

EOPs: Tratamiento con anticolinérgicos en la crisis asmática moderada

Anticholinergic in the treatment of patients with moderate acute asthma

Matias Fosco*

Resumen

A partir de la descripción de un caso de asma aguda moderada en un paciente adulto se discute la indicación de nebulizaciones combinadas de agonistas β_2 adrenérgicos y anticolinérgicos versus nebulizaciones con agonistas β_2 adrenérgicos solos.

El tratamiento combinado reduce la tasa de internaciones y mejora las mediciones espirométricas en comparación con el tratamiento con agonistas β_2 adrenérgicos solos. La reducción de la tasa de internaciones ocurre en asma aguda moderada o severa. El beneficio es más marcado cuando se indican múltiples dosis de anticolinérgicos. A pesar de esta evidencia, la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento combinado únicamente para las crisis asmáticas severas o en ausencia de respuesta inicial a los agonistas β_2 adrenérgicos.

Abstract

After the description of an adult patient with moderate acute asthma, the efficacy of inhaled β_2 adrenergic agonists plus anticholinergics is compared with inhaled β_2 adrenergic agonists alone.

Therapy with β_2 adrenergic agonists and anticholinergics reduces the risk of hospital admission and produces a significantly greater increase in spirometric parameters than β_2 adrenergic agonists alone. The reduction in hospital admission rate favors anticholinergic use in patients with moderate or severe acute asthma. The use of multiple doses of anticholinergics produces greater benefit than one single dose. In spite of this evidence, most clinical practice guidelines recommend combined treatment only for patients with acute severe or life threatening asthma or those with a poor initial response to β_2 agonist therapy.

Palabras clave: anticolinérgicos, asma aguda, asma severa, ipratropio. **Key words:** anticholinergics, acute asthma, severe asthma, ipratropium.

Matias Fosco. Tratamiento con anticolinérgicos en la crisis asmática moderada. Evid Act Pract Ambul Ene-Mar 2012;15(1):37-39.

Escenario Clínico

Una paciente de 28 años de edad consultó por disnea clase funcional II a III de 48 horas de evolución. La paciente tenía antecedentes de asma bronquial bajo tratamiento con beclometasona dipropionato inhalado a una dosis de 400 mg/día. No había presentado reagudizaciones severas en los últimos dos años. Al examen físico se constató: presión arterial 110/80 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) 94 latidos/minuto (LPM), frecuencia respiratoria (FR) 18 respiraciones/minuto (RPM), saturación arterial de oxígeno (SaO₂) 97%, temperatura 36,3°C, adecuada mecánica respiratoria y sibilancias bilaterales. El pico flujo espirado (PFE) resultó en un nivel equivalente al 75% del predicho. El médico indicó tratamiento con nebulizaciones con salbutamol 2,5mg. Un colega médico sugirió adicionar bromuro de ipratropio 0,5 mg a las nebulizaciones con agonistas β_2 adrenérgicos.

Pregunta que generó el caso

En los pacientes adultos con crisis asmática moderada, las nebulizaciones con agonistas β_2 adrenérgico y bromuro de ipratropio, en comparación con las nebulizaciones con agonistas β_2 adrenérgicos solos, ¿mejoran la evolución clínica de la crisis asmática?

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda fue realizada en Pubmed siguiendo la siguiente estrategia:

1. Asma – Límites: publicado en los últimos 5 años, Humanos, Meta-análisis, Revisión, Inglés, Español, Adultos: 19+ años ["Asthma - Limits: Published in the last 5 years, Humans, Meta-Analysis, Review, English, Spanish, All Adult: 19+ years"]. De los meta-análisis/revisiones sistemáticas encontrados, según pertinencia se seleccionó el último publicado.

2. Asma – Límites: Humanos, Ensayo clínico, Inglés, Español, Adultos: 19+ años ["Asthma - Limits: Published in the Last 5 years, Humans, Clinical trial, Review, English, Spanish, All Adult: 19+ years"]. Los límites cronológicos para la búsqueda

de ensayos clínicos se establecieron según la extensión del periodo de búsqueda del meta-análisis/revisión sistemática seleccionado. De los ensayos clínicos encontrados, se seleccionaron todos los pertinentes.

Datos sobre la crisis asmática aguda

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, asociada con reactividad aumentada del músculo liso, limitación reversible al flujo de aire, y síntomas respiratorios¹. El asma aguda es una complicación frecuente, que motiva la consulta a los servicios de emergencias¹. Se denomina crisis asmática moderada a aquella en la que el paciente refiere progresión de los síntomas y el PFE resulta >50 a 75% del mejor valor o del valor predicho, en ausencia de signos de severidad (FC \geq 110 lpm, FR \geq 25 rpm, SaO₂ <92%, imposibilidad de completar una frase con una única respiración, esfuerzo respiratorio, auscultación silenciosa, compromiso hemodinámico, arritmias, estado mental alterado)².

Múltiples factores que afectan la mucosa o la submucosa pueden desencadenar una crisis asmática, con inflamación y espasmo del músculo liso bronquial. Al eliminar el factor causal, la mayoría de las crisis asmáticas se limitan¹. Sin embargo, muchos pacientes requieren tratamiento con broncodilatadores o corticoides para yugular el cuadro.

La obstrucción dinámica de la vía aérea constituye el primer evento, el cual genera aumento de la resistencia al flujo aéreo y de la insuflación pulmonar, y exacerbación del trabajo respiratorio³. En casos extremos, el aumento del esfuerzo respiratorio y la misma hiperinsuflación pulmonar pueden generar compromiso hemodinámico⁴. La alteración más frecuente de los gases en sangre arterial consiste en hipoxemia, hipocapnia, y alcalosis respiratoria. Cuando ocurre obstrucción severa sostenida puede asociarse acidosis metabólica. La tasa de mortalidad es menor al 0,1%¹.

La mayoría de los pacientes con asma aguda refieren alguna combinación de las siguientes manifestaciones: disnea, sibilancias y tos. La disnea puede faltar en el 18% de los pacientes y las sibilancias, en el 5%. En el examen físico deben ser pesquisados los signos de severidad. La obtención de medidas

* Jefe del Servicio de Emergencias del Hospital Universitario de la Fundación Favaloro. mjfosco@ffavaloro.org

objetivas del grado de obstrucción mediante PFE o volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF1) (en relación al valor predicho o al basal del paciente) y del nivel de SaO2 son esenciales para la adecuada categorización de la severidad de la crisis¹. Las mediciones al ingreso y luego del tratamiento inicial contribuyen a establecer el pronóstico y la necesidad de internación¹.

El tratamiento de la crisis asmática se basa en los siguientes recursos: oxígeno; fármacos (agonistas β_2 adrenérgicos, anticolinérgicos, corticoides, antibióticos, teofilina, sulfato de magnesio, Heliox), y; asistencia ventilatoria (no invasiva o invasiva).

Resumen de la evidencia

Meta-análisis y revisiones sistemáticas

La primera estrategia de búsqueda resultó en 67 referencias, de las cuales se seleccionaron tres por pertinencia. Se describen los hallazgos del trabajo publicado más recientemente.

Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-746. Erratum in: *Thorax* 2008;63:1029. *Thorax* 2006;61:458. *Thorax* 2006;61:274.

Este trabajo muestra una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA) que compararon el tratamiento de nebulizaciones con agonistas β_2 adrenérgicos solos en comparación con agonistas β_2 adrenérgicos combinados con agentes anticolinérgicos en pacientes admitidos a Emergencias por asma aguda. Los autores revisaron las bases de datos MEDLINE (1966-abril de 2005), EMBASE (1974-Abril de 2005) y CINAHL (1982-Abril de 2005), el Registro de Ensayos Controlados de Cochrane, las referencias de los estudios seleccionados, las 20 revistas de patología respiratoria más importantes, y otros ensayos (publicados o no) patrocinados por el laboratorio Boehringer Ingelheim. De un total de 88 estudios fueron seleccionados 32 ECA (16 sobre niños y adolescentes, y 16 sobre adultos), que incluyeron 3.611 pacientes (1.564 niños y adolescentes, y 2.047 adultos). El agente anticolinérgico utilizado fue bromuro de ipratropio en 29 estudios, bromuro de oxitropio en dos estudios y glicopirrolato en un estudio. La severidad del asma fue definida en base a la espirometría inicial: PFE o VEF1 70 a 50% del predicho se consideró asma moderada y <50% del predicho, asma severa. Se utilizó una única dosis de anticolinérgicos en 13 estudios y más de una dosis en los 19 restantes.

La tasa de admisión fue reportada en nueve ECA (1.556 pacientes adultos). Uno de estos ECA, que evaluó múltiples dosis, presentó los resultados en dos estratos según la severidad del cuadro. Hubo una significativa reducción de internaciones (RR 0,68 IC95% 0,53 a 0,86) con el tratamiento combinado en comparación con el tratamiento con agonistas β_2 adrenérgicos solos. El número necesario para tratar (NNT) con la combinación para evitar una internación fue 14 (IC95% 9 a 30). Al analizar por estratos de severidad y modalidad de administración, se obtuvieron los siguientes resultados: en dos ensayos que evaluaron dosis única sobre la internación (436 pacientes con asma moderada), RR 0,86 (IC95% 0,35 a 2,09); en cuatro ensayos que evaluaron dosis múltiples (839 pacientes con asma moderada), RR 0,70 (IC95% 0,51 a 0,95); en un ensayo que evaluó dosis única (55 pacientes con asma severa), RR 0,31 (IC95% 0,10 a 1,01); y en tres ensayos que

evaluaron dosis múltiples (226 pacientes con asma severa), RR 0,57 (IC95% 0,37 a 0,89).

Los resultados espirométricos fueron reportados en 16 ECA sobre 2.047 pacientes adultos. Dos de estos ensayos presentaron los resultados en estratos según la severidad del cuadro. Los datos de la espirometría fueron registrados a los 60 a 120 minutos de la última dosis combinada. Se reportaron VEF1 (l) en ocho ensayos, PEF (l/min) en once ensayos, y VEF1 (% del predicho) en un ensayo. El tratamiento combinado produjo un incremento de los parámetros espirométricos significativamente mayor que el tratamiento con agonistas β_2 adrenérgicos solos ($p < 0,01$). El beneficio resultó más marcado cuando se utilizaron dosis múltiples.

Por lo tanto, el agregado de múltiples dosis bromuro de ipratropio al tratamiento con agonistas β_2 adrenérgicos reduce el riesgo de internación en pacientes adultos con asma aguda moderada o severa. El tratamiento combinado, especialmente con dosis múltiples, mejora los parámetros espirométricos en pacientes adultos con asma aguda en mayor magnitud que el tratamiento con agonistas β_2 adrenérgicos solos.

Ensayos clínicos controlados aleatorizados

La segunda estrategia de búsqueda tomó como punto de partida abril de 2005, dado que ese fue el límite superior de la búsqueda realizada en el meta-análisis de Rodrigo GJ y col. Esta estrategia resultó en 65 referencias, de las cuales se seleccionó solamente un ECA.

Salo D, Tuel M, Lavery RF, et al. A randomized, clinical trial comparing the efficacy of continuous nebulized albuterol (15 mg) versus continuous nebulized albuterol (15 mg) plus ipratropium bromide (2 mg) for the treatment of acute asthma. *J Emerg Med* 2006;31:371-376.

Este ensayo tuvo como objetivo comparar la eficacia de la nebulización continua con albuterol contra albuterol asociado a bromuro de ipratropio en pacientes admitidos a departamentos de emergencias por asma aguda. Los pacientes se seleccionaron por muestreo por conveniencia. Los criterios de inclusión fueron edad >18 años y PFE <70% del predicho. Los tratamientos comparados fueron nebulizaciones continuas con albuterol en dosis de 7,5 mg/hora (grupo A) contra albuterol en dosis de 7,5 mg/hora combinado con bromuro de ipratropio en dosis de 1 mg/hora (grupo AI). El resultado final primario fue la modificación del PFE a los 60 y a los 120 minutos en comparación con el nivel basal. El punto final secundario fue la tasa de internación. Fueron incluidos 62 pacientes (30 mujeres): 32 en el grupo A y 30 en el grupo AI. No hubo diferencias significativas de edad, sexo y PFE equivalente al predicho basal (39,8% en el grupo A y 37,6% en el grupo AI; $p=0,51$) entre ambos grupos. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos de la mejoría promedio del PFE a los 60 o a los 120 minutos en relación al basal. La mejoría promedio del PFE a los 60 minutos (comparado con el basal) en el grupo A resultó de 93,2 l/min (IC95% 64,5 a 121,8) y en el grupo AI, de 86,6 l/min (IC95% 58,9 a 114,3). La mejoría promedio del PFE a los 120 minutos (comparado con el basal) en el grupo A resultó de 116,5 l/min (IC 95%, 84,5 a 148,5) y en el grupo AI, de 126,4 l/min (IC 95%, 95,4 a 157,4). Tampoco hubo diferencias significativas en las tasas de internación: grupo A 5/30 y grupo AI 8/32 ($p=0,62$). Por lo tanto, en este ensayo sobre pacientes con asma severa la terapia combinada no demostró beneficios frente al tratamiento con agonistas β_2 adrenérgicos solos.

Conclusiones

El meta-análisis presentado demuestra que el tratamiento combinado con anticolinérgicos y agonistas β_2 adrenérgicos en la crisis asmática aguda del adulto contribuye a disminuir la tasa de hospitalizaciones y a mejorar los parámetros espirométricos en comparación con el tratamiento con agonistas β_2 adrenérgicos solos. El beneficio ocurre principalmente cuando bromuro de ipratropio es administrado en múltiples dosis, en contraposi-

ción a dosis única. La reducción de la tasa de hospitalizaciones se produce tanto en asma moderada como en asma severa. Si bien los resultados del ECA no hallaron diferencias significativas, la magnitud relativa del mismo no alcanza para invalidarlas. Llama la atención que a pesar de esta evidencia, la mayoría de las guías de práctica clínica^{2,6-8} aun recomiendan la administración de terapia combinada solamente en crisis asmática severa o en ausencia de respuesta inicial a agonistas β_2 adrenérgicos.

Recibido el 10/12/2009 y aceptado el 10/06/2011

Bibliografía

1. Rizzo OE. Asma aguda. En: Machado A, Aguilera S (Ed). Emergencias. Editorial Edimed – Ediciones Médicas SRL; Buenos Aires, 2008:72-77.
2. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Revised edition published 2009. Accedido el 01/11/2009 en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/numlist.html>
3. Rossi A, Ganassini A, Brusasco V. Airflow obstruction and dynamic pulmonary hyperinflation. En Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo CJ (Eds). Acute asthma. Assessment and management. Mc-Graw-Hill, New York, 2000:57-82.
4. Pinsky MR. Cardiopulmonary interactions associated with airflow obstruction. En Hall JB, Corbridge T, Rodrigo C, Rodrigo CJ (Eds). Acute asthma. Assessment and management. Mc-Graw-Hill, New York, 2000:105-123.
5. McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ. Acute bronchial asthma: relations between clinical and physiologic manifestations. N Engl J Med 1973;288:221-225.
6. Canadian Association of Emergency Physicians (CAEP). Guideline for acute asthma in adults and children. 2009 update. Accedido el 01/11/2009 en: http://www.topalbertadoctors.org/PDF/complete%20set/Asthma/acute_asthma_guideline.pdf
7. Guía española para el manejo del asma 2009. GEMA 2009. Accedido el 01/11/2009 en: <http://www.guiasalud.es/viewGPC.asp?idGuia=304>
8. Kaiser Permanente Care Management Institute. Adult asthma clinical practice guidelines. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute; 2007. Accedido el 01/11/2009 en: <http://www.guideline.gov/search/detailedsearch.aspx>

