



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIATRICA

EFFECTIVIDAD DE UN NUEVO ESQUEMA DE TERAPIA DE CRISIS ASMÁTICA CON SALBUTAMOL INHALADO EN EL SERVICIO DE EMERGENCIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA ENTRE LOS AÑOS AGOSTO 2019 -AGOSTO DEL 2020

Nombre del Autor: LUIS ALBERTO ESCOBAR VILCHEZ
Nombre del Asesor: DRA. CLAUDIA UGARTE TABOADA

LIMA – PERÚ

2019

2. RESUMEN

El salbutamol es el principal medicamento usado y aceptado para la terapia de crisis asmática y la mejor vía de administración es la inhalada, sin embargo la dosis de salbutamol precisa y/o exacta aun pareciera no tener consenso, nuestra hipótesis es, más dosis de salbutamol sería más beneficioso para el paciente, reflejado en menos tiempo de estancia hospitalaria después de la terapia de crisis. El objetivo del estudio es determinar la efectividad del uso de 4 inhalaciones cada 10 min por 1 hora, en lugar de 2 inhalaciones cada 10min por una hora, en el manejo de crisis asmática moderada, de pacientes pediátricos atendidos en la emergencia del Hospital Cayetano Heredia. El método del estudio será un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego controlado, realizado en el servicio de emergencia pediátrica del Hospital Cayetano Heredia, se incluirán pacientes de 3 años a 13 años 11 meses, con exacerbación asmática aguda moderada, medida a través del score de PRAM . La dosis de salbutamol administrada al primer grupo es de 12 inhalaciones en 1 hora y 24 inhalaciones al segundo grupo en una hora, los resultados serán medidos a través del score de PRAM y en niños mayores de 5 años también con la medición del VEF1 por espirometria antes y después de inicio de la terapia y con estos se decidirá el alta hospitalaria.

Palabras clave: Crisis Asmática, Terapia inhalada, Salbutamol.

3. INTRODUCCIÓN

El GINA (Global Initiative for Asthma) y la OMS estiman que el asma afecta a unos 200 millones de seres humanos (1). La prevalencia del asma y de las enfermedades alérgicas está aumentando en todo el mundo, si bien existen diferencias entre los distintos países y las diversas patologías alérgicas.

En el Perú la prevalencia de esta enfermedad y en específico en Lima es de alrededor del 27% de la población infantil, según el Estudio ISAAC (2).

“La exacerbación del asma o crisis asmática se define como un episodio agudo que cursa con empeoramiento progresivo de síntomas de asma que incluyen taquipnea, tos, sibilantes y opresión torácica“(1), la exacerbación del asma se caracteriza por un incremento de la obstrucción al flujo aéreo espiratorio el cual se demuestra a través de la medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo o flujo espiratorio máximo, el cual requiere de colaboración del paciente.

La fisiopatología principal de la crisis asmática es el espasmo de la vía aérea el cual provoca obstrucción al flujo aéreo la característica dicho espasmo es que es reversible.

Varios factores son los que contribuyen al estrechamiento de la vía aérea en el asma.

- La bronco constricción del musculo liso, en respuesta a múltiples mediadores y neurotransmisores, dicho broncoespasmo es reversible gracias a la acción de fármacos broncodilatadores.
- En los pacientes con el diagnostico de asma quienes presentan episodios de broncoespasmo, se produce un remodelamiento de la musculatura lisa del bronquio.
- Edema de las vías aéreas, debido al aumento de la extravasación micro vascular en respuesta a los mediadores inflamatorios.

“Un «aerosol» es la suspensión de partículas microscópicas de material sólido o líquido en el aire u otro gas. El tamaño de las partículas del aerosol se mide mediante el diámetro de la mediana de la masa aerodinámica (DMMA), que es el diámetro en el que la mitad de la masa de las partículas de un aerosol tiene un tamaño mayor, y la otra mitad, menor. La masa respirable de un aerosol es la cantidad de partículas con un diámetro inferior a 5 μ m. Las partículas de menor tamaño (0,5-2 μ m) llegan a los bronquiolos terminales y la región alveolar, las de grandes vías aéreas, y las de tamaño superior a 10 μ m, en el área orofaríngea. El depósito de un fármaco depende de diversos factores, entre los que destaca el papel del tamaño de la partícula. Según este, el aerosol se deposita por diferentes mecanismos: impactación o choque, sedimentación y difusión“(3)

Esta aceptado y demostrado como el principal medicamento para la exacerbación del asma, es el uso de broncodilatador de corta acción tipo b2 agonistas como el salbutamol (19), Existe una fuerte evidencia en la literatura que indica la superioridad de los inhaladores de dosis medidas (IDM) con espaciadores sobre los nebulizadores convencionales en el tratamiento del asma (21), pero no hay consenso con respecto a la dosis ideal de Salbutamol entregado por los IDM para tratar las sibilancias agudas en niños hay varias formas de administración del mencionado fármaco vía oral, endovenosa, inhalada y nebulizada. Múltiples estudios han demostrado que la

mejor y más efectiva vía de administración de Salbutamol es por vía inhalada, teniendo como alternativa la vía nebulizada en crisis asmática severa.

Las guías de mayor aceptación a nivel mundial, GINA 2018, British guideline on the management of asthma 2016, guía de Ontario Canadá 2017 todas recomiendan el uso de salbutamol inhalado como primera línea de tratamiento de la exacerbación del asma.

En el Perú existe la guía propuesta por el Instituto Nacional de Salud del Niño (Guía clínica de manejo del asma infantil 2011, la misma que es usada y aceptada por distintos hospital del Perú, a su vez dicha Guía de atención es la que se usa en el Hospital Cayetano Heredia.

Siendo el asma una enfermedad de alta prevalencia en nuestro país, es cada día más importante optimizar el abordaje y manejo de esta patología y sobre todo del manejo de las exacerbaciones ya que estas ponen en riesgo de vida a los niños que la padecen.

Conociendo que hay consenso en el uso de salbutamol y la vía inhalada para las exacerbaciones de asma aguda, creemos que aún no hay un consenso en las dosis del salbutamol a usar y los esquemas de manejo del salbutamol en niños, muchos autores y guías recomiendan rangos entre 4 a 10 puff de salbutamol inhalado cada 10 o 20 minutos por una hora, siendo la dosis estándar entre 2.5 mg a 7 mg de salbutamol.

La administración de salbutamol en intervalos frecuentes presenta mayor eficacia aunque es importante valorar los probables efectos adversos, lo que permite guiar la dosis y frecuencia apropiada para cada paciente (20), conociendo el mecanismo de absorción de la dosis inhalada (MDI), y que esta podría ser errática dependiendo de factores externos asociados a la técnica y disposición y/o aceptación del paciente pediátrico, creemos que sería más efectivo que en nuestro hospital se use el doble de dosis que se usa actualmente para el manejo de las exacerbaciones de asma aguda.

Iniciativa Global para el asma (GINA) recomendó una dosis de dos inhalaciones. (200 mcg) de salbutamol para niños menores de 5 años, y 2–4 inhalaciones entregadas tres veces durante la primera hora para el asma aguda en adolescentes y adultos. Sin embargo, la guía británica sobre el manejo del asma recomienda que los padres y cuidadores de niños con asma que son mayores de 2 años de edad deben buscar Atención médica si no hay mejoría después de la uso de hasta 10 inhalaciones de Salbutamol en casa. Esta pauta Destaca la necesidad de individualizar las dosis de broncodilatadores (21).

A si mismo también hay algunos estudios que demuestran que no hay cambios significativos de estancia hospitalaria ni de alta de la emergencia dándole al niño más dosis de salbutamol inhalado, a su vez estos mismos demuestran que las dosis más altas de salbutamol no se reflejan en incremento de reacciones adversas(21).

La respuesta al tratamiento de una exacerbación de asma se puede conocer midiendo el VEF1 por espirometría, caída del score de PRAM y el alta hospitalaria.

En nuestro Hospital se brinda como tratamiento un esquema de 2puff cada 10 minutos por una hora, sin conocer exactamente la eficacia de dicho tratamiento, motivo por el cual es importante determinar si aumentar la dosis de salbutamol tendría un efecto beneficioso en el paciente

reflejado en el alta hospitalaria, considerando que el incremento de salbutamol tampoco es dañino para los pacientes.

Consideramos valioso determinar si 4 puff son más efectivos que 2 puff como manejo de la exacerbación aguda de asma en niños ingresados en la emergencia del Hospital Cayetano Heredia.

4. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPOTESIS

La administración de 4 inhalaciones de salbutamol es más efectiva que la administración de 2 inhalaciones en los pacientes con crisis asmática moderada ingresados en la emergencia de pediatría del Hospital Cayetano Heredia.

2. OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad del uso de 4 inhalaciones de salbutamol en lugar de 2 inhalaciones en el manejo de crisis asmática moderada de pacientes pediátricos atendidos en la emergencia del Hospital Cayetano Heredia.

2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar la proporción de pacientes hospitalizados con crisis asmática moderada que recibieron la terapia inhalatoria con salbutamol a dosis convencionales con la de aquéllos que recibieron el nuevo esquema.
- Comparar la proporción de alta hospitalaria de los pacientes con crisis asmática moderada que recibieron la terapia inhalatoria con salbutamol a dosis convencionales con la de aquéllos que recibieron el nuevo esquema a 1era hora, 2da hora y 3ra hora de tratamiento.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Estudio prospectivo aleatorizado doble ciego controlado contra placebo. Los niños atendidos en el servicio de emergencia quienes cumplan los criterios de inclusión y no tengan criterios de exclusión.

b) Población:

POBLACION: Niños ingresados en la sala de emergencia del Hospital Cayetano Heredia entre los años agosto 2019 – agosto 2020, por presentar crisis asmática aguda moderada, cuyas edades

se encuentran entre el rango de 3 años a 13 años 11 meses, los cuales deberán cumplir los criterios de inclusión del estudio.

MUESTRA: Se reclutarán 103 pacientes, de manera secuencial, asignados a cada brazo del estudio para detectar una diferencia del 20% en la tasa de alta hospitalaria entre los pacientes que recibieron la intervención estándar y el grupo que recibió la intervención propuesta.

Criterios de inclusión:

- Niños de entre 3 y 13 años 11 meses.
- Diagnóstico de asma y/o 2 o más episodios de sibilancias con uso previo de b2 agonistas.
- Score de PRAM al ingreso catalogado como crisis asmática moderada.

Criterios de exclusión

- Otra enfermedad pulmonar o cardiovascular crónica.
- Pacientes catalogados como crisis asmática leve o severa según score de PRAM.
- Paciente en mal estado general.
- Uso previo de broncodilatadores hasta 4 horas antes del ingreso.
- Uso de corticoesteroides hasta 24 horas antes del ingreso.

c) Operacionalización de variables

| Variable | Concepto y Dimensión | Indicadores |
|--|---|--|
| <p>Variable independiente</p> <p>Nuevo esquema de tratamiento con salbutamol inhalado para crisis asmática moderada</p> | <p>NUEVO ESQUEMA: Dosis de 4 inhalaciones por vez en la terapia inhalatoria con salbutamol para manejo de crisis asmática moderada.</p> <p>TERAPIA CONVENCIONAL: Dosis de 2 inhalaciones por vez en la terapia inhalatoria con salbutamol para manejo de crisis asmática moderada.</p> | <p>0: Paciente con terapia convencional 1: Paciente con nuevo esquema terapéutico</p> |
| <p>Variable dependiente</p> <p>Efectividad del nuevo esquema con salbutamol inhalado en crisis asmática moderada</p> | <p>PROPORCION DE HOSPITALIZACIONES: Número de pacientes con indicación de hospitalización al término de la terapia de crisis con el esquema (CONVENCIONAL O NUEVO ESQUEMA) / Total de pacientes tratados por crisis asmática moderada con el esquema (CONVENCIONAL O NUEVO ESQUEMA) por 100</p> | <p>. DIFERENCIA DE PROPORCIONES: DP= Porcentaje de hospitalizaciones de aquellos niños que recibieron el nuevo esquema - Porcentaje de hospitalizaciones de aquellos niños que recibieron el esquema convencional</p> |
| <p>Variable dependiente</p> <p>Efectividad del nuevo esquema con salbutamol inhalado en crisis asmática moderada</p> | <p>PROPORCION DE ALTAS HOSPITALARIAS: Número de pacientes que se fueron de alta después de 1 hora de terapia, 2 horas de terapia, 3 horas de terapia respectivamente /Total de pacientes que recibieron el nuevo esquema.</p> <p>ALTA HOSPITALARIA: situación del paciente con respuesta favorable luego de haber recibido un esquema de terapia de crisis asmática moderada.</p> | <p>DIFERENCIA DE PROPORCIONES DE PACIENTES DADOS DE ALTA : DPPDA= Porcentaje de pacientes dados de alta la primera hora con el nuevo esquema - Porcentaje de pacientes dados de alta la primera hora con el esquema convencional. DPPDA= Porcentaje de pacientes dados de alta la segunda hora con el nuevo esquema - Porcentaje de pacientes dados de alta la segunda hora con el esquema convencional. DPPDA= Porcentaje de pacientes dados de alta la tercera hora con el nuevo esquema - Porcentaje de pacientes dados de alta la tercera hora con el esquema convencional.</p> |

d) Procedimientos y técnicas:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se inicia explicando a los padres en que consiste el estudio y se procede a la firma del consentimiento informado del mismo, si el niño es mayor de 10 años también se requerirá la aceptación del niño.

RANDOMIZACIÓN

Asignación de pacientes en bloques balanceados de cuatro con ocultamiento de la secuencia, generada por un software, en sobres sellados que serán abiertos por el personal de farmacia. Dicho personal entregará el paquete correspondiente de dos inhaladores (A y B) al personal de salud.

MEDICIONES PREVIAS A LA INTERVENCION

Se medirá el VEF 1 antes de iniciar la terapia y después de cada hora de terapia, pudiendo ser hasta en tres oportunidades si es que el paciente requiriese de tres horas de tratamiento dicha medición se realizara en todos aquellos pacientes que colaboren con el procedimiento, a través de una prueba de espirometria (Espirometro Digital Americano 2018 Original),según técnica estandarizada la cual es pidiendo al paciente que realice una espiración forzada dicha espiración será detectada por el espirómetro en el primer segundo de espiración el mismo que nos dara un porcentaje el cual servirá para valorar el alta hospitalaria, en aquellos pacientes que no colaboren y no se pueda realizar dicha prueba solo se tomara en cuenta el score de PRAM para decidir su alta hospitalaria.

TERAPIA INHALATORIA

Será administrada por personal de salud capacitado , ciego a la intervención, quien recibirá una bandeja con dos inhaladores: A y B.

Todos los pacientes recibirán 4 puff como terapia, dos con el inhalador A y dos con el inhalador B, siguiendo la técnica habitual, supervisada durante las tres horas por el personal de salud capacitado.

El inhalador A estará siempre cargado con salbutamol mientras que el inhalador B podrá contener salbutamol o vehículo solo, según la intervención que corresponda al paciente

La técnica de inhalación deberá respetar las recomendaciones descritas universalmente:

Se colocara la aerocámara un tiempo de 10 segundo o hasta 5 respiraciones del paciente 2 inhalaciones con el inhalador A y 2 inhalaciones con el inhalador B seguido (ventolin^o) cada 10 minutos por una hora , evitando dar las inhalaciones si el niño llora o no colabora,

COINTERVENCIONES

Todos los pacientes además recibirán prednisona por vía oral 1 mg/Kg y bromuro de ipatropio 8 inhalaciones cada 10 minutos.

MEDICIONES

Se realizara control de VEF 1 y del score de PRAM (ANEXO 1) a la hora , a la 2 horas y a las 3 horas de iniciado la terapia y se decidirá su ingreso hospitalario o alta del paciente a cargo del médico pediatra tratante.

ALTA HOSPITALARIA

El médico pediatra tratante decidirá el alta si SCORE de PRAM menor o igual a 4 o VEF1 superior a 85%.

HOSPITALIZACION

El médico pediatra tratante decidirá la hospitalización si SCORE de PRAM mayor o igual a 5 o VEF1 inferior a 85%.

d) Aspectos éticos del estudio:

El presente proyecto de investigación será de participación voluntaria de parte de los pacientes los mismos que firmaran un consentimiento informado (anexo 2) para su participación.

e) Plan de análisis:

Se utilizara la prueba de chi cuadrado para comparar la tasa de hospitalización de ambos grupos
Se realizara utilizando el software SPSS, versión 20.0 .

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GINA (Global Initiative for Asthma). Global strategy for asthmanagement and prevention. WHO/NHLBI Workshop report. National Institute of Health, Herat Luna and Blood. Updated october 2004 Disponible en URL: www.ginasthma.com
2. The international study of asthma and allergies in childhood steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-1232.
3. Plaza Moral V, Giner Donaire J. Terapia inhalada en el asma. Med Clin (Barc). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.09.021>
4. British Thoracic Society. Guidelines on the Management of Asthma. Acute severe asthma in children. Thorax 1993; 48: S1-S44
5. Pedersen S. Management of acute asthma in children. In: O'Byrne P, Thomson NC (eds). Manual of asthma management. London: W B Saunders, 1995: 511-542
6. G. Crompton, "A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years," Primary Care Respiratory Journal, vol. 15, no. 6, pp. 326–331, 2006.
7. F. Lavorini, C. Mannini, and E. Chellini, "Challenges of inhaler use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease," EMJ Respiratory, vol. 3, pp. 98–105, 2015.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017, <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis>.
9. Wright, D. Brocklebank, and F. Ram, "Inhaler devices for the treatment of asthma and chronic obstructive airways disease (COPD)," Quality and Safety in Health Care, vol. 11, no. 4, pp. 376–382, 2002.
10. Jens Markus Borghardt , Charlotte Kloft,2 and Ashish Sharma, Inhaled Therapy in Respiratory Disease: The Complex Interplay of Pulmonary Kinetic Processes, Canadian Respiratory Journal Volume 2018, Article ID 2732017, 11 pages.

11. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest*. 1985;88 2 Suppl:152S–60S.
12. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: Developments in device design and clinical use. *Lancet*. 2011;377:1032–45.
13. Vicente Plaza Moral * y Jordi Giner Donaire, Terapia inhalada en el asma. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(7):316–323
14. Terzano C. Metered dose inhalers and spacer devices. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1999;3:159–69.
15. Crosland BM, Johnson MR, Matida EA. Characterization of the spray velocities from a pressurized metered-dose inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2009;22:85–97
16. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Aerosol and inhaled therapy in treatment of acute adult airway obstruction in the emergency department. *Respir Care Clin N Am* 2001;7:215-31.
17. Rodrigo GJ. Inhaled therapy for acute adult asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:169-75.
18. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:918-21.
19. Salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulization for acute treatment of pediatric asthma in the emergency department. Benito-Fernández J; Division of Pediatric Emergency Medicine, Department of Pediatrics, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, Spain.
20. Pablo Bertrand N. Ignacio Sanchez D. Enfermedades respiratorias del niño 2º actualización Pag. 405-406, 2016.
21. Albuterol Via Metered-Dose Inhaler in Children: Lower Doses Are Effective, and Higher Doses Are Safe, *Pediatric Pulmonology* 51:1122–1130 (2016).

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

| CRONOGRAMA | JULIO | AGOSTO | SEPTIEMBRE | OCTUBRE | NOVIEMBRE | DICIEMBRE | ENERO | FEBRERO | MARZO | ABRIL | MAYO | JUNIO | JULIO | AGOSTO |
|--|-------|--------|------------|---------|-----------|-----------|-------|---------|-------|-------|------|-------|-------|--------|
| ELABORACION DEL PROTOCOLO | X | | | | | | | | | | | | | |
| APROBACION DEL PROTOCOLO | X | | | | | | | | | | | | | |
| CAPACITACION DE PERSONAL DE SALUD | | X | | | | | | | | | | | | |
| INICIO DEL ESTUDIO | | X | | | | | | | | | | | | |
| ETAPA DE ESTUDIO | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| MONITORIZACION DE LOS DATOS | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| INTRODUCCION AL ORDENADOR DE LOS DATOS | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| ANALISIS ESTADISTICO | | | | | | | | | | | | | | X |
| INFORME FINAL | | | | | | | | | | | | | | X |

| PRESUPUESTO | | UNIDAD DE MEDIDA |
|-------------------------------------|-------------|------------------|
| HONORARIO DE INVESTIGADORES | 0 | SOLES |
| COSTO DE CAPACITACION | 1000 | SOLES |
| HOJA Y FORMATO DE REGISTRO DE DATOS | 300 | SOLES |
| ESPIROMETRO | 1500 | SOLES |
| AEROCAMARA CHAMBERT | 3000 | SOLES |
| IMPRESIÓN | 100 | SOLES |
| TOTAL | 5900 | SOLES |

8. ANEXO

Anexo 1

**Emergent & Urgent Care
Asthma Clinical Score (PRAM)***

| Signs | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-------------------------------|--------|--------------------|----------------------------|--|
| Suprasternal Indrawing | absent | | present | |
| Scalene Retractions | absent | | present | |
| Wheezing | absent | expiratory only | inspiratory and expiratory | audible without stethoscope/ silent chest with minimal air entry |
| Air entry | normal | decreased at bases | widespread decrease | absent/ minimal |
| Oxygen saturation on room air | > 93% | 90% - 93% | < 90% | |

| Severity Classification | PRAM CLINICAL Score |
|-------------------------------|---|
| Mild | 0 - 4 |
| Moderate | 5 - 8 |
| Severe | 9 - 12 |
| Impending Respiratory Failure | 12+ following lethargy, cyanosis, decreasing respiratory effort, and/or rising pCO ₂ |

*Modified to adjust for higher altitude **JUNE 2008**
 Chalut D, Ducharme F, Davis G *Journal of Pediatrics* 2000;137:762-768