

Resultados obtenidos con el uso de salbutamol en 52 niños con crisis de asma

Informe preliminar *

Por los Dres.:

MANUEL ROJO CONCEPCIÓN,** HILDA VANTOUR RAMOS,***
IRIS CONSTANTÍN SÁNCHEZ****

Rojo Concepción, M. et al. *Resultados obtenidos con el uso de salbutamol en 52 niños con crisis de asma. Informe preliminar*. Rev. Cub. Ped. 46: 4, 1974.

Se realiza un informe preliminar sobre el empleo de salbutamol por vía bucal en 52 niños con crisis de asma. Hubo desaparición de los signos clínicos de obstrucción bronquial en 44 de ellos (84,6%) y ninguna o poca mejoría en 5 (9,5%). Se observaron temblores en 4 pacientes (7,7%) y manifestaciones cardiovasculares en 3 (5,7%). Se concluye, que este broncodilatador, estimulante β_2 adrenérgico, parece ser útil en el tratamiento de la crisis aguda de asma bronquial, ante todo en pacientes que presentan síntomas colaterales con la utilización de otros broncodilatadores.

Como establece Preisig,¹ toda nueva medida terapéutica en el asma debe ser valorada con cuidado, ya que además de su modo de acción y los posibles efectos colaterales, hay que tener en cuenta la intensidad de la sintomatología en sujetos asmáticos, que es muy variable; por ello la evaluación clínica de los efectos terapéuticos es dificultosa.

Teniendo en cuenta lo anterior, presentamos los resultados de la utilización del salbutamol (R/Ventolin) en un grupo de pacientes pediátricos ingresados en

nuestro servicio de vías respiratorias del hospital infantil "Pedro Borrás", en La Habana, aclarando que se trata de un informe preliminar.

MATERIAL Y METODO

A partir de mayo de 1972 se comenzó a administrar salbutamol a un grupo de niños de más de 3 años de edad ingresados por crisis agudas de asma, moderada o intensa, y que presentaban antecedentes de reacciones colaterales con otras drogas broncodilatadoras, siendo los más frecuentes la taquicardia, la ansiedad o intranquilidad y la palidez.

Cada paciente era seguido clínicamente por uno de nosotros, según una hoja confeccionada para esto, examinándolo al ingreso, a la media hora, a la hora, y a las 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas. Los parámetros clínicos medidos fueron: frecuencia respiratoria, tiraje, sibilancias, murmullo vesicular, espiración prolongada, suberepitanes, frecuencia cardíaca, tensión

Trabajo presentado en la Ira. Jornada Provincial de Pediatría de La Habana, Diciembre 1973.

Profesor auxiliar del departamento de pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de La Habana. Jefe del servicio de respiratorio del hospital pediátrico "Pedro Borrás", La Habana.

*** Médico del servicio de respiratorio del hospital pediátrico "Pedro Borrás", La Habana.

**** Interno del hospital pediátrico "Pedro Borrás", La Habana.

arterial y caracteres del hígado, si era palpable. Además se anotaba la aparición de temblores, palidez, vómitos o alguna otra manifestación referida por el familiar o el paciente. De presentarse algún signo cardiovascular se le hacía ECG inmediatamente; de no haberlos se hacía ECG a las 24 y 72 horas de iniciado el tratamiento junto con la dosificación de transaminasas sanguíneas y radiografías de tórax. A todos se les hicieron además los análisis que habitualmente se realizan al ingreso en nuestros hospitales.

El único broncodilatador utilizado fue el salbutamol, en forma de jarabe (2 mg/5 ml) o tabletas (2 mg); la dosis de 2 mg se empleó en niños menores de 6 años de edad, y la de 4 mg, en niños mayores de 6 años, repitiéndolas cada 6 horas y por un tiempo de 3 a 5 días. Se utilizaron otras medidas terapéuticas según las necesidades: hidratación EV, antibioticoterapia, sedación, oxigenoterapia por corto tiempo. En 4 pacientes se utilizaron esteroides inicialmente hasta la llegada de la gasometría.

Los resultados fueron evaluados por uno de nosotros (MRC) a las 6, 12, 18, 24, 48 y 72 horas de ingresado, y en cada una de las evaluaciones se clasificaron en una de estas cuatro categorías:

- E (Excelente): cuando el broncoespasmo, la polipnea y otros signos habían desaparecido.
- B (Bueno): cuando estos signos habían mejorado francamente pero no desaparecido.
- R (Regular): cuando estos signos aparecían mejorados, aunque no francamente.
- F (Fracaso): cuando persistían los signos con igual intensidad que al ingreso o habían empeorado, considerándose que los pacientes estaban en status asmáticus, por lo que hubo que agregar otras medidas terapéuticas.

Al alta del tratamiento se evaluaba totalmente según la clínica y los resultados

de laboratorio, clasificándolos globalmente en alguna de las 4 clases anteriores (E, B, R, F) como respuesta clínica y además se analizaron la existencia o no de reacciones colaterales: aumento de la FC, aumento de la TA, temblores, cefaleas, náuseas o vómitos, alteraciones del sueño e intranquilidad.

RESULTADOS

Fueron tratados con salbutamol un total de 52 pacientes que habían referido las siguientes reacciones colaterales (Cuadro I) con otros broncodilatadores:

CUADRO I

52 PACIENTES TRATADOS CON SALBUTAMOL
REACCIONES COLATERALES REFERIDAS CON OTROS BRONCODILATADORES

Taquicardia y/o palpitaciones. . .	45
Ansiedad o intranquilidad . . .	26
Palidez intensa.	14
Vómitos	9
Sudoración.	8
Otras	5

(Algunos pacientes referían más de una reacción).

Los resultados totales del tratamiento fueron los siguientes (Cuadro II):

CUADRO II

52 PACIENTES TRATADOS CON SALBUTAMOL
RESPUESTA CLÍNICA FINAL

Excelente (E)	44 (84,6%)
Buena (B)	3 (5,7%)
Regular (R)	2 (3,8%)
Fracasos (F)	3 (5,7%)

La evolución de los pacientes durante el tratamiento, según se puede ver en el Cuadro III fue la siguiente:

- A las 12 horas: 10 pacientes estaban asintomáticos, 32 habían mejorado francamente y 7 pacientes habían mejorado. De los 3 restantes, considerados como F, en 2 se había tenido que agregar esteroides y otras medidas por considerarlos en status y el otro no había mejorado.
- A las 24 horas: 30 pacientes estaban asintomáticos (algo más de la mitad),

y 17 estaban francamente mejorados.

—A las 48 horas: 35 estaban asintomáticos y 12 muy mejorados. Al paciente considerado como F, por permanecer igual se le agregó esteroides.

—A las 72 horas: 40 pacientes estaban asintomáticos (alrededor del 77%) y 7 estaban muy mejorados.

—A las 96 horas: 42 pacientes estaban asintomáticos y 5 muy mejorados.

Como efectos colaterales del tratamiento se encontraron (Cuadro IV): 4 pacientes presentaron temblores (7,7%), uno de

CUADRO III
52 PACIENTES TRATADOS CON SALBUTAMOL
RESPUESTA EVOLUTIVA

Horas: (Días):	6	12	18	24	48	72	96	120
				(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
E O/XXX	4	10	14	30 (57,6%)	35 (67,3%)	40 (77%)	42 (82,7%)	44 (84,6%)
B X/XXX	35	32	31	17	12	7	5	3 (5,7%)
R XX/XXX	10	7 peor	4	2	2	2	2	2 (3,8%)
F XXX/XXX	3 peor				igual			3 (5,7%)

(= esteroides y otras medidas)

CUADRO IV
52 PACIENTES TRATADOS CON SALBUTAMOL
EFECTOS COLATERALES

Temblores (manos) 7,7%	4 pacientes 1 (además, intranquilidad)
Aumento T.A. y F.C.	2 efectos C.V.: 3
Aumento F.C.; T.A. Normal	1
Cefaleas	2
Alteraciones sueño	2
Vómitos y náuseas	1
Intranquilidad.	1

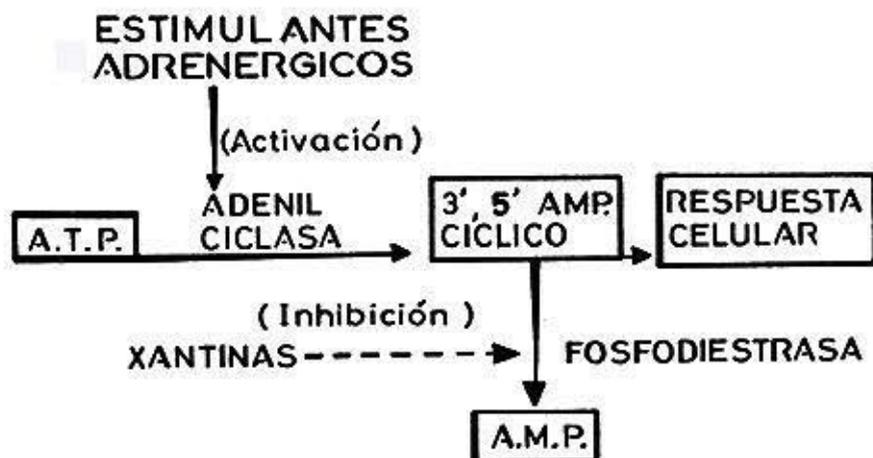
ellos además reportó intranquilidad; 3 con alteraciones cardiovasculares y con ECG que arrojaba taquicardia sinusal; 2 se quejaron de cefaleas; 2 con dificultades del sueño (según la madre); 1 con vómitos y náuseas y 1 con intranquilidad.

DISCUSION

El salbutamol es una droga que actúa como un estimulante betadrenérgico, cuya acción^{2,6} es activar la adenilciclase, enzima que cataliza la formación de 3',5' monofosfato de adenosina cíclico, a partir del trifosfato de adenosina (Cuadro V). La isoprenalina es el arquetipo del estimulante betadrenérgico, de acción broncodilata-

dora poderosa aunque rápida. Pero su rápida absorción por boca y árbol respiratorio (aerosol) puede tener serias consecuencias cuando se administran dosis excesivas en individuos hipóxicos, pues por sus efectos cronotrópicos e inotrópicos, aumenta el requerimiento de oxígeno por el músculo cardíaco, a la vez que puede disminuir el aporte de oxígeno a éste, al disminuir la tensión arterial media por vasodilatación periférica. En el asmático, con su obstrucción reversible de las vías aéreas e intercambio gaseoso alterado con la consecuente reducción en el porcentaje de saturación arterial de oxígeno, un aumento de la demanda metabólica del corazón es indeseable y puede hasta ser fatal.^{2,3,5,19}

CUADRO V MODO DE ACCION DE LOS ESTIMULANTES ADRENERGICOS



A.T.P.: Trifosfato de Adenosina

3', 5' AMP CÍCLICO: Monofosfato-3,5 -
Cíclico de Adenosina

AMP: Monofosfato de Adenosina

Por eso, desde hace algunos años, los investigadores se dieron a la tarea de obtener nuevos productos que obviarán estas dificultades, lo que condujo a *Lands y cols.* a la obtención de la isotarina (Cuadro VI). Estos autores no sólo obtuvieron un estimulante betadrenérgico más activo en el músculo bronquial que en el músculo cardíaco, sino que basándose en la respuesta de diversos tejidos a las numerosas catecolaminas no naturales propusieron que hay dos tipos de betadrenorreceptores: $\beta 1$ y $\beta 2$. Los músculos cardíaco y liso intestinal contienen $\beta 1$ receptores mientras que otros músculos β enervados incluyendo los del bronquio, útero, arterias y los músculos esqueléticos contienen $\beta 2$ receptores.²⁻⁴

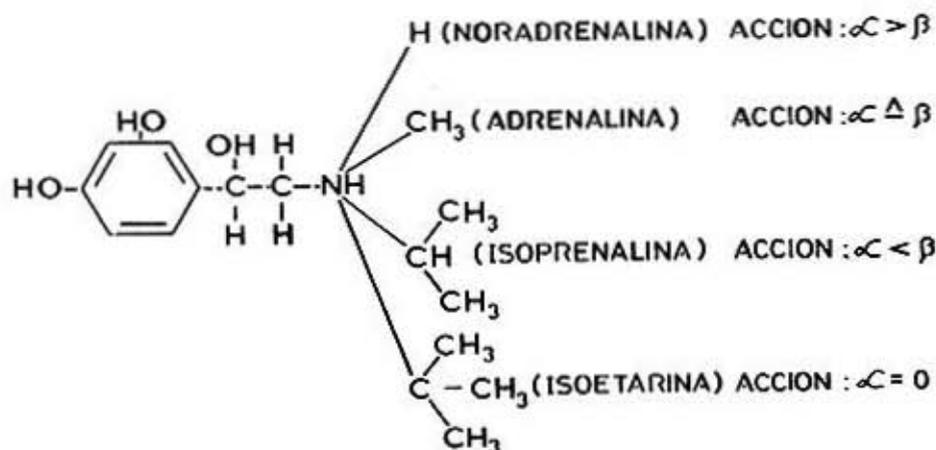
Basándose en esto, un grupo de investigadores de un laboratorio inglés obtuvieron el salbutamol (R/Ventolín) que tiene una acción selectiva sobre los músculos lisos bronquiales, de relativamente larga duración, con poco efecto sobre el músculo

cardíaco, por lo que se comporta como un estimulante $\beta 2$ adrenérgico y que ha sido usado por vía endovenosa, bucal o en aerosol. En los estudios realizados con animales de distintas especies, empleándolