

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE  
LA COMBINACION DE BETA 2  
AGONISTAS Y ANTICOLINERGICOS  
INHALADOS PARA EL TRATAMIENTO  
DE EXACERBACIÓN GRAVE DE ASMA  
EN NIÑOS.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
QUE PRESENTA :**

**DR. FREDY ROQUE RUIZ HERNÁNDEZ.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ.**

**MÉXICO D.F.**

**2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE LA COMBINACION  
DE BETA 2 AGONISTAS Y ANTICOLINERGICOS INHALADOS  
PARA EL TRATAMIENTO DE EXACERBACIÓN GRAVE DE  
ASMA EN NIÑOS.**

---

DR. GUILLERMO ALBERTO SÓLOMON SANTIBÁÑEZ.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA.  
DIRECTOR GENERAL.

---

DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR.  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

---

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO.

---

DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ  
JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA.  
TUTOR DE TESIS.

## AGRADECIMIENTOS.

Gracias Dios mío... Por colocar a mí paso los desafíos que puedo vencer y con ello aprender justo lo necesario.

Gracias Rosa, gracias Trinidad, gracias Eulalia... Madres amorosas que me ofrecen su corazón palpitante y sus cansados brazos.

Gracias Rodolfo... Padre académico que me muestra los caminos y me cobija con su sabiduría.

Gracias Silvia, gracias Oscar... Hermanos que me socorren cuando más lo requiero.

Gracias familia... que desde su posición tienen el papel importante de mi formación como hombre prudente y ciudadano honorable.

Gracias Juan Luis, gracias León Felipe, gracias Susana... Hermanos entrañables, compañeros de tanta experiencia en el proceso de preparación académica.

Gracias Instituto Nacional de Pediatría... Me entregas el valor de una nueva familia... Hermanos de generación, Maestros, Compañeros, Niños; solo puedo cerrar los ojos pues no soporto la idea de decir adiós.

Gracias niñez mexicana; son el motor de mi esfuerzo, mi proyecto de vida... mi vida a su servicio con el más riguroso método científico y la más cálida sonrisa de mi corazón.

Permítanme continuar trabajando por ustedes a la sombra de mi bandera...

CIENCIA, ARTE, LIBERTAD.  
POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU.

Familia: Cada quien encuentra su propio camino, pero aun en la distancia, siento el palpar de su corazón.

DR. FREDY ROQUE RUIZ HERNÁNDEZ.  
México, D.F. 2009.

<b>ÍNDICE</b>	
1. RESUMEN	4
1.a) Antecedentes	4
1.b) Objetivo	4
1.c) Material y métodos	4
1.d) Calidad metodológica	4
1.e) Tipos de estudios	4
1.f) Resultados	4
1.g) Conclusión	4
2. ANTECEDENTES	5
3. OBJETIVOS	11
3.a. Objetivos específicos primarios	11
3.b. objetivos específicos secundarios	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4.1) Criterios para la selección de los estudios	12
4.1.a) Tipos de estudio	12
4.1.b) Tipos de participantes	12
4.1.c) Tipos de intervenciones	12
4.2) Tipos de medidas de resultado	13
4.2.a) Variable principal	13
4.2.b) Variables secundarias	13
4.3) Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios	14
4.4) Métodos de revisión	15
4.5) Variables de estudio	16
4.6) Calidad Metodológica	17
4.6.a) Escala de evaluación de calidad de los artículos.	17
4.6.b) Escala de evaluación de nivel de evidencia y recomendación clínica.	18
5. Resultados	19
5.1) Revisiones sistemáticas	19
5.2) Estudios aleatorizados doble ciego controlados.	24
6. Discusión.	29
7. Conclusiones.	33
8. Conflicto de interés	36
9. Bibliografía	37

# SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE LA COMBINACION DE BETA 2 AGONISTAS Y ANTICOLINERGICOS INHALADOS PARA EL TRATAMIENTO DE EXACERBACIÓN GRAVE DE ASMA EN NIÑOS.

RUIZ HF\*, HUERTA LJ\*\*

\*Residente de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*Profesor titular del curso de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

## 1. Resumen

**1.a) Antecedentes:** Existe controversia sobre el tratamiento más adecuado de una exacerbación grave de asma. No están completamente definidos las ventajas de las estrategias terapéuticas y el impacto en la función pulmonar, así como los efectos secundarios o indeseables de estos tratamientos. Existen pocos meta - análisis y revisiones sistemáticas de la literatura que sugieren un tratamiento con beta 2 agonistas de acción corta combinado con un anticolinérgico, pero que puntualizan que aún hacen falta estudios de nivel alto de evidencia con mejores conclusiones para una mejor toma de decisiones para el tratamiento de una exacerbación grave de asma en población pediátrica entre el uso de un beta 2 agonista y un beta 2 agonista combinado con anticolinérgico.

**1.b) Objetivo:** establecer mediante la mejor evidencia disponible la seguridad y eficacia del uso de la combinación de un beta2 agonista de acción corta y un anticolinérgico inhalado para el tratamiento de exacerbación grave de asma en población pediátrica.

**1.c) Material y métodos:** los estudios elegibles se identificaron mediante búsquedas en bases electrónicas de la literatura.

**1.d) Tipos de estudios:** se incluyeron únicamente meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparan la combinación de anticolinérgicos más beta 2 agonistas de acción corta inhalados vs agonistas beta2 inhalados solos, en niños de 0 meses a 18 años de edad, con exacerbación grave de asma.

**1.e) Calidad metodológica:** Se realizó la evaluación de cada estudio con el documento CASP (Critical Appraisal Skills Programme).

**1.f) Resultados:** se incluyeron 9 revisiones sistemáticas, 10 estudios clínicos aleatorizados doble ciego que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales se la extracción y la evaluación de la calidad de los datos se realizaron por un clínico y un metodólogo de manera independiente.

**1.g) Conclusión:** El uso de la combinación de los medicamentos evaluados confieren seguridad pues disminuye la incidencia de efectos colaterales por su uso, contribuye a una mejoría clínica y de función pulmonar de los pacientes pediátricos con exacerbación grave de asma, y disminuye la posibilidad de hospitalización por falta de respuesta a tratamiento. Sin embargo, las diferencias para estas variables aun no son estadísticamente significativas, pues los distintos ensayos clínicos tienen distinta metodología difícil de analizar en conjunto. Por lo que aún faltan estudios que sean reproducibles en similares condiciones metodológicas.

## 2. Antecedentes

El tratamiento inicial de las exacerbaciones del asma aguda en el contexto pediátrico se orienta al alivio rápido del broncoespasmo con broncodilatadores inhalados o nebulizados. (1,2,3,4,5) Los niños que responden de forma incompleta a los broncodilatadores requieren la incorporación de glucocorticoides.(6,7) Los agonistas beta2 de acción corta son claramente los broncodilatadores más efectivos, debido a la aparición rápida de su acción y a la magnitud de la broncodilatación que logran. (8,9) Los agentes anticolinérgicos, como el bromuro de ipratropio y el sulfato de atropina, tienen una acción de aparición más lenta y efecto broncodilatador más débil, pero pueden aliviar específicamente el tono broncomotor colinérgico y disminuir el edema de la mucosa y las secreciones. (10, 11, 12) Por lo tanto, la combinación de los anticolinérgicos inhalados con los agonistas beta2 puede producir una mejor y más prolongada broncodilatación.

Varios ensayos controlados aleatorios (ECA) han examinado, con resultados contradictorios, la eficacia de combinar los anticolinérgicos con los agonistas beta2, en el asma aguda en los niños. (13, 14, 15, 16) Los resultados contradictorios se atribuyeron a las diferencias de la gravedad de asma, el esquema del tratamiento anticolinérgico, la cointervención con glucocorticoides y el número de sujetos en estudio (el poder del estudio).

La combinación de un mayor número de ECA puede proporcionar no sólo mayor poder para la detección de las diferencias entre los grupos en los ingresos en el hospital, sino también una mejor apreciación de la influencia de las características de los pacientes y de las modalidades del tratamiento sobre la eficacia. (17, 18, 19)

Una revisión sistemática de ECA publicados hasta 1992 concluyó que el uso de los anticolinérgicos mejoró en un 12% el % del VEF1 predicho, pero sin disminución de los ingresos en el hospital. (19) Una revisión Cochrane anterior, publicada en 1997, concluyó que ocurrió una disminución significativa de los ingresos en el hospital, en los niños en edad escolar con exacerbaciones graves

que recibieron tratamiento anticolinérgico intensivo apegado a la norma de GINA (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA).

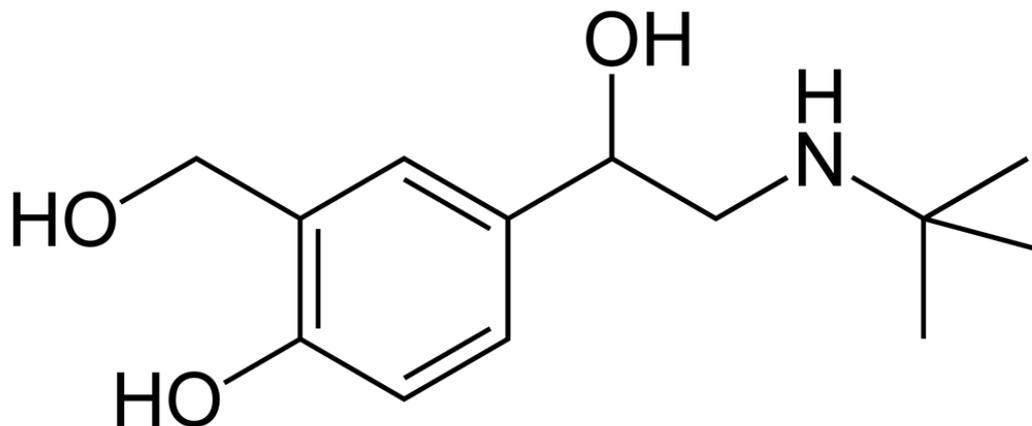
Posteriormente en otra revisión Cochrane del 2000 concluye que una dosis única de un agente anticolinérgico no es efectiva para el tratamiento de las exacerbaciones leves y moderadas y es insuficiente para el tratamiento de las exacerbaciones graves. Pero el uso de dosis múltiples de anticolinérgico junto con agonistas beta2 parece seguro, mejora la función pulmonar y evitaría el ingreso en el hospital en uno de cada 12 pacientes tratados. Aunque las dosis múltiples deben preferirse a las dosis únicas de anticolinérgicos, las pruebas disponibles sólo apoyan su uso en niños en edad escolar con una exacerbación grave del asma. No existen pruebas definitivas para el uso de dosis múltiples de anticolinérgicos en niños con exacerbaciones leves o moderadas. (21)

Además, existe un metaanálisis no publicado con la metodología que la colaboración Cochrane propone y que concluye que el uso de dosis múltiples de anticolinérgico más beta 2 agonista es efectivo para el manejo de exacerbaciones graves de asma (22), además que se ha publicado la variabilidad del inicio y potencia de acción de anticolinérgicos solos. (23) Por tanto, Aún existe controversia sobre el tratamiento más adecuado de una exacerbación grave de asma, no está completamente definido las ventajas de las estrategias terapéuticas y el impacto en la función pulmonar que estas intervenciones tienen, así como los efectos secundarios o indeseables de estos tratamientos. Así que recordemos que la última evidencia en systematic review en la biblioteca Cochrane está fechada en el año 2000, y un meta-análisis que no pertenece a la colaboración Cochrane del 2005 tienen las mismas conclusiones, aun falta información con nivel alto de evidencia para una mejor toma de decisiones para el tratamiento de una exacerbación grave de asma en población pediátrica; esto es la efectividad del uso de estos medicamentos en combinación manifestado como no hospitalización por mejoría de la función pulmonar a los 0 y 60 minutos posteriores al tratamiento, ausencia de recaída, así como la dosis y la frecuencia de tratamiento con la que se logran estos objetivos y la seguridad que ofrecen estos medicamentos al ser usados en esta población.(21) Debido a que se han publicado más ensayos desde

la última revisión Cochrane original y que pueden responder a las interrogantes planteadas, se requiere una actualización.

El salbutamol o albuterol, con fórmula química (*RS*)-2-(hidroximetil)-4-[1 -hidroxi-2-(tert-butilamino) etil] fenol, es un agonista  $\beta_2$  adrenérgico de efecto rápido utilizado para el alivio del broncoespasmo. El sulfato de salbutamol puede administrarse por inhalación para producir un efecto directo sobre el músculo liso de los bronquios. En el año 1948,(26, 27) Raymond P. Ahlquist, descubrió la existencia de dos tipos de receptores adrenérgicos, denominados  $\alpha$  y  $\beta$ .(27, 28) En el año 1967, A.M. Lands y colaboradores descubrieron una subdivisión de los receptores  $\beta$ , que fueron llamados  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , los primeros presentes en el corazón y los segundos en la musculatura lisa bronquial. Con este descubrimiento, la compañía farmacéutica Allen & Hanburys (después parte de GlaxoSmithKline), produce en el año 1969, el salbutamol, con el nombre comercial de Ventolin, un estimulante selectivo de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos.(29, 30) El Salbutamol estuvo disponible en el Reino Unido en 1969 y en los Estados Unidos en 1980.(30, 31) El nombre salbutamol deriva de su composición química: SAL por saligenina, BUT por butil, AM por amino, y OL por etanol. Sus formas químicas de uso clínico son: Salbutamol, sulfato de salbutamol, hidrocloreuro de salbutamol. Generalmente se administra mediante un inhalador de dosis medida, nebulizador u otros dispositivos de dosificación apropiados, pero también puede administrarse por vía oral o intravenosa. El salbutamol, al ser un agonista Beta 2 adrenérgico, estimula a los receptores beta 2 que se encuentran en gran número en el músculo liso bronquial; esta estimulación, activa las proteínas Gs y aumenta el AMPc, lo que causa disminución del tono muscular (broncodilatación). Además, también aumenta el transporte de calcio y potasio en las células musculares bronquiales causando hiperpolarización de la membrana y relajación. El fármaco también actúa sobre las células inflamatorias estimulando los receptores beta 2 presentes en ellas y evitan la liberación de mediadores y citocinas inflamatorias. Tiene una volatilidad al 87.6%, su metabolismo es en el hígado, con vida media de 3.8hrs y excreción renal. (27)(28)(29)(30) (figura 1)

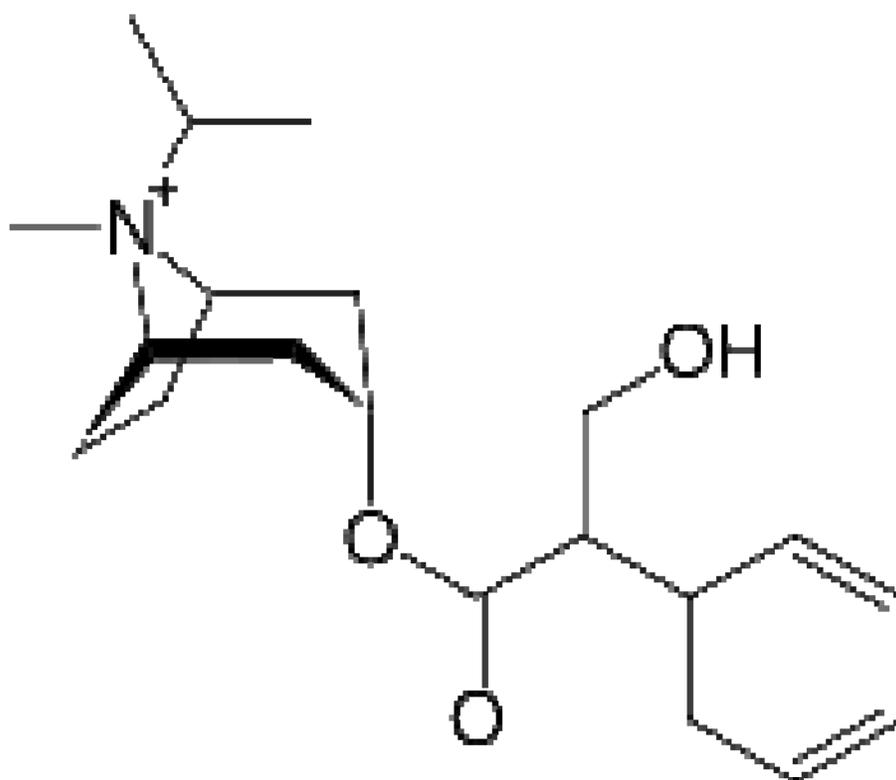
Figura 1. Estructura química del salbutamol.



El Ipratropio o bromuro de ipratropio en forma de monohidrato, con fórmula química [8-metil-8-(1-metiletil)-8 azoniabicyclo[3.2.1] oct-3-il] 3-hidroxi-2-fenilpropanoato, es un medicamento anticolinérgico derivado de la atropina y administrado por vía de inhalación como broncodilatador para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actúa bloqueando los receptores muscarínicos en el pulmón, inhibiendo la broncoconstricción y la secreción de moco en las vías aéreas.(32) Es un antagonista muscarínico no selectivo y no difunde a la sangre, lo que previene la aparición de efectos colaterales sistémicos. El ipratropio es un derivado sintético de la atropina (32, 33) pero es una amina cuaternaria, por lo que no atraviesa la barrera hematoencefálica, previniendo reacciones adversas en el sistema nervioso central (el síndrome anticolinérgico). El bromuro de ipratropio inhalado manifiesta efectos broncodilatadores, mejorando la capacidad inspiratoria de pacientes con enfermedades obstructivas crónicas del pulmón y su tolerancia al ejercicio físico. La mejoría respiratoria de la disnea, característica de estas enfermedades pulmonares en particular, se aprecia incluyendo los pacientes con estadios avanzados de la EPOC. (33) El ipratropio puede ser combinado con el albuterol (salbutamol) o fenoterol para el manejo del asma y otras enfermedades pulmonares obstructivas, especialmente en individuos

que han dejado de responder con un medicamento solo. Sus efectos secundarios son similares a otros anticolinérgicos. En el asma infantil, la combinación de ipratropio, salbutamol y budesonida dos veces al día por cinco días, resulta efectivo en el alivio de los síntomas, a diferencia del mismo tratamiento administrado solo una vez al día por cinco días. Tiene una unión a proteínas de 0 a 9%, con metabolismo hepático y vida media de 2 hrs. (34) (figura2)

Figura 2. Estructura química del bromuro de ipratropio.



