50% FVC)
- FEF 75% (Flujo Expiratorio Forzado al 75% FVC)
- PEF (Flujo Pico)

Cada variable consta de 3 resultados, pre y post administración del broncodilatador y el porcentaje de cambio que se obtuvo. Los datos se tabularon en una hoja que se creo para esto. (Ver Anexos)

7.4.4. ANALISIS DE DATOS

Para el análisis de los datos se utilizó la Prueba de Fisher con un nivel de significancia de 95%, para elaborar la tabla de contingencia de 2X2 (Tabla No. 2) se tomo el siguiente criterio: Si se observa un incremento de 15% (FVC, FVE1) y un incremento del 30% (FEF50% Y FEF75%) en al menos de dos de los parámetros de la espirometría se consideró como una respuesta positiva a los broncodilatadores, por lo que se tomo como si hubo cambio.

Para el análisis de datos se utilizó tambien la prueba de T Pareada con un nivel de significancia del 95%. Se realizaron comparaciones entre los porcentajes de cambio de los 4 parametros mas significativos entre ambos grupos estableciendo el nivel de significancia (P) y asi poder establecer cual es la probabilidad de que en ambos grupos haya un cambio significativo después del uso de

broncodilatadores. Se hicieron 6 gráficas de comparación del Porcentaje de cambio del FVC, FEV1, FEF 50%, FEF 75% Y PEF obtenidos para ambos grupos y observar si existe cambio en la respuesta al broncodilatador inhalado según la edad del paciente.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

TABLA No. 1

Pte	EDAD	PESO	CMS	FVC			FEV1			FEF50%			FEF75%			PEF		
				PRE	POS	%	PRE	POS	%	PRE	POS	%	PRE	POS	%	PRE	POS	%
1	6	48	116	102	110	8	78	82	5	60	89	48	42	63	48	84	88	4
2	7	55	131	109	12	10	84	96	14	61	80	31	61	72	18	85	93	9
3	7	59	133	71	78	10	53	63	20	30	42	39	44	58	30	84	99	17
4	8	139	139	70	82	18	57	77	35	60	79	31	35	52	48	56	86	54
5	8	88	142	66	67	2	59	67	13	49	74	50	37	55	50	85	98	15
6	8	72	127	74	86	16	67	73	8	55	70	28	44	50	14	81	85	4
7	8	103	145	78	81	4	69	71	3	83	87	5	44	51	16	73	81	10
8	9	82	142	83	85	2	76	79	4	61	62	2	52	56	7	110	116	5
9	9	71	142	70	70	0	68	68	0	100	121	21	59	68	15	108	110	1
10	10	62	135	82	85	3	55	72	30	83	87	5	59	72	23	85	107	25
11	10	86	145	80	79	0	74	75	1	82	83	1	54	59	9	78	82	5
12	10	75	145	74	79	6	65	76	16	60	89	48	42	63	48	84	92	10
13	10	66	142	69	72	4	65	69	6	70	95	36	44	58	30	87	90	2
14	10	77	139	69	69	0	58	61	5	48	59	24	29	36	23	91	103	14
15	11	55	130	109	114	4	93	106	14	66	100	50	40	54	35	106	111	5
16	11	158	153	68	72	6	61	63	2	58	64	10	38	42	11	55	58	4
17	7	47	117	66	69	5	63	64	2	86	88	2	59	72	23	82	103	14
18	9	71	140	84	89	6	72	76	3	108	125	17	58	67	15	113	119	5
19	6	47	110	70	70	0	53	54	1	31	32	3	45	65	45	84	99	17
20	11	53	125	108	113	4	60	62	2	57	63	10	37	44	19	54	57	4

FVC: CAPACIDAD VITAL FORZADA

FEV1: VOLUMEN EXPIRADO DURANTE EL PRIMER SEGUNDO

FEF50%: FLUJO EXPIRATORIO FORZADO AL 50% FVC

FEF75%: FLUJO EXPIRATORIO FORZADO AL 75% FVC

PEF: PEAK FLOW

PRE: VALOR OBTENIDO ANTES DE ADMINISTRACION DEL BRONCODILATADOR

POS: VALOR OBTENIDO DESPUES DE ADMINISTRACION DEL BRONCODILATADOR

% : PORCENTAJE DE CAMBIO OBTENIDO

TABLA No. 2

Pte	EDAD	PESO	CMS	FVC			FEV1			FEF50%			FEF75%			PEF		
				PRE	POS	%	PRE	POS	%	PRE	POS	%	PRE	POS	%	PRE	POS	%
1	12	128	157	74	83	12	74	87	17	85	105	24	58	80	37	65	66	1
2	12	88	128	121	124	2	91	104	14	61	81	33	62	88	42	94	103	10
3	12	88	146	91	94	3	66	78	18	41	57	38	40	56	40	66	81	23
4	12	106	159	88	90	1	78	85	9	57	76	32	34	48	40	98	100	3
5	12	113	163	97	104	7	79	91	15	60	77	30	52	62	19	67	87	31
6	12	122	147	92	98	6	58	77	32	45	59	31	53	70	32	66	81	22
7	12	78	137	134	143	7	115	135	17	97	120	24	84	112	34	109	117	7
8	13	86	159	67	66	0	59	63	5	50	67	34	25	37	30	65	70	7
9	13	141	176	80	80	0	71	80	15	60	77	28	45	61	36	61	70	15
10	13	114	163	71	82	17	66	68	3	56	76	35	39	43	10	83	90	8
11	14	113	155	90	95	6	88	90	2	78	86	10	61	72	17	68	78	12
12	14	209	168	99	101	2	102	107	4	107	122	13	69	81	16	107	111	4
13	15	134	170	104	115	11	91	106	16	64	79	23	44	60	36	63	87	38
14	15	265	163	97	111	14	81	89	10	45	65	45	31	45	45	76	78	3
15	15	121	165	93	103	11	102	109	7	95	124	30	117	150	30	76	93	22
16	15	189	150	115	135	15	114	123	8	128	146	14	72	97	34	121	136	11
17	15	106	163	96	99	4	70	85	20	50	71	42	40	55	38	71	73	3
18	16	130	160	113	131	15	102	108	6	68	79	15	42	55	31	98	99	1
19	16	114	165	86	86	0	91	95	4	75	81	9	77	83	8	88	97	10
20	17	163	176	122	126	3	122	126	3	108	125	17	118	136	15	113	119	5

FVC: CAPACIDAD VITAL FORZADA

FEV1: VOLUMEN EXPIRADO DURANTE EL PRIMER SEGUNDO

FEF50%: FLUJO EXPIRATORIO FORZADO AL 50% FVC

FEF75%: FLUJO EXPIRATORIO FORZADO AL 75% FVC

PEF: PEAK FLOW

PRE: VALOR OBTENIDO ANTES DE ADMINISTRACION DEL BRONCODILATADOR

POS: VALOR OBTENIDO DESPUES DE ADMINISTRACION DEL BRONCODILATADOR

% : PORCENTAJE DE CAMBIO OBTENIDO

TABLA No. 3

TABLA DE CONTINGENCIA

	SI HUBO CAMBIO	NO HUBO CAMBIO	TOTAL
GRUPO NO.1 (6-11AÑOS)	8 (20%)	12 (30%)	20 (50%)
GRUPO No.2(12-18AÑOS)	16 (40%)	4 (10%)	20 (50%)
TOTAL	24 (60%)	16 (40%)	40 (100%)
			p = 0.0112

Esta tabla de resultados muestra los datos obtenidos al utilizar prueba estadística de T pareada.

TABLA No. 4

COMPARACIONES	P	CONCLUSIONES
FVC(GRUPO1)= FVC(GRUPO2)	0.4123	NO ES SIGNIFICATIVO
FEV1(GRUPO1)=FEV1(GRUPO2)	0.4666	NO ES SIGNIFICATIVO
FEF50%(GRUPO1)=FEF50%(GRUPO2)	0.4222	NO ES SIGNIFICATIVO
FEF75%(GRUPO1)=FEF75%(GRUPO2)	0.4468	NO ES SIGNIFICATIVO
PEF (GRUPO1)=PEF(GRUPO2)	0.4328	NO ES SIGNIFICATIVO

9. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

En la Tabla No. 1 y 2 se presentan los datos obtenidos a los cuales se les aplicó la Prueba Estadística de Fisher, para la cual se elaboró una tabla de contingencia, (ver Tabla No.3), dando como resultado un nivel de significancia $p=0.0112$ el cual no es significativo. Por lo que se hicieron comparaciones de cada parámetro entre ambos grupos utilizando la prueba de T pareada, se encontraron niveles de significancia p de 0.4123 a 0.4666 como se observan en la Tabla No. 4 los cuales no son significativos. En ambos resultados la p no es significativa lo cual indica que no existe diferencia entre ambos grupos en la respuesta farmacológica al broncodilatador inhalado; siendo la edad un factor que no influye en dicha respuesta.

El éxito de una terapia con aerosol requiere que cada paciente domine la técnica de la administración de la droga. Si se efectúa un buen plan educacional en el uso del broncodilatador inhalado pueden no observarse diferencias en la respuesta a los mismo independiente de la edad, ya que como se menciona en trabajos en Estados Unidos (21) si es posible entrenar en el uso adecuado del mismo incluso a pacientes mayores de 2 años.

Lo anterior contradice estudios efectuados en Boston y Holanda(23), en los cuales se ha observado que a mayor edad mejor respuesta a broncodilatadores inhalados atribuyendose así a la mejor colaboración del paciente de mayor edad para

seguir instrucciones en el uso de los mismos. Logrando además estar influenciado por el radio del tamaño de la vía aérea, musculatura bronquial mas desarrollada.

Existe una evidencia que la respuesta beta adrenérgica disminuye con el incremento en edad en pacientes mayores de 40 años; por lo que puede ser posible que el número de receptores beta adrenérgicos o su nivel de sensibilidad alcanzan su pico en la vida adulta y no durante la adolescencia. (23)

10. CONCLUSIONES

- 10.1 Estadísticamente los datos obtenidos no sustentan la idea que la edad es un factor influyente en la respuesta a los broncodilatadores inhalados.
- 10.2 No existe diferencia en la respuesta a los broncodilatadores inhalados de los parámetros estudiados entre los dos grupos.
- 10.3 Un factor importante para el éxito de la terapia con aerosol es un buen plan educacional del uso del mismo.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Brindar un plan educacional adecuado sobre el uso de broncodilatadores inhalados a los pacientes asmáticos.

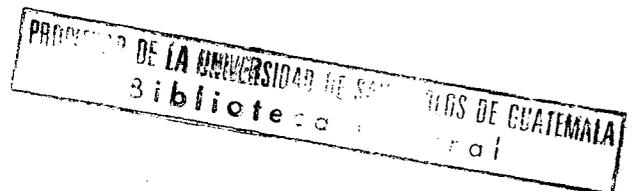
- 11.2 Efectuar una espirometría antes y después de la administración del broncodilatador inhalado en el paciente asmático para evaluar la respuesta a los mismos.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American Thoracic Society. Standarization of Spirometry 1987 UPDATE. Am Rev Resp Dis 1987; 136: 1285-1298p.
2. Chernick V, Kendig EL. Disirders of the Respiratory Tract in Children. 5th. Ed. USA: W:B: Saunders Company, 1990. 557-601p.
3. Clark WG, Craig D, Johnson AR. Goth`s Medical Pharmacology. 12th. Ed. USA: Mosby Company, 1984, 835p.
4. Collis GG, Cole CH, Le Sovef PN. Dilution of Nebulised Aerosols by Air Entrainment in Children. Lancet 1190; 336: 341-43p.
5. Craig CR, Stitzel RE. Modern Pharmacology. 2nd Ed. USA: 1986, 1115p.
6. Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 4th Ed. USA: 1191, 406p.
7. Goodman Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th. Ed. USA: Editorial Pergamon, 1990. 1839p.

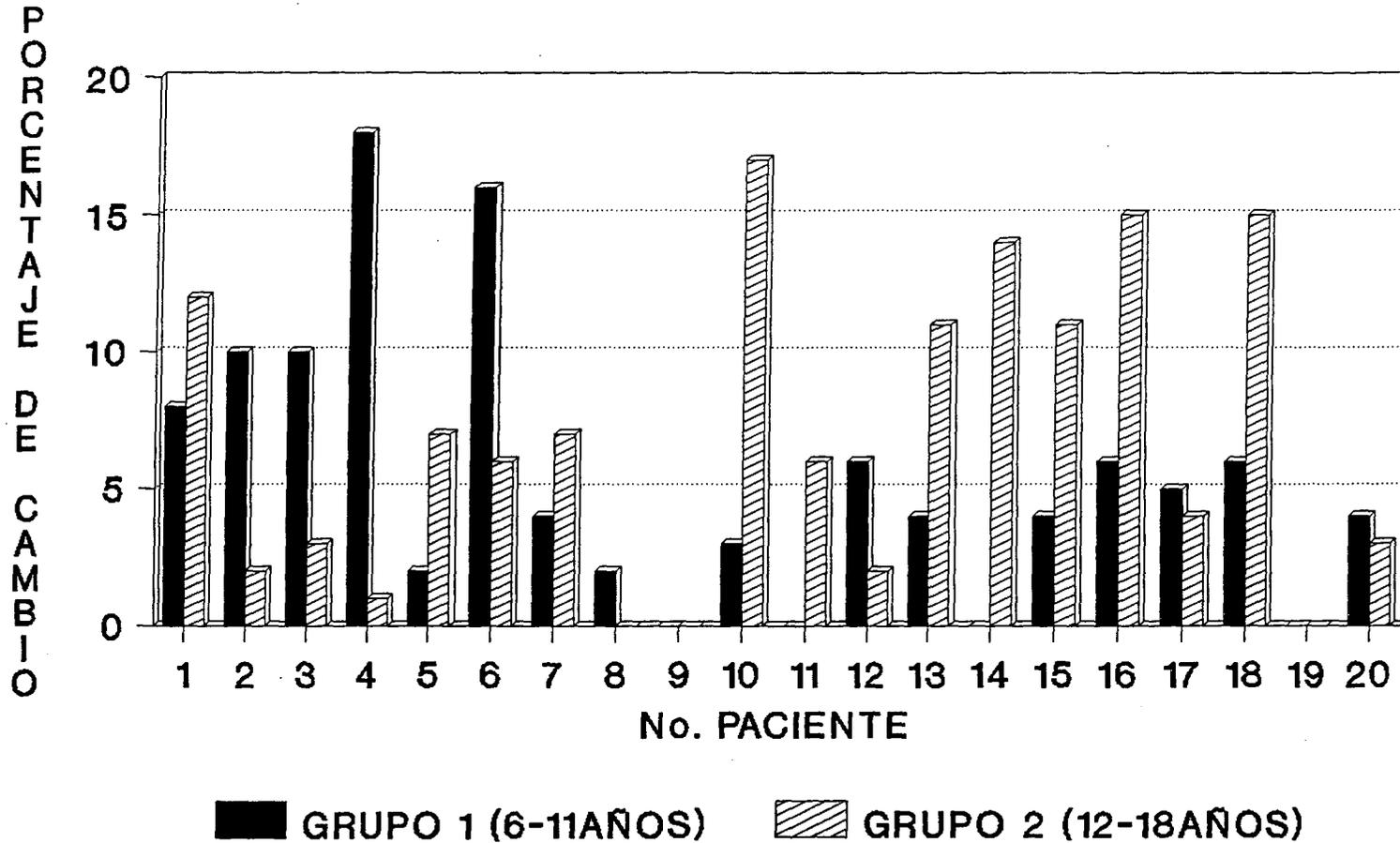
8. Greenough A, et al. Response to Bronchodilators Assessed by Lung Mechanics. Arch Dis Child 1986; 61: 1020-1023p.
9. Greenough A, et al. Abnormalities of Lung Mechanics in Young Asthmatic Children. Thorax 1987; 42: 500-505p
10. Hutchinson AA, et al. Intrasubject Variability of Pulmonary Function Testing in Healthy Children. Thorax 1981; 36: 370-377p.
11. Le Sovef PN. Validity of Methods used to Test Airway Responsiveness in children. Lancet 1992; 339: 1282-1284p.
12. Mueller GA, Eigen H. Pediatric Pulmonary Function Testing in Asthma. Ped Clin of North America 1992; 39: 1243-1257p.
13. O`Callaghan C, Milher AD, Swarbrick A. Nebulised Salbutamol Does Have a Protective Effect on Airways in Children Under 1 Year Old. Arch Dis child 1988; 63: 479-483p.
14. Pearce JL, Wesley HM. Children with Asthma: Will Nebulised Salbutamol Reduce Hospital Admissions? Br Med J 1985; 290: 595-597p.

15. Robertson CF, et al. Response to Frequent Low Doses of Nebulized Salbutamol in Acute Asthma. J Pediatr 1985; 106: 672-674.
16. Schwatz J, et al. Sex and Race Differences in the Development of Lung function. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1415-1421p.
17. Shim Ch. Response to Bronchodilators. Clin Chest Med 1989; 10: 155-164p.
18. Silverman M. Bronchodilators for Wheezy Infants ? Arch Dis Child 1984; 59: 84-87p.
19. Stempel DA, Reddin Gs. Management of Acute Asthma. Ped Clin of North America 1992; 39: 1311-1325p.
20. Stick SM, et el. Bronchial Responsiveness and Lung Function in Recurrently Wheezy Infants. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1012-1015p.
21. Turner DJ, Leandai Li, Le Sovef. The Effect of Age on Bronchodilator Responsiveness. Pediatr Pulmonol.
22. Ullah MI, Newman GB, Saunders KB. Influence of Age on Response to Ipratropium and Salbutamol in Asthma. Thorax 1981; 36: 523-529p.



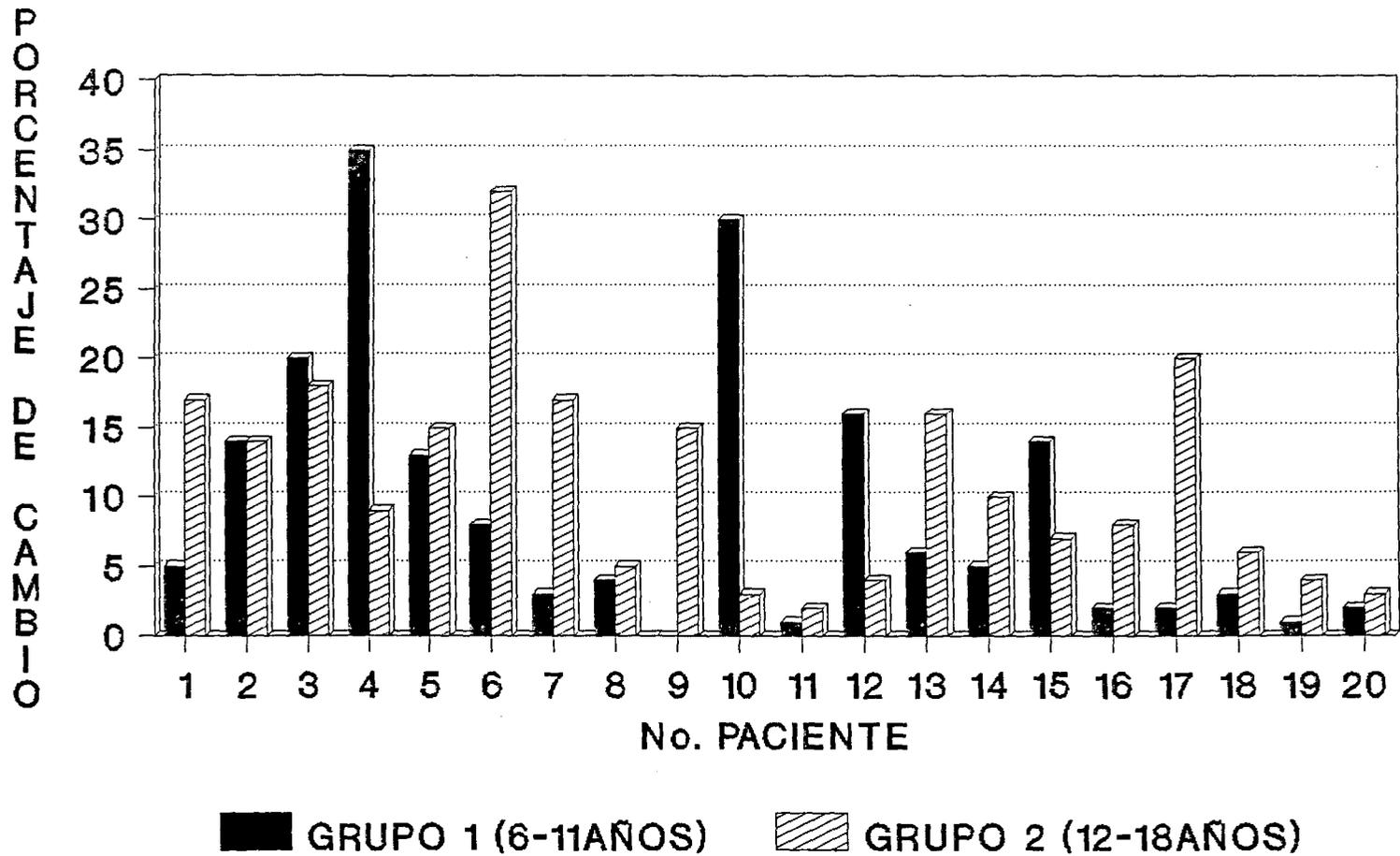
23. Wang CX, et al. Pulmonary Function Between 6 and 18 years of Age. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 75-88p.
24. Weinberger M. Antiasthmatic Therapy in Children. *Ped Clin of North America* 1989; 36: 1251-1284p.
25. Wilson JW, Lix, Pani M. The Lack of Distensibility of Asthmatic Airways. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 806-809p.

COMPARACION DEL PORCENTAJE DE CAMBIO DEL FVC OBTENIDO EN AMBOS GRUPOS



GRAFICA No. 1
FVC: CAPACIDAD VITAL FORZADA

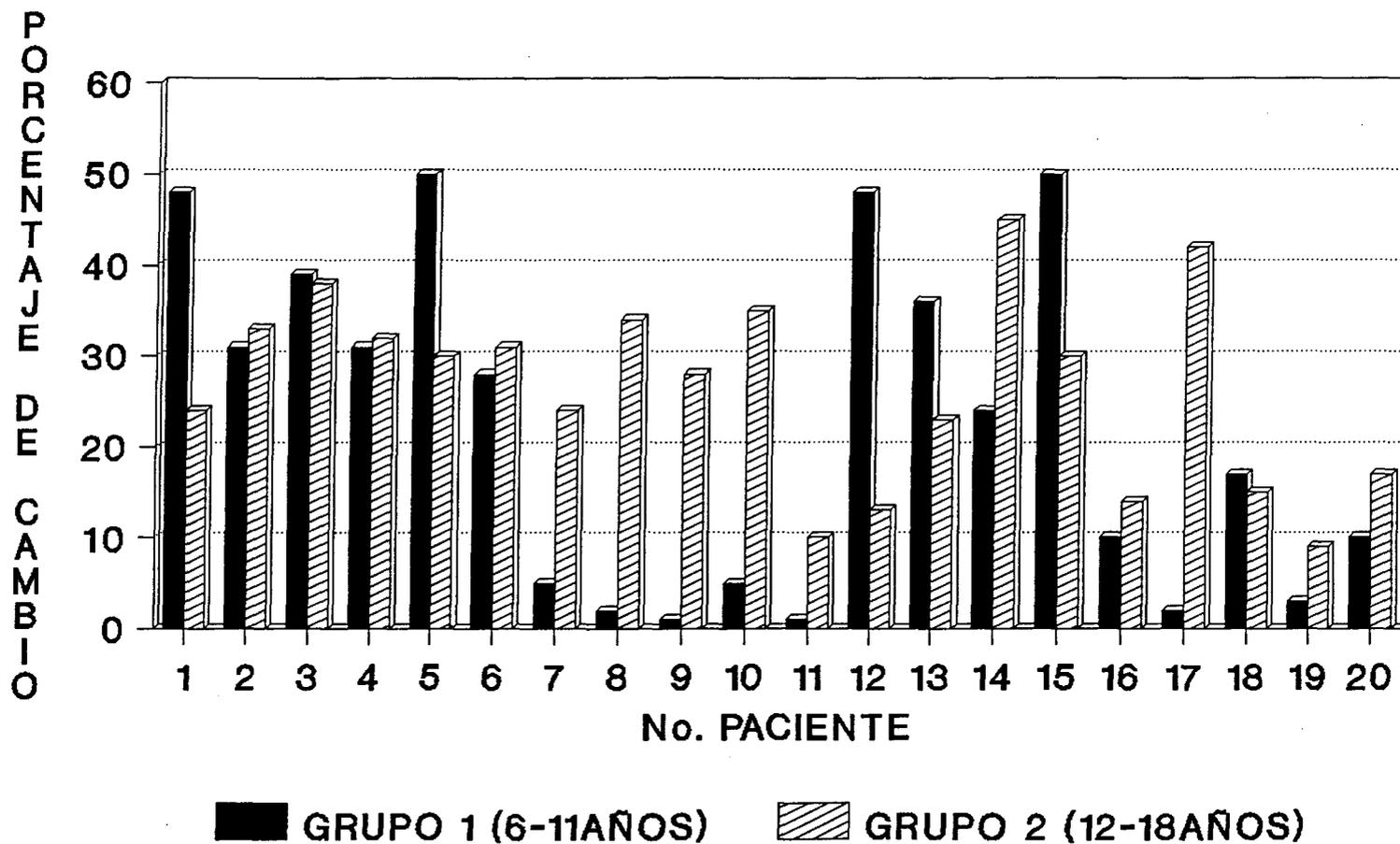
COMPARACION DEL PORCENTAJE DE CAMBIO DEL FEV1 OBTENIDO POR AMBOS GRUPOS



GRAFICA No.2

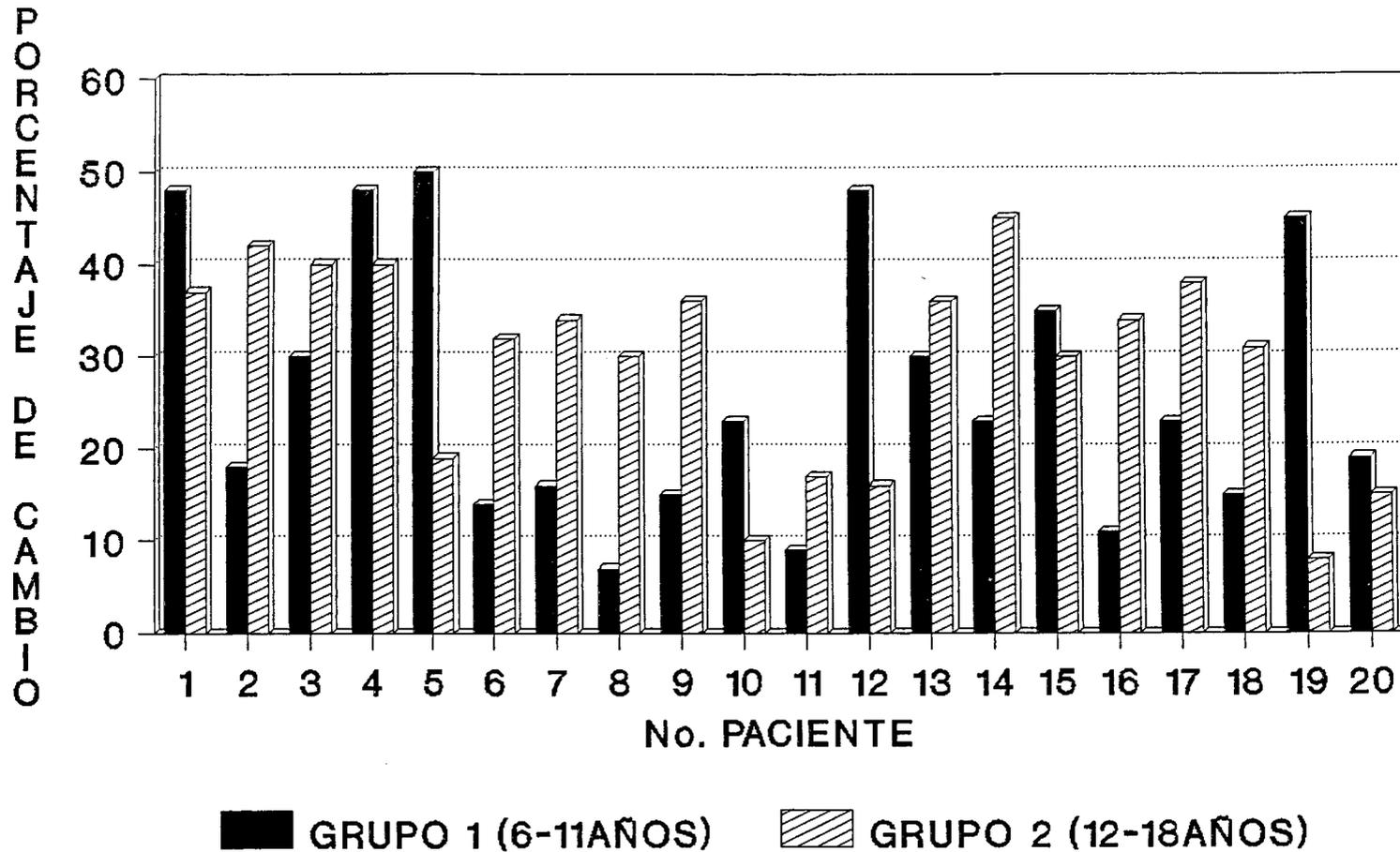
FEV1: VOLUMEN EXPIRADO DURANTE EL 1ER MIN

COMPARACIONE DEL PORCENTAJE DE CAMBIO DEL FEF 50% OBTENIDO POR AMBOS GRUPOS



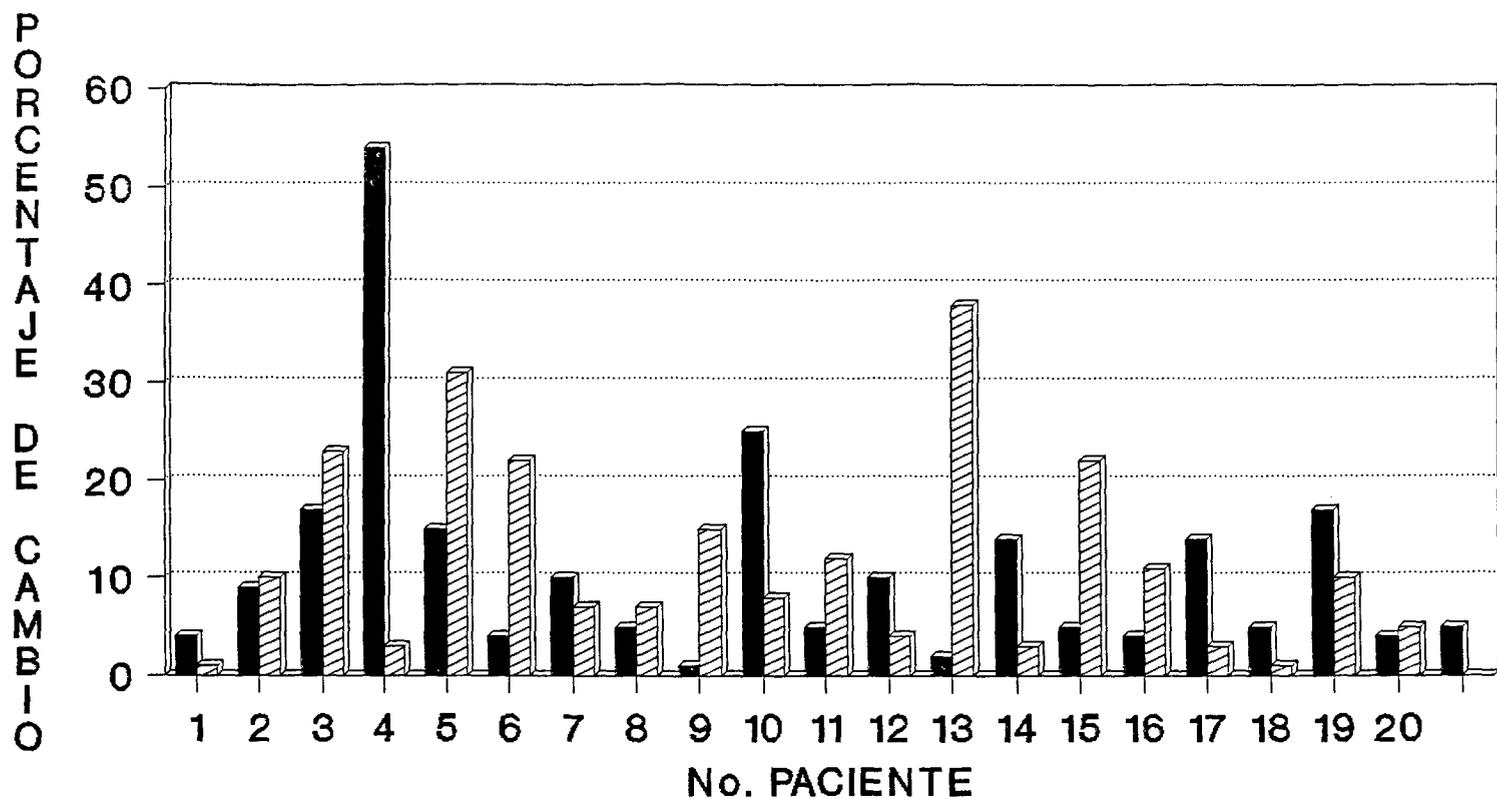
GRAFICA No. 3
FEF 50%: FLUJO EXPIRATORIO FORZADO AL 50%

COMPARACION DEL PORCENTAJE DE CAMBIO DEL FEF 75% OBTENIDO ENTRE AMBOS GRUPOS



GRAFICA No. 4
FEFE75%:FLUJO EXPIRATORIO FORZADO AL 75%

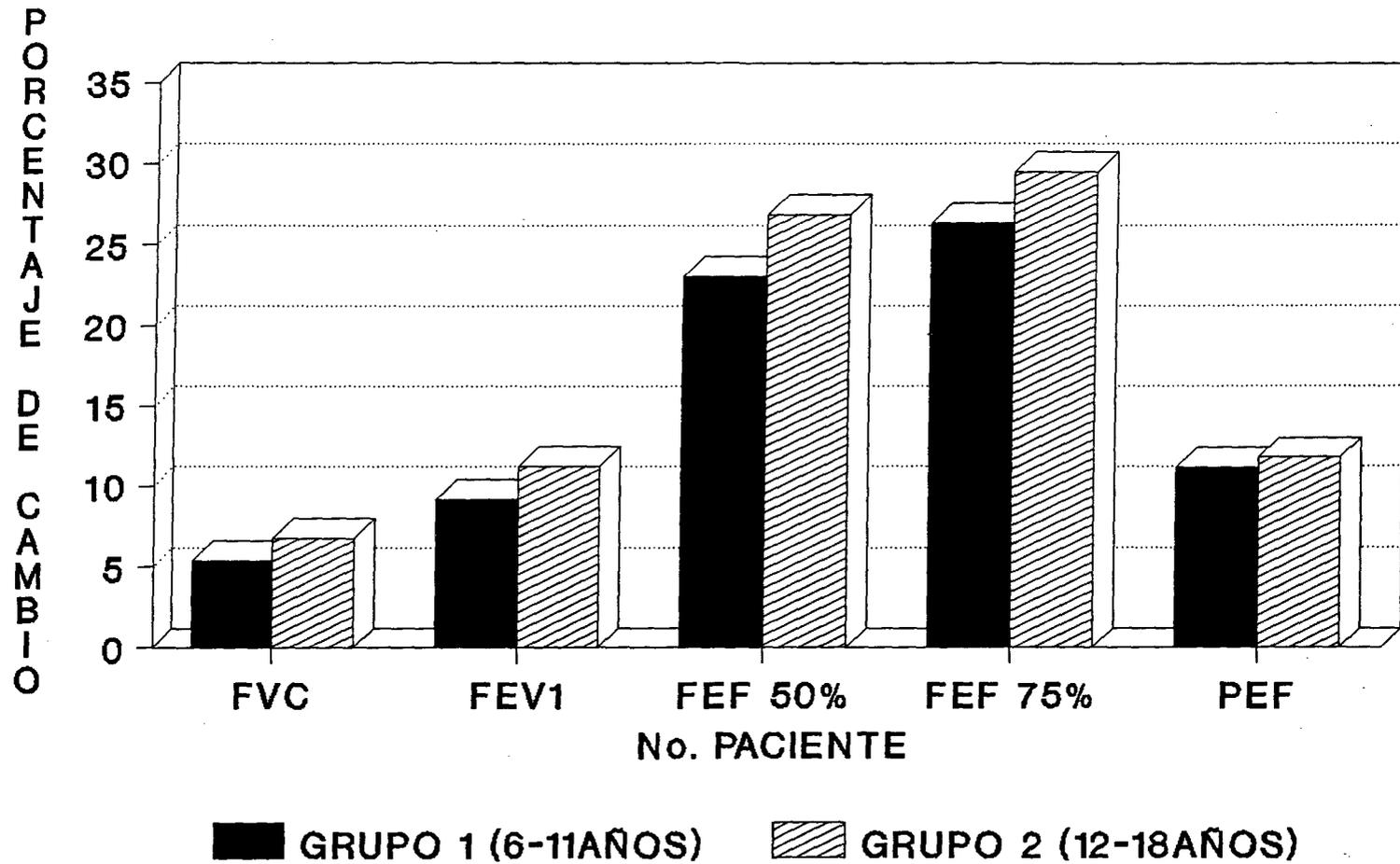
COMPARACION DEL PORCENTAJE DE CAMBIO DEL PEF OBTENIDO EN AMBOS GRUPOS



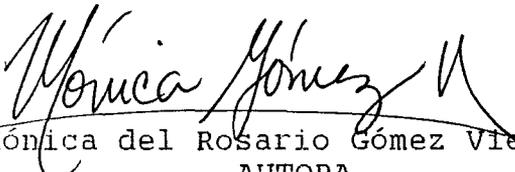
GRUPO 1 (6-11AÑOS)
 GRUPO 2 (12-18AÑOS)

GRAFICA No. 5
PEF: PEAK FLOW

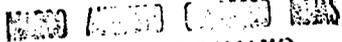
COMPARACION DE LOS PROMEDIOS DEL % CAMBIO DE LOS PARAMETROS DE AMBOS GRUPOS



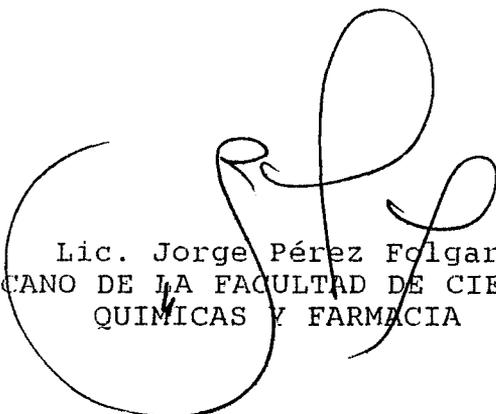
GRAFICA No. 6


Mónica del Rosario Gómez Vielman
AUTORA


Dr. Marco Augusto Guerrero
ASESOR

Dr. 
MÉDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 2564


Licda. Beatriz Bártres de Jiménez
DIRECTORA ESCUELA DE QUIMICA FARMACEUTICA


Lic. Jorge Pérez Folgar
DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
QUIMICAS Y FARMACIA