En los últimos 10 años existen pocos estudios en humanos en edad pediátrica de 0 a 18 años, con la calidad metodológica de ensayos controlados, doble ciego, de los cuales se pudieran concluir con guías de práctica clínica basados en evidencia como revisiones sistemáticas de la literatura o meta-análisis que puedan ofrecer información suficiente para la toma de decisiones sobre el uso de la combinación de un beta 2 agonista de acción corta más bromuro de ipratropio ante el uso únicamente de un beta 2 agonista de acción corta solo. Ante esta situación otros

investigadores han realizado otras alternativas de tratamiento como son el caso de nebulizar sulfato de magnesio además de beta2-agonistas en el tratamiento de una exacerbación de asma aguda, que parece tener beneficios en lo que respecta a la mejora de la función pulmonar en pacientes con asma severa y hay una tendencia hacia el beneficio evitando hospitalizaciones. Sin embargo la heterogeneidad entre los ensayos incluidos en una revisión sistemática, se opone a una conclusión más definitiva.(35) Más recientemente se usó la combinación de un beta 2 agonista de acción corta mas bromuro de ipratropio nebulizados en serie de 3 como tratamiento estandarizado en crisis asmática mas sulfato de magnesio intravenoso con lo que existe mejoría en la función pulmonar y disminución de ingreso en el hospital con respecto a los controles que solo recibieron las nebulizaciones.(36) Otra alternativa de tratamiento en niños de 5-12 años recibieron una dosis única nebulizada (cuyo costo fue de \$ 1,35 EE.UU.) de dos con 12 microgramos de fumarato de formoterol en cápsulas (Foradil 12 microg, Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza) diluido en 2,5 ml de solución salina estéril, o 3 dosis de Albuterol (cuyo costo fue de \$ 6,73 EE.UU.) cada veinte minutos durante una hora (Glaxo Smith Kline Albuterol ampollas, 2,5 ml mg/2.5, a una dosis de 0,15 mg / kg / dosis, dosis máxima de 2,5 mg) en la cual fue de interés la evaluación del costo beneficio de las estrategias utilizadas y en la que concluyeron que el formoterol era mas económico, que hubo simplificación de la atención en urgencias y ahorro en una quinta parte de los costos de medicamentos. Esto traduciría una forma más sencilla y rentable de tratamiento en las naciones en desarrollo que tienen contextos socio-médico y economías deprimidas donde es necesario orientar la calidad de las políticas de salud, sin embargo, aunque ambos grupos mejoraron significativamente en todos los parámetros, solo el grupo que recibió Albuterol no mejoró el FEV1. (37) Otra estrategia terapéutica fue el uso de un esteroide inhalado como lo es budesonida, más salbutamol en combinación con bromuro de ipratropio en los que encontraron efectos terapéuticos ( $P > 0,05$ ). En comparación con las alternativas terapéuticas del grupo control que recibió dexametasona mas aminofilina.(38)

### **3. Objetivos**

#### **3.a. Objetivos específicos primarios**

Realizar una revisión sistemática que determine si el uso de la combinación de un beta 2 agonista de acción corta más un anticolinérgico proporciona mejoría clínica superior al uso solo de beta 2 agonista en la exacerbación grave de asma en población pediátrica.

#### **3.b. Objetivos específicos secundarios**

Mejoría clínica por el uso de beta 2 agonista de acción corta mas anticolinérgico manifestado por mejoría de la saturación y la función pulmonar posterior a su uso y modificación de los efectos adversos que presentan los niños con exacerbación grave de asma en comparación al uso único de beta 2 agonistas de acción corta manifestados por nausea temblor, vómito, taquicardia, así como el uso de esteroide sistémico para el manejo de la exacerbación grave de asma y la tasa de recurrencia.

Mejoría clínica por el uso de beta 2 agonista de acción corta mas anticolinérgico manifestado por mejoría de la saturación y la función pulmonar posterior a su uso.

Modificación de los efectos adversos que presentan los niños con exacerbación grave de asma en comparación al uso único de beta 2 agonistas de acción corta manifestados por nausea temblor, vómito, taquicardia,

Uso de esteroide sistémico para el manejo de la exacerbación grave de asma y la tasa de recurrencia.

## **4. Material y Métodos**

### **4.1) Criterios para la selección de los estudios de esta revisión sistemática**

**4.1.a) Tipos de estudios:** Se incluirán únicamente meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados que comparan la combinación de anticolinérgicos más agonistas beta2 inhalados con agonistas beta2 inhalados solos.

**4.1.b) Tipos de participantes:** población pediátrica de 0 meses a 18 años que acuden al servicio de urgencias con una exacerbación aguda de asma espontánea.

**4.1.c) Tipos de intervenciones:** grupo 1: aplicación de beta 2 agonista de acción corta en combinación con anticolinérgico nebulizado o inhalado en dosis única o repetidas vs grupo 2, control: aplicación de beta 2 agonista de acción corta sólo nebulizado o inhalado, para el tratamiento de exacerbación aguda de asma en dosis única o repetidas.

## 4.2) Tipos de medidas de resultado:

4.2.a) La variable principal de la revisión fue el ingreso en el hospital por que esto equivale a ineffectividad a tratamiento inicial.

4.2.b) Las medidas de resultado secundarias incluyeron:

- 4.2.b.i. Cambios, con relación al valor inicial, del % del VEF1 predicho, 60 y 120 minutos después de la última inhalación del anticolinérgico y del agonista beta2 de acción corta combinados
- 4.2.b.ii. Porcentaje de cambio, con relación al valor inicial del VEF1, 60 y 120 minutos después de la última inhalación combinada
- 4.2.b.iii. Cambios, con relación al valor inicial, de la resistencia respiratoria, 60 y 120 minutos después de la última inhalación combinada
- 4.2.b.iv. Cambios, con relación al valor inicial, de la puntuación clínica, 60 y 120 minutos después de la última inhalación combinada
- 4.2.b.v. Saturación de oxígeno, 60 y 120 minutos después de la última inhalación combinada
- 4.2.b.vi. Número de tratamientos broncodilatadores adicionales requeridos después del protocolo de intervención o placebo, antes del alta
- 4.2.b.vii. Necesidad de corticosteroides sistémicos
- 4.2.b.viii. Efectos adversos como náuseas, vómitos y temblor
- 4.2.b.ix. Tasa de recurrencia

#### **4.3) Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios.**

Se realizará una búsqueda en periodo de tiempo de abril de 2000 a diciembre de 2008 de estudios realizados en humanos de población pediátrica, ambos géneros, sin límite de idioma, en los buscadores y base de datos MEDLINE, biblioteca COCHRANE, EMBASE, CINAHL, NCBI, ARTEMISA, LILACS, SCIELO y en las listas de referencias de los estudios. También se establecerá contacto con fabricantes de fármacos y autores de ensayos.

Se realizarán estrategias de búsqueda mediante los siguientes términos MeSH, texto completo y palabras claves: [asthma, wheez\* or respiratory sounds] and [random\*, trial\*, placebo\*, comparative study, controlled study, double-blind, single-blind] and [child\* or infan\* or adolescen\* or pediater\* or paediatric\*] and [emergenc\* or acute\*] and [ipratropium\* or anticholinerg\* or atropin\*]. Después a través de la Colaboración Cochrane serán buscados con los mismos términos. Se revisaran las listas de referencias de todos los ensayos y de los artículos de revisión recuperados para identificar citas potencialmente pertinentes. Solicitaremos información a Boehringer Ingelheim, fabricante del bromuro de ipratropio, sobre otros ensayos publicados o no, realizados en todo el mundo con apoyo de esta empresa o sus filiales. Establecer contacto con autores de ensayos que trabajan en el campo del asma, en el contexto pediátrico, para identificar ensayos potencialmente pertinentes.

#### **4.4) Métodos de revisión**

Cada cita (título y resumen) identificada por una de las estrategias anteriores será examinada por un revisor y clasificada como un ensayo controlado aleatorio definitivo, posible, o que claramente no lo era.

Se obtendrá el artículo completo de todas las citas identificadas como ensayos controlados aleatorios definitivos o posibles, independientemente del idioma de la publicación.

Éstos se evaluarán para determinar si el estudio cumplía los criterios de inclusión y, en ese caso, para evaluar la calidad metodológica y extraer los datos.

Se incluirán solamente ensayos controlados aleatorios.

Se realizarán análisis de sensibilidad basados en la calidad metodológica informada en los ensayos.

#### **4.5) Variables de estudio**

- 4.5.I. Tasa de ingreso a hospital por falla a tratamiento inicial de una exacerbación grave de asma.
- 4.5.II. La dosis que recibe cada grupo control.
- 4.5.III. La intensidad del tratamiento que recibe cada grupo control.
- 4.5.IV. Valoración del % de VEF1 al inicio y a los 60 minutos como parámetro de mejoría clínica.
- 4.5.V. El uso de glucocorticoide sistémico será considerado como cointervención para el análisis de este trabajo.
- 4.5.VI. Recaída del paciente una vez que había mejorado la función pulmonar.
- 4.5.VII. Presencia de efectos indeseables o secundarios de cada grupo control.

## 4.6) Calidad metodológica

**4.6.a) Escala de evaluación de la calidad metodológica de los artículos:** Para la evaluación de ensayos clínicos. <sup>24</sup> *CASP (Critical Appraisal Skills Programme: Programa de habilidades en lectura crítica)*

PREGUNTAS DE ELIMINACIÓN	1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.	SÍ	NO SÉ	NO
	2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	SÍ	NO SÉ	NO
	3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	SÍ	NO SÉ	NO
PREGUNTAS DE DETALLE	4 ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	SÍ	NO SÉ	NO
	5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	SÍ	NO SÉ	NO
	6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SÍ	NO SÉ	NO
B/ ¿CUALES SON LOS RESULTADOS?	7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?	SÍ	NO SÉ	NO
	8 ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	SÍ	NO SÉ	NO
C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	9 ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	SÍ	NO SÉ	NO
	10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	SÍ	NO SÉ	NO
	11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	SÍ	NO SÉ	NO

#### 4.6.b) Escala de evaluación del nivel de evidencia y recomendación

**clínica:** Se seleccionará solamente la información que califique con el nivel más alto de evidencia y grado de recomendación acorde a los lineamientos de OXFORD: <sup>25</sup>

Tipo de Estudio	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas	A	1 a
Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico		1 b
Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico		1 c
Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección	B	2 a
Estudios exploratorios que, a través de p. e. una regresión logística, determinan qué factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas		2 b
Comparación cegada u objetiva de un espectro una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio		3 b
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los estándares de referencia no son objetivables, cegados o independientes.</li> <li>- Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes</li> <li>- El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido con pacientes diagnosticados de otra condición</li> </ul>	C	4
Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales	D	5

## 5. RESULTADOS.

### 4.1) Revisiones sistemáticas:

Everard ML 2000, evaluó el uso y efectos de anticolinérgicos, para el tratamiento de las sibilancias durante la lactancia y la primera infancia que son el resultado de la infección viral. Realizó una búsqueda de ensayos aleatorios que compararon la terapia anticolinérgicos con placebo o agonistas beta2 de acción corta en niños menores de dos años de edad con sibilancias. Excluyó a los niños con bronquiolitis aguda y enfermedad pulmonar crónica. Para la recopilación y análisis de datos, se realizó la elegibilidad de los ensayos en base a evaluación independientemente por dos revisores para la inclusión y la calidad de los trabajos. Encontraron seis ensayos con 321 recién nacidos y encontraron que la combinación de bromuro de ipratropio y el agonista beta2 se asoció con una menor necesidad de tratamiento adicional en comparación con el uso de un beta2 agonista solo o uso de placebo, pero no se observaron diferencias en la respuesta al tratamiento, la frecuencia respiratoria o la saturación del oxígeno en el servicio de urgencias. Tampoco hubo diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria entre el bromuro de ipratropio y el placebo, o entre el bromuro de ipratropio y el agonista beta2 combinados comparados con el agonista beta2 solo. Sin embargo, la combinación del bromuro de ipratropio y el agonista beta2 comparado con el placebo mostró significativamente mejores puntuaciones clínicas a las 24 horas.(39) Aaron SD 2001. Realizó una revisión que incluyó: pruebas disponibles de ensayos aleatorios, meta-análisis en que se determina si la adición de ipratropio inhalado a-agonista beta2 inhalado es eficaz en el tratamiento de la exacerbación de asma aguda en niños y adultos. Se identificaron los estudios mediante una búsqueda en bases de datos electrónicas, así como por búsqueda manual. Presentan los datos de 10 estudios en adultos asmáticos, así como informes sobre un total de 1377 pacientes, en los cuales se realizó nebulización con terapia combinada con ipratropio y beta2-agonista con asociación en un grupo de 7,3% con mejoría del volumen espirado forzado en 1 segundo [95% intervalo de confianza (IC), 3,8-10,9%] y un 22,1% de mejora en el flujo espiratorio máximo (95 % IC, 11,0-33,2%) en comparación con los pacientes

que recibieron agonistas beta2 sin ipratropio. En pacientes adultos (n = 1064), que reciben ipratropio hallaron un riesgo relativo de hospitalización de 0,80 (IC del 95%, 0.61-1.06). Por otra parte, en esta revisión, estudios controlados aleatorios de exacerbación de asma pediátrica y un meta-análisis de pacientes pediátricos de asma sugieren que ipratropio mas un agonistas beta2 mejora la función pulmonar y reduce las tasas de hospitalización, especialmente entre los niños con exacerbaciones graves del asma. En los estudios de adultos y pacientes pediátricos no informaron efectos adversos graves atribuibles a ipratropio cuando se usa combinado con los agonistas beta2.(44) Everard ML 2002, realizaron una revisión actualizada de su trabajo previo para evaluar los efectos de los anticolinérgicos en el tratamiento de las sibilancias de lactantes. Mediante búsquedas de información de ensayos aleatorios, registro de ensayos y las listas de referencias de artículos que compararon la terapia anticolinérgicos con placebo o agonistas beta2 niños menores de dos años de edad con silbidos en la Cochrane Airways Group, establecieron contacto con investigadores en el campo y fuentes de la industria. Los revisores excluyeron los trabajos que incluyeran niños con bronquiolitis aguda y enfermedad pulmonar crónica fueron excluidos. La elegibilidad para la inclusión y la calidad de los ensayos fueron evaluadas independientemente por dos revisores. El grupo de trabajo incluyó seis ensayos con 321 recién nacidos en los que la combinación de bromuro de ipratropio y el agonista beta2 se asoció con una menor necesidad de tratamiento adicional en comparación con el uso de un agonista beta2 solo, pero no se observaron diferencias en la respuesta al tratamiento, la frecuencia respiratoria o la saturación del oxígeno en el servicio de urgencias. No hubo diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria entre el bromuro de ipratropio y el placebo, o entre el bromuro de ipratropio y el agonista beta2 combinados comparados con el agonista beta2 solo. Sin embargo, la combinación del bromuro de ipratropio y el agonista beta2 comparado con el placebo mostró significativamente mejores puntuaciones clínicas a las 24 horas. Además informan que Los padres prefirieron el bromuro de ipratropio nebulizado para el alivio de los síntomas de sus hijos cuando estos fueron tratados en casa.(45) Volovitz B 2002, realizó una revisión de la literatura para describir la información actualizada sobre el tratamiento de las

exacerbaciones de asma de pacientes que acuden al departamento de emergencia pediátrica. Reportan que además de las medidas de soporte, el bromuro de ipratropio puede ser una alternativa para el tratamiento de la exacerbación de asma además de un beta2 agonistas; y los comparan con otros medicamentos utilizados con el mismo fin como la teofilina que no tiene un beneficio adicional, ó sulfato de magnesio que no tiene clara ventaja. Sin embargo comentan que ante las alternativas de manejo del asma también se debería incluir la educación sobre el asma, las medidas para evitar los factores desencadenantes del asma, y la formación en el uso de inhaladores y espaciadores. El tratamiento adecuada para evitar más ataques de asma y reducir la posibilidad de admisión y la readmisión de los departamentos de emergencia.(47) Gustavo J 2002 se planteó la siguiente pregunta ¿qué nivel de evidencia está disponible en la literatura que apoyen el uso de anticolinérgicos en combinación con medicamentos beta2 agonistas para el tratamiento de pacientes con asma aguda en pacientes pediátricos y adultos? Teniendo las siguientes conclusiones: Los estudios informaron una sustancial reducción de los ingresos hospitalarios de 30 a 60%; y significativas diferencias en la función pulmonar favoreciendo al tratamiento combinado. No hay aparentemente ningún aumento en la aparición de efectos secundarios. El uso de ipratropio mas beta2 agonista en particular en los niños tuvo una modesta mejora en la función pulmonar sin reducción de los ingresos hospitalarios; en adultos, los datos mostraban un aumento similar en la función pulmonar con un 35% aproximadamente reducción de la tasa de ingreso en el hospital.(49) Plotnick LH 2003, con el antecedente de los informes contradictorios respecto a la eficacia de los anticolinérgicos inhalados para el tratamiento de la exacerbación de asma realizaron una revisión de las pruebas aportadas por ensayos controlados aleatorios hasta ese momento que estudian la eficacia de la adición de agentes anticolinérgicos inhalados a beta2 agonista en niños y adolescentes no hospitalizados con exacerbaciones agudas de asma. A lo que informan que incluyen en su trabajo ensayos controlados aleatorios con las siguientes conclusiones: que la adición de agentes anticolinérgicos inhalados al beta2 agonista es beneficiosa en los niños, niñas y adolescentes, particularmente aquellos con exacerbaciones graves del asma. Cuando se administra en dosis

repetidas, la adición de agentes anticolinérgicos inhalados al beta2 agonista mejora la función pulmonar y reduce el riesgo de ingreso hospitalario en un 25%. Varios regímenes de tratamiento, es decir, el bromuro de ipratropio (250 o 500 microg por dosis) cada 20-60 minutos durante dos o tres dosis han sido probados con efectos beneficiosos similares. La adición de una dosis única de un agente anticolinérgico inhalado al beta2 agonistas mejora la función pulmonar, pero no impide la admisión al hospital. La revisión no identificó efectos beneficiosos de los agentes anticolinérgicos en niños con asma no severo. El uso de agentes anticolinérgicos no se asoció con aumento en la incidencia de náuseas, vómitos o tremor. Concluye que la adición de dosis repetidas de un agente anticolinérgico inhalado al beta2 agonista puede ser indicado en la sala de emergencia a los niños y adolescentes con asma aguda, en particular los pacientes con exacerbaciones graves. (50) Everard ML 2005. Debido a que hasta ese momento el tratamiento de los niños muy pequeños con sibilancias sigue siendo polémico y el uso de Anticolinérgico se prescribe y su la práctica varía ampliamente y la eficacia de esta forma de tratamiento es todavía tema de debate. Realizaron una estrategia de búsqueda en varios grupos como en la Cochrane Airways Group Specialised Register de los ensayos y las listas de referencias de artículos y las búsquedas se realizaron hasta junio de 2004. Se incluyeron ensayos aleatorios que compararon la terapia anticolinérgicos con placebo o agonistas beta2 en niños menores de dos años de edad con sibilancias. Los niños con bronquiolitis aguda y enfermedad pulmonar crónica fueron excluidos. Reportan seis ensayos con 321 recién nacidos en tres diferentes ajustes fueron incluidos. En comparación con el agonista beta2 solo, la combinación de bromuro de ipratropio y el agonista beta2 se asoció con una menor necesidad de tratamiento adicional, pero no se observaron diferencias en la respuesta al tratamiento, la frecuencia respiratoria o la saturación del oxígeno en el servicio de urgencias. No hubo diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria entre el bromuro de ipratropio y el placebo, o entre el bromuro de ipratropio y el agonista beta2 combinados comparados con el agonista beta2 solo. Sin embargo, la combinación del bromuro de ipratropio y el agonista beta2 comparado con el placebo mostró significativamente mejores puntuaciones clínicas a las 24 horas. Este fue una

búsqueda actualizada realizada hasta junio de 2004 de su trabajo previo pero no identificó nuevos estudios.(53) Rodrigo GJ 2005, realiza una revisión para incorporar los datos disponibles más recientes acerca de la efectividad del tratamiento con una combinación de anticolinérgicos y los beta2 agonistas en comparación con solo beta2 agonistas en el tratamiento del asma aguda. Por lo que se realizó una búsqueda de todos los aleatorios ensayos clínicos controlados publicados antes de abril de 2005. Se recogieron datos de 32 ensayos controlados aleatorios (n = 3611 sujetos) mostraron reducciones significativas en ingresos hospitalarios en niños (RR = 0,73, IC 95% 0,63 a 0,85, p = 0,0001) y adultos (RR = 0,68; IC del 95%: 0,53 a 0,86, p=0,002) tratados con inhaloterapia de agentes anticolinérgicos. El tratamiento combinado también producido un aumento significativo en los parámetros espirométricos 60-120 minutos después del último tratamiento en ambos niños (DME = 20,54; IC del 95%: 20,28 a 20,81, p = 0,0001) y adultos (DME = 20,36; IC del 95%: 20,23 a 20,49, p = 0,00001). (54). Mackway KJ 2006, realiza una revisión para determinar si un tratamiento inhalado al cual se añade anticolinérgico a beta2 agonistas puede mejorar resultados en el tratamiento agudo de asma infantil. Encontraron 148 documentos con los cuales se concluye que con el uso de los anticolinérgicos se tiene mejoría de los síntomas y reduce el tiempo de recuperación de los pacientes en la sala de urgencias, con los que se puede reducir los ingresos hospitalarios de pacientes con crisis asmática de moderada a grave intensidad. (55)

#### 4.2) Estudios aleatorizados doble ciego controlados.

Sierra Monje JJ 2000 realizó un estudio prospectivo, longitudinal, doble ciego, aleatorizado, con 40 pacientes (divididos en dos grupos) con crisis asmática, con edades de 8 a 15 años a los cuales se efectuó pruebas de función pulmonar de forma basal y después de la inhalación de la medicación. El medicamento se administró en dos inhalaciones por tres dosis y con intervalos de 10 minutos entre cada dosis. Consideraron que el tratamiento fue eficaz si había mejoría de las pruebas de función pulmonar VEF1 (Volumen espiratorio máximo en un segundo) con un aumento del 15% de su valor inicial. Encontraron que para cada uno de los grupos encontraron aumentos significativos en VEF1 ( $p < 0,05$ ) en comparación con el basal y permaneció significativa hasta ocho horas después de la administración de los planes terapéuticos. Por lo que concluyen que el efecto broncodilatador del salbutamol solo y en combinación con bromuro de ipratropio es similar en intensidad y en tiempo de acción demostrada por el VEF1 al igual

Herner SJ 2000.(40) (41) Fernández JB 2000. Buscó determinar la eficacia de la adición de bromuro de ipratropio al salbutamol nebulizado para el tratamiento de los niños con crisis de asma de moderada a grave intensidad, de un total de 102 pacientes de edades comprendidas entre los 5 meses y 16 años que fueron incluidos en un estudio doble ciego aleatorizado. Todos los pacientes recibieron salbutamol nebulizado (0,2 mg / kg) y un medicamento distinto, esteroides orales (1 mg / kg). Los pacientes del grupo A recibieron dos dosis de bromuro de ipratropio nebulizada (250 mg por dosis) y los pacientes en el grupo B se les dio placebo. Los parámetros clínicos usados fueron la saturación de oxígeno ( $SaO_2$ ) y una puntuación clínica nominal (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, disnea, la retracción de los espacios intercostales, y sibilancias) en escala de 0 a 5. Se midieron antes del tratamiento y a los 120 min. Se encontraron que los pacientes en ambos grupos hubo valores de  $SaO_2$  y resultados de parámetros clínicos en base a síntomas en la forma basal similar (grupo A, 93,05% y 4,45; grupo B, 92,78% y 4,43) y a los 120 minutos mejoría de sintomatología (el grupo A, el 94,33% y 2,45; grupo B, 94,03% y 2,74), pero el porcentaje de pacientes ingresados en el hospital fue mayor en el grupo B que en el grupo A (53% vs 35%,  $p = 0,07$ ). En el subgrupo de pacientes con los estados clínicos más graves

(puntuación de referencia 5), la puntuación clínica después del tratamiento y el porcentaje de ingresos fueron significativamente mayores en el grupo B (n = 22) que en el grupo A (n = 23) (3,32 vs 2,69 y 73% vs 39%,  $p < 0,05$ ) por lo que se considero que el grupo tratado con la combinación de medicamentos beta2 agonista y el bromuro de ipratropio reduce la posibilidad de ingreso hospitalario.(42) Craven D 2001, trabajó con 210 niños con asma aguda, de 1 a 18 años de edad que ingresaron a urgencias. se asignaron a un grupo de intervención o a un grupo placebo al azar de forma doble ciego controlado. Ambos grupos recibieron salbutamol nebulizada, corticosteroides sistémicos, y oxígeno. El grupo de intervención recibió 250 microgramos de bromuro de ipratropio combinado con 2,5 mg de salbutamol por nebulización. El grupo de placebo recibió una solución salina isotónica que sustituyó al bromuro de ipratropio. El programa incluyó la evaluación de la oxigenación, el intercambio de aire, sibilancias, uso de músculos accesorios, y la frecuencia respiratoria realizado a intervalos regulares. De esta manera no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la duración de la estancia hospitalaria ( $P = 0.46$ ), progresión de ó exigencia de terapia adicional, o efectos adversos tratamiento del asma ( $p = 0.37$ ). En Niños > 6 años (N = 70) tratados con bromuro de ipratropio había una media más corta de duración de la estancia hospitalaria ( $P = 0.03$ ) y evolución a la mejoría más rápido ( $p = 0.02$ ) que los niños en el grupo placebo. Sin embargo, después se realizó un ajuste para las diferencias del grupo de referencia, y para niños mayores de 6 años, el beneficio de la terapia ya no alcanzó importancia estadística.(43) Timsit S 2002, buscó determinar si la adición de bromuro de ipratropio en el departamento de emergencia para el tratamiento del asma infantil reduce las tasas de hospitalización y recaídas de las exacerbaciones moderadas y graves en un estudio de manera aleatorizado doble ciego controlado. Incluyó pacientes que recibieron un tratamiento con corticosteroides orales (2 mg/kg) y recibieron cada 20 minutos o bien tres nebulizaciones con salbutamol (0,15 mg/kg) y bromuro de ipratropio (250 microgramos) o seis nebulizaciones con salbutamol solo (grupo control). Los objetivos a evaluar fueron: la necesidad de hospitalización, nebulizaciones adicionales o una recaída durante la semana siguiente después de haber recibido

algún plan de tratamiento. Dieron tratamiento a 143 niños, de dos a 15 años de edad, que fueron asignados al azar a grupos de control o de ipratropio y 121 fueron evaluados en el día siete. En conjunto, el grupo de control fue hospitalizado con menos frecuencia y con menos recaída que aquellos tratados con tres nebulizaciones de ipratropio y salbutamol (17,5% vs 37,9%,  $p < 0,02$ ). El grupo de ipratropio alcanzó el mismo resultado después de tres nebulizaciones con nebulizaciones con salbutamol. El beneficio de la terapia anticolinérgica se observó en los niños menores de seis años de edad pero con una tasa de éxito similar para los niños mayores tratados con placebo (73,5 vs 75,7%).(46) Browne GJ 2002, evaluó los beneficios del uso de salbutamol por vía intravenosa y el bromuro de ipratropio nebulizada en los principios de tratamiento de asma grave en niños en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado. Realizado en hospitales pediátricos de tercer nivel en Australia. Sólo los niños con asma aguda grave según lo determinado por la Campaña Nacional de directrices y criterios de asma e índice pulmonar fueron incluidos. Todos los niños recibieron tratamiento inicial con nebulización con salbutamol (2,5-5 mg de salbutamol en 4 mL de solución salina normal en función de la edad) a su llegada al departamento de emergencia. Si el asma grave se mantuvo 20 minutos más tarde, una cánula intravenosa se insertó y fue administrado metilprednisolona intravenosa (1 mg/kg) a todos los niños que recibieron salbutamol nebulizada cada 20 minutos. Los niños fueron asignados al azar a uno de los tres grupos: salbutamol por vía intravenosa (15 microgramos/kg como un solo bolo), bromuro de ipratropio nebulizado (250 microgramos), o salbutamol intravenosa más bromuro de ipratropio nebulizado. Valoraron el tiempo de recuperación de cada grupo. Hubo vigilancia durante las primeras 2 horas de estudio posteriormente, los niños fueron monitorizados clínicamente durante 24 horas tanto la función respiratoria como el estado hemodinámico. Participaron 55 niños en un período de 18 meses. Con una edad media de 5,9 años, y la duración media de ataque de 19,6 horas. No informaron sobre efectos secundarios o intolerancia al tratamiento. Los niños en los grupos que recibieron salbutamol por vía intravenosa tuvieron una reducción significativa en el tiempo de recuperación comparado con el salbutamol inhalado a la segunda hora ( $p = .008$ ) en comparación con los broncodilatadores inhalados administrados

solos. La adición de bromuro de ipratropio al salbutamol por vía intravenosa no proporcionó beneficios más importantes comparados con la terapia combinada intravenosa y nebulizada. El salbutamol administrado por vía intravenosa provocó que los niños dejaran la terapia de oxígeno suplementario antes que el grupo que recibió ipratropio solo, 12 horas después de haber iniciado el estudio ( $p = 0.0003$ ). Los niños que recibieron salbutamol administrado por vía intravenosa fueron dados de alta del hospital 28 horas antes de que los que recibieron el bromuro de ipratropio ( $p = 0.013$ ). (48) Kumaratne M 2003. Sin embargo realiza Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego para determinar si hubo algún beneficio con la adición de ipratropio a un único tratamiento con salbutamol nebulizada en lactantes y niños con asma aguda de leve a moderada intensidad que acuden a consultorio y que son tratados en el mismo. No hubo diferencias significativas entre el grupo que recibió tratamiento con salbutamol y el grupo de salbutamol combinado con ipratropio en el alivio de los síntomas respiratorios, la vigilancia de los pacientes en consultorio pediátrico, o en la incidencia de recaídas. (50) Sharma A 2004. Buscó un beneficio al tratar pacientes con nebulizaciones con salbutamol y la combinación con salbutamol y el bromuro de ipratropio en el ataque agudo de asma, con gravedad moderada. Teniendo Cincuenta niños asmáticos entre 6-14 años de edad de los cuales se formaron dos grupos iguales. Los niños del grupo I se nebulizaron con tres dosis solo de salbutamol (0,03 ml / kg / dosis) y del grupo II, a los niños se les dio tratamiento combinado con salbutamol (dosis como en el grupo I) y el bromuro de ipratropio (250 microgm / dosis para las tres dosis) a intervalos de 20 de minutos. Los niños se revaloraron a los 15, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos y encontraron que existe una mejora significativa en el grupo II en el porcentaje de flujo espirado máximo a partir de 30 minutos y que el alivio de síntomas fue persistente por 4 horas en ambos los grupos, sin embargo en el análisis de variancia los resultados fueron mejores en el grupo II.(51) Watanasomsiri A 2006 Determinó si la adición de bromuro de ipratropio inhalado al salbutamol proporciona a la mejora de la función pulmonar y síntomas clínicos de asma en los niños pequeños con exacerbación de asma. Este fue un estudio prospectivo, doble ciego aleatorizado de control de prueba de niños de 3 a 15 años que presentaron una exacerbación de asma tratados en el

servicio de urgencias o de manera ambulatoria en el Hospital de la Universidad Thammasat, Pathumthani, Tailandia, entre septiembre de 2001 y febrero de 2003. Los sujetos fueron asignados al azar a recibir 3 dosis de salbutamol nebulizada con solución isotónica de cloruro de sodio (de control) o el bromuro de ipratropio (tratamiento) cada 20 minutos. Las dosis adicionales de salbutamol se recibieron cada 30 minutos, según fuera necesario. Los pacientes se reevaluaron a los 40, 70, 100, y 120 minutos después del inicio del tratamiento. Los resultados primarios fueron las diferencias en el porcentaje de cambio en la puntuación clínica del asma y el porcentaje de cambio en la tasa de flujo espiratorio máximo (PEFR) de referencia. Los resultados secundarios incluyeron cambios en PEFR por ciento previsto. De 74 niños inscritos al azar, solo de 71 pacientes había datos completos para el análisis. Treinta y tres niños estaban en el grupo control y 38 fueron en el grupo de tratamiento. Tanto el porcentaje de cambio en PEFR y el cambio en por ciento previsto PEFR en todo momento fueron superiores en el grupo de tratamiento, pero estos hallazgos no fueron estadísticamente significativamente diferentes. El número de sujetos con al menos un 100% previsto en cualquier momento de PEFR fue mayor en el grupo de tratamiento. (56) Chakraborti A 2006. Evaluó los efectos de la adición de ipratropio a los pacientes con exacerbación leve a moderada que iniciaron tratamiento con salbutamol en inhalador y uso de espaciador. Los niños incluidos en el estudio tenían entre 5 a 15 años de edad, exacerbación de asma de leve a moderada intensidad, fueron aleatorizados para recibir una combinación de bromuro de ipratropio y el salbutamol o el salbutamol administrado por sí solo en inhalador y con espaciador, así se compararon los efectos en la puntuación clínica del asma y parámetros espirométricos. De 60 niños que fueron aleatorizados en el estudio, los niños que recibieron la combinación de ipratropio y el salbutamol mostró una mejoría significativamente mayor en el porcentaje predicho de PEFR 25-75% en comparación a los niños que recibieron salbutamol solo. (57) Posteriormente se realizan estudios en donde comparan eficacia y seguridad de cada uno de las dos estrategias de tratamiento ante otros medicamentos novedosos que se ofrecen como alternativa de tratamiento.

## 6. DISCUSION.

Las sibilancias durante la lactancia y la primera infancia es común y parecen ir en aumento. La mayoría de los episodios de sibilancias en la lactancia son precipitados por infecciones respiratorias virales. El tratamiento de los niños muy pequeños con sibilancias sigue siendo polémico. Son usados los anticolinérgico inhalados en combinación con beta 2 agonistas y beta 2 agonistas, pero a menudo en la práctica varía ampliamente la forma de administración y el criterio de usar uno sobre el otro, y la eficacia de esta forma de tratamiento es todavía tema de debate. Los intentos de mejorar calidad de los trabajos realizados previamente ofrece información que ha sido reevaluada y que sirve para actualizar trabajos con análisis estadístico pero aún no existe suficientes datos que sean concluyentes en las revisiones.(53) (39) (40) (41) (53)La coadministración de bromuro de ipratropio mas salbutamol nebulizado en dosis repetidas produjo un pequeño efecto clínico beneficioso en comparación con la administración de salbutamol nebulizado solo. Este efecto beneficioso se relaciona con una disminución en la tasa de hospitalización, particularmente en pacientes con exacerbación de asma. (42) el hecho que las dosis repetidas de bromuro de ipratropio en combinación con el salbutamol llevan a una mejoría clínica de niños con estado asmático motivo que sean considerados como parte de algoritmos de tratamiento a nivel local en algunos hospitales.(43) Genéricamente el bromuro de ipratropio es un broncodilatador anticolinérgico cuaternario que se usa comúnmente para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva o enfermedad por fibrosis quística.(61)(64) Aunque generalmente no es empleado como un broncodilatador de primera línea para tratar el asma crónica, se ha utilizado ampliamente en los departamentos de emergencia como tratamiento adyuvante en la exacerbación de asma ya que la combinación produce en los pacientes pediátricos mejoría clínica y parece proporcionar pruebas fisiológicas con mejoría significativa sin riesgo de efectos adversos.(44) (45) Sin embargo hay evidencia que no siempre la combinación es efectiva, se ha descrito que el efecto benéfico es dependiente de la edad y que los niños de dos a seis años de edad pueden requerir otras estrategias de atención y no ser suficiente agregar bromuro de ipratropio a las tres primeras dosis

de salbutamol como protocolo común de tratamiento de exacerbación de asma aguda, así como poder recibir hasta seis nebulizaciones de salbutamol solo. No obstante, la tasa de hospitalización se incrementa cuando no se agrega el uso de ipratropio combinado con salbutamol en comparación con el salbutamol solo en repetidas nebulizaciones. (46) La crisis asmática en un niño es causa muy común de visita al departamento de emergencia, y no hay todavía pruebas suficientes para el establecimiento de un protocolo de tratamiento El oxígeno es la primera línea de tratamiento de las exacerbaciones de asma aguda en el servicio de urgencias para el control de la hipoxemia.(63) Se acompaña de la administración de beta2 agonistas adrenérgicos seguida de corticosteroides. Beta2 agonistas adrenérgicos tradicionalmente han sido administrados por nebulización, o con aparatos portátiles llamados espaciadores que se han introducido recientemente y demostrado, en muchos casos, ser tan eficaz como la nebulización.(58) (59) (60) (67) Prednisolona oral, con su fiabilidad, simplicidad, conveniencia y bajo costo, debe seguir siendo el tratamiento de elección para la mayoría de las exacerbaciones de asma grave.(62)(65)(66)(68) Recientemente, varios estudios han demostrado que altas dosis de corticosteroides inhalados son al menos tan eficaz como los corticosteroides orales en el control de moderadas a graves ataques de asma en los niños y, por tanto, debe considerarse un tratamiento alternativo a los corticosteroides orales en el asma moderado a grave.(47)(69) En el asma aguda grave, el tratamiento debe iniciarse de forma temprana para revertir la fisiopatología que pueden hacer menos sensibles las vías respiratorias a broncodilatación. La adición de bromuro de ipratropio nebulizada al tratamiento inicial en el departamento de emergencia mejora la función pulmonar, pero no está claro si este efecto continúa en los resultados antes del alta hospitalaria. Este efecto ocurre cuando Los niños son nebulizados con tres dosis de salbutamol (0,03 ml / kg / dosis) en combinación con bromuro de ipratropio (250 µg / dosis) para las tres dosis, a intervalos de 20 de minutos. Los niños se observan y reevalúan a los 15, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos y se ha demostrado que existe una mejora significativa en el porcentaje de de flujo espirado máximo a partir de 30 minutos y que persiste hasta el momento de su alta.(52) Se ha observado además que en los niños que recibieron la combinación de ipratropio y

el salbutamol existe una mejoría significativamente mayor en el porcentaje predicho de PEFr 25-75% en comparación a los niños que recibieron salbutamol solo. (57) Sin embargo el uso temprano de bolo intravenoso salbutamol también ha demostrado mejorar el resultado, incluyendo la aplicación de la terapéutica anterior. (48) Así pues, El papel de los medicamentos anticolinérgicos en el asma aguda no está bien definido. El uso de el tratamiento con anticolinérgicos y beta2 agonistas, ya sea simultánea o en secuencia, ha producido tanto resultados positivos como negativos en los ensayos. Por lo tanto, las recomendaciones actuales para el uso de estos medicamentos para el tratamiento de exacerbaciones de asma en el departamento de emergencia y la propuestas para los hospitales aun no son precisos.(49) Niños, niñas y adolescentes que experimentan las exacerbaciones graves de asma se benefician del uso de beta2 agonistas adrenérgicos con anticolinérgicos inhalados y corticoides sistémicos(50) pero para el tratamiento de crisis de asma leve a moderada tratada no muestra ventajas del uso de la combinación.(51) Las actuales directrices recomiendan el uso como primera alternativa la nebulización de beta2 agonista solo y el de una combinación de inhalados beta2 agonistas y anticolinérgico es recomendado en particular para los pacientes con crisis grave que pone en peligro la vida o como tratamiento inicial en la sala de emergencia,.(70)(71)(72) Sin embargo, esta afirmación se basa en un pequeño número de ensayos controlados aleatorios y relacionados con las revisiones sistemáticas. (54) y se han realizado esfuerzos de revisión de la literatura para determinar si añadiendo inhalados anticolinérgicos a los beta2 agonistas para el tratamiento de crisis de asma infantil en los distintos grados de intensidad tiene mejores resultados que el tratamiento convencional con beta2 agonistas inhalados. Pero solo un trabajo de estas características presenta la mejor evidencia para responder a la pregunta clínica en el cual se describe que encontraron 148 documentos de la presunta con los cuales se concluye que con el uso de los anticolinérgicos se tiene mejoría de los síntomas y reduce el tiempo de recuperación de los pacientes en la sala de urgencias, con los que se puede reducir los ingresos hospitalarios de pacientes con crisis asmática de moderada a grave intensidad.(55) Y se comenta que el efecto benéfico puede explicarse debido que, a pesar de múltiples dosis de beta2-agonistas en el

tratamiento de la exacerbación aguda de asma, a menudo es muy importante la obstrucción residual de las vías respiratorias y es ahí donde el anticolinérgico tiene su efecto de acción.(56)

## 7. CONCLUSIONES.

La coadministración en forma nebulizada de bromuro de ipratropio al beta2 agonista de acción corta en dosis repetidas produce un pequeño efecto clínico beneficioso en comparación con la administración de salbutamol solo. Este efecto beneficioso se relaciona con una disminución en la tasa de hospitalización, particularmente en pacientes con exacerbación de intensidad grave de asma. (42)

La adición de bromuro de ipratropio a la nebulización con salbutamol no es de beneficio adicional en el tratamiento de lactantes y niños con leve a moderada intensidad que presentan tal cuadro clínico y que acuden a valoración y tratamiento en un consultorio pediátrico.(51) Esta reportado que la nebulización de dosis repetidas de bromuro de ipratropio que se agrega a un régimen establecido de nebulización de beta-2 agonista de acción corta mas corticosteroides sistémicos no confiere significativa mejora de los resultados clínicos para el tratamiento de niños hospitalizados por estado asmático.(43) esto es, que la asociación de bromuro de ipratropio a las tres primeras dosis de la salbutamol para el asma aguda que no actuó de manera adecuada y esperada, fue equivalente a falta de respuesta a seis nebulizaciones de salbutamol solo. Lo que significa que el efecto es dependiente de la edad; esto es, los niños de dos a seis años de edad necesitan tratamientos más agresivos.(46) Esto es porque existe una modesta mejoría estadísticamente significativa en la obstrucción al flujo del aire que parece mejorar los resultados clínicos. Sin embargo, aun así, si existe mejoría clínica y funcional con disminución de ingresos a hospitalización en niños con crisis severa de asma, pero en los niños con crisis de leve a moderada no existe diferencia significativa.(46)49)

Por otra parte, existen reportes que la nebulización de la combinación de salbutamol y bromuro de ipratropio provoca mayor beneficio en el asma aguda de moderada a grave.(52) esto ocurre en niños, adolescentes y adultos que reciben esquemas dosis establecidos por protocolos de atención con nebulización de bromuro de ipratropio mas el beta 2 agonista de acción corta.(54) Pues se ha observado que el uso de anticolinérgicos reduce el tiempo de la recuperación y puede reducir los ingresos hospitalarios de estos grupos de pacientes hasta en un 25%,(50)(55) esto debido a que se muestran ventajas significativas en la

puntuación clínica y de PEFr(56) Así como también se ha observado mayor efecto beneficioso cuando se utiliza aerocámara con espaciador y mascarilla para la aplicación de los medicamentos al inicio de la terapia exacerbación aguda de asma en los niños de leve a moderada intensidad que cuando se utiliza nebulizador convencional.(57)(58)(59)(60)

No hay suficientes pruebas para apoyar el uso acrítico de anticolinérgicos para las sibilancias de lactantes aún en reportes de actualización de revisiones previas.(39) (45) (53) Esto porque, al igual que en niños mayores, cuando el salbutamol se usa solo o en combinación con bromuro de ipratropio, el efecto broncodilatador es similar en intensidad y en el momento de acción demostrada por el VEF1 debido a las distintas farmacocinéticas y farmacodinamias de los dos fármacos.(40)(41)

En efecto, parece razonable recomendar el uso de la terapia de combinación de bromuro de ipratropio y beta2 agonista para la exacerbación aguda de asma pues el beneficio de la combinación de los medicamentos se presenta particularmente en aquellos niños, niñas y adolescentes, con exacerbaciones graves del asma.(70)(71)(72) Además, esta adición de ipratropio proporciona seguridad sin asociación con aumento en la incidencia de náuseas, vómitos o tremor ni riesgo de otros efectos adversos.(44)(74)(75)

Otros tratamientos para la exacerbación de asma han sido valorados ante la combinación que aquí se revisa pero la mejoría clínica y la incidencia de hospitalizaciones por fracaso inicial al tratamiento son poco equiparables por la forma de haber medido sus variables, pero que no indican que exista beneficio adicional obtenido por la combinación de bromuro de ipratropio y el salbutamol en el manejo inicial.(48) Ejemplos de ellos son dosis elevadas de budesonida / formoterol que son tan eficaz como la prednisolona más formoterol para el tratamiento ambulatorio de la de las exacerbaciones de broncoespasmo en pacientes con EPOC y no con asma de pacientes no hospitalizados.(76) Otros medicamentos como el uso de anticolinérgicos de larga acción como el tiotropio, sin embargo ha sido comparado en pacientes con EPOC y no con crisis asmática.(77) También se ha comparado la combinación de bromuro de ipratropio y beta 2 agonista de acción corta, contra el sulfato de magnesio como un

complemento a la terapia estándar en pacientes con exacerbación grave del asma y se observa que este último puede causar una mejoría en la función pulmonar y disminución en la admisión hospitalaria.(78) no existen diferencias estadísticamente significativas cuando se usa terbutalina intravenosa o la combinación evaluada así como cuando se usa el salbutamol intravenoso. (79)

Es claro que pueden existir otras y variadas alternativas de tratamiento para la exacerbación de asma, pero continua siendo una adecuada alternativa el uso de un anticolinérgico combinado con un beta2 agonista de acción corta, (47) sin embargo la educación sobre la enfermedad del asma al paciente y a la familia puede mejorar el autocuidado y disminuir la exacerbación de la enfermedad. (73)

## **8. CONFLICTO DE INTERÉS.**

No se tiene ningún conflicto de interés, se declara no contar con ningún financiamiento que pudiera sesgar los resultados del presente estudio.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. British Medical Association. Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group. In: Archives of Diseases of Childhood. Vol. 67. 1992:240-8.
2. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian asthma consensus report, 1999. Canadian Medical Association Journal 1999;161(11 Suppl):S1-S72.
3. Mitchell EA. Consensus on acute asthma management in children. Ad Hoc Pediatric Group. New Zealand Medical Journal 1992;105:353-5.
4. Rachelefsky GS, Warner JO. International consensus on the management of pediatric asthma: a summary statement. In: Pediatric Pulmonology. Vol. 15. 1993:125-7.
5. Warner JO, Gotz M, Landau LI, Levison H, Milner AD, Pedersen S, et al. Management of asthma: a consensus statement. Archives of Diseases of Childhood 1989;64:1065-79.
6. Scarfone RJ; Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. Pediatrics 1993;92:513-8.
7. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. Pediatrics 1990;86:350-6.
8. Sears MR. Clinical application of beta-agonists. Practical Allergy and Immunology 1992;7:98-100.
9. Svedmyr N. A beta2-adrenergic agonist for use in asthma pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects. Pharmacotherapy 1985;5:109-26.
10. Chapman K. An international perspective on anticholinergic therapy. American Journal of Medicine 1996;100:2-4S.
11. Gross NJ. Ipratropium Bromide. New England Journal of Medicine 1988;8:486-94.
12. Silverman M. The role of anticholinergic antimuscarinic bronchodilator therapy in children. Lung 1990;168:304-9.

13. Cook JJ, Fergusson DM, Dawson KP. Ipratropium and fenoterol in the treatment of acute asthma. *Pharmatherapeutica* 1985;4(6):383-6.
14. Guill MF, Maloney MJ, DuRant RH. Comparison of inhaled metaproterenol, inhaled atropine sulfate and their combination in treatment of children with acute asthma. *Annals of Allergy* 1987;59:367-71.
15. Reisman J, Galdes-Sebaldt M, Kazim F, Canny G, Levison H. Frequent administration by inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1988;81:16-20.
16. Watson WTA, Becker AB, Simmons FER. Comparison of Ipratropium Solution, Fenoterol Solution and Their Combination Administered by Nebulizer and Face Mask to Children with Acute Asthma. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1988;82:1012-8.
17. Greenhalgh T. Papers that summarize other papers (systematic reviews and meta-analyses). *British Medical Journal* 1997;315:672-5.
18. Peto R, Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48:23-40.
19. Sackett DL. Applying overviews and meta-analyses at the bedside. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48:61-6.
20. Osmond MH, Klassen TP. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma - a meta-analysis. *Academic Emergency Medicine* 1995;2:651-6.
21. Ducharme FM . Anticolinérgicos y agonistas beta2 combinados inhalados para el tratamiento inicial del asma aguda en los niños (Cochrane Review, 25 de abril 2000). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
22. G J Rodrigo, J A Castro-Rodriguez. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740–746
23. H E Elphick, S Ritson, M L Everard. Differential response of wheezes and rattles to anticholinergics. *Arch Dis Child* 2002;86:280–281

24. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. *JAMA* 1993; 270: 2598-2601 and 271: 59-63
25. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. 2007, 2008.
26. Montoreano R. Receptores adrenérgicos. La conducción del impulso nervioso. 2007;11:18-35
27. Johnson, M. The  $\beta$ -Adrenoceptor, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;158:S146-S153
28. Jack, D. A way of looking at agonism and antagonism: Lessons from salbutamol, salmeterol and other  $\beta$ -adrenoceptor agonists, *Br. J. Clin. Pharmacol* 1991;31:501-514.
29. Maehle AH, Prüll CR, Halliwell RF. The emergence of the drug receptor theory, *Nature Reviews*. 2002;1:637–41.
30. Prüll CR, Maehle AH, Halliwell RF. Drugs and cells—pioneering the concept of receptors. *Pharmacy in History*, 2003;45:18–30 .
31. E Jones, *The business of medicine*, London, Profile Books, 2001;14:330
32. Yamatake Y, Sasagawa S, Yanaura S, Okamiya Y. Antiallergic asthma effect of ipratropium bromide in dogs. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1977;7: 785-91.
33. JORQUERA A, Jorge, DIAZ P, Orlando, LISBOA B. Efecto del bromuro de ipratropio sobre la hiperinflación pulmonar dinámica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev. méd. Chile*. 2008;131:605-612.
34. Chen ZG, Li M, Chen H, Chen YF, Chen FH, Ji JZ. Efficacy of pulmicort suspension plus salbutamol and ipratropium bromide for management of acute asthma exacerbation in children: a comparative study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2008;28(3):470-2.
35. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, Rowe BH. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003898.
36. Singh AK, Gaur S, Kumar R. A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate as an adjunct to standard therapy in acute severe asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2008 Dec; 7(4): 221-9.

37. Rodriguez E, Vera V, Perez-Puigbo A, Capriles-Hulett A, Ferro S, Manrique J, Abate J. Equivalence of a single saline nebulised dose of formoterol powder vs three doses of nebulised Albuterol every twenty minutes in acute asthma in children: a suitable cost effective approach for developing nations. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008 Jul-Aug;36(4):196-200.
38. Efficacy of pulmicort suspension plus salbutamol and ipratropium bromide for management of acute asthma exacerbation in children: a comparative study. Chen ZG, Li M, Chen H, Chen YF, Chen FH, Ji JZ. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2008 Mar;28(3):470-2.
39. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anti-cholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001279.
40. Herner SJ, Seaton TL, Mertens MK. Combined ipratropium and beta2--adrenergic receptor agonist in acute asthma. *J Am Board Fam Pract*. 2000 Jan-Feb;13(1):55-65.
41. Sienra Monge JJ, Bermejo Guevara MA, del Río Navarro BE, Rosas Vargas MA, Reyes Ruiz NI. Degree and duration of bronchodilatation with an agonist beta 2 administered alone versus an agonist beta 2 administered with ipratropium bromide in children with acute asthma. *Rev Alerg Mex*. 2000 Jan-Feb;47(1):26-9.
42. Benito Fernández J, Mintegui Raso S, Sánchez Echaniz J, Vázquez Ronco MA, Pijoan Zubizarreta JI. Efficacy of early administration of nebulized ipratropium bromide in children with asthmatic crisis. *An Esp Pediatr*. 2000 Sep;53(3):217-22.
43. Craven D, Kercksmar CM, Myers TR, O'riordan MA, Golonka G, Moore S. Ipratropium bromide plus nebulized salbutamol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1):51-58.
44. Aaron SD. The use of ipratropium bromide for the management of acute asthma exacerbation in adults and children: a systematic review. *J Asthma*. 2001 Oct;38(7):521-30.
45. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anti-cholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001279.

46. Timsit S, Sannier N, Bocquet N, Cojocaru B, Wille C, Boursiquot C, Garel D, Marcombes F, Chéron G. Benefits of ipratropium bromide in the management of asthmatic crises in the emergency department. *Arch Pediatr*. 2002 Feb;9(2):117-25.
47. Volovitz B, Nussinovitch M. Management of children with severe asthma exacerbation in the emergency department. *Paediatr Drugs*. 2002;4(3):141-8.
48. Browne GJ, Trieu L, Van Asperen P. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous salbutamol and nebulized ipratropium bromide in early management of severe acute asthma in children presenting to an emergency department. *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):448-53.
49. Rodrigo G J , Rodrigo CJ, The Role of Anticholinergics in Acute Asthma Treatment. *CHEST*. 2002;121(6):1977-87
50. Plotnick LH, Ducharme FM. Acute asthma in children and adolescents: should inhaled anticholinergics be added to beta(2)-agonists? *Am J Respir Med*. 2003;2(2):109-15.
51. Kumaratne M, Gunawardane G. Addition of ipratropium to nebulized albuterol in children with acute asthma presenting to a pediatric office. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003 Mar;42(2):127-32.
52. Sharma A, Madaan A. Nebulized salbutamol vs salbutamol and ipratropium combination in asthma. *Indian J Pediatr*. 2004 Feb;71(2):121-4.
53. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD001279.
54. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740–746.
55. Mackway KJ. Beta-agonists with or without anti-cholinergics in the treatment of acute childhood asthma? *Emerg Med J* 2006;23:470–474.
56. Watanasomsiri A, Phipatanakul W. Comparison of nebulized ipratropium bromide with salbutamol vs salbutamol alone in acute asthma exacerbation in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 May;96(5):701-6.

57. Chakraborti A, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and salbutamol versus salbutamol alone in children with acute exacerbation of asthma. *Indian J Pediatr.* 2006 Nov;73(11):979-83.
58. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Cámaras espaciadoras versus nebulizadores para el tratamiento del asma aguda con betaagonistas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2.
59. Siret D, Luc C, Dubus JC. Nebulisation in childhood asthma. *Arch Pediatr.* 2005 Aug;12 Suppl 2:S139-41.
60. Antoniu S, Bararu T, Zizilaş G, Mihăescu T. Inhaled therapy via nebulization: practical issues. *Pneumologia.* 2007 Jul-Sep;56(3):143-6.
61. Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, Busch A, Riethmüller J, Stern M. Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, and their Combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001 Jun;31(6):431-5.
62. Babl FE, Sheriff N, Borland M, Acworth J, Neutze J, Krieser D, Ngo P, Schutz J, Thomson F, Cotterell E, Jamison S, Francis P. Paediatric acute asthma management in Australia and New Zealand: practice patterns in the context of clinical practice guidelines. *Arch Dis Child.* 2008 Apr;93(4):307-12.
63. Nibhanipudi K, Hassen GW, Smith A. Beneficial effects of warmed humidified oxygen combined with nebulized albuterol and ipratropium in pediatric patients with acute exacerbation of asthma in winter months. *J Emerg Med.* 2008 Dec 3.
64. Jiang WH, Deng L, Wen HH, Yu JL, Zeng Q. Effects of salbutamo and ipraopium bromide inhalation on pulmonary function in young children with asthmatoïd bronchitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2006 Aug;8(4):295-7.
65. Milgrom H. Childhood asthma: breakthroughs and challenges. *Adv Pediatr.* 2006;53:55-100.
66. Blake K. Review of guidelines and the literature in the treatment of acute bronchospasm in asthma. *Pharmacotherapy.* 2006 Sep;26(9 Pt 2):148S-55S.
67. Lombardi DM, Casuso M, Rodriguez JC, Castro P, Varela NM, Morero JL, Rizzo OE, Bertolot G, Schiavi EA. Bronchodilators in acute asthma: metered dose inhalers or wet nebulizations? *Medicina (B Aires).* 2006;66(6):563-8.

68. Regamey N, Casaulta Aebischer C, Frey U. Acute asthma attacks in childhood. *Ther Umsch.* 2005 Aug;62(8):539-42.
69. Chen ZG, Li M, Chen H, Chen YF, Chen FH, Ji JZ. Efficacy of pulmicort suspension plus salbutamol and ipratropium bromide for management of acute asthma exacerbation in children: a comparative study *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2008 Mar;28(3):470-2.
70. Guía Española para el Manejo del Asma. Tratamiento de la crisis de asma. Revisión 2006:13-17.
71. L. B. Bacharier, A. Boner, K.-H. Carlsen, P. A. Eigenmann, T. Frischer, M. Gøtz, P. J. Helms, J. Hunt, A. Liu, N. Papadopoulos, T. Platts-Mills, P. Pohunek, F. E. R. Simons, E. Valovirta, U. Wahn, J. Wildhaber, The European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5–34
72. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2008.64-63.
73. Lowe DO, Lummis H, Zhang Y, Sketris IS. Effect of educational and policy interventions on institutional utilization of wet nebulization respiratory drugs and portable inhalers. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15(2):e334-e343.
74. Coskun S, Yuksel H, Tikiz H, Danahaliloğlu S. Standard dose of inhaled albuterol significantly increases QT dispersion compared to low dose of albuterol plus ipratropium bromide therapy in moderate to severe acute asthma attacks in children. *Pediatr Int.* 2001 Dec;43(6):631-6.
75. Anthracopoulos MB, Karatza AA, Davlouroso PA, Chiladakis JA, Manolis AS, Beratis NG. Effects of two nebulization regimens on heart rate variability during acute asthma exacerbations in children. *J Asthma.* 2005 May;42(4):273-9.
76. Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekström T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respiratory Research* 2009, 10:11.
77. Cazzola M, Santus P, D'Adda A, Pizzolato S, Di Marco F, Centanni S. Acute effects of higher than standard doses of salbutamol and ipratropium on tiotropium-induced bronchodilation in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009 Jun;22(3):177-82. Epub 2008 Nov 8.

78. Singh AK, Gaur S, Kumar R. A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate as an adjunct to standard therapy in acute severe asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2008 Dec;7(4):221-9.
79. Bogie AL, Towne D, Lockett PM, Abramo TJ, Wiebe RA. Comparison of intravenous terbutaline versus normal saline in pediatric patients on continuous high-dose nebulized albuterol for status asthmaticus. *Pediatr Emerg Care.* 2007 Jun;23(6):355-61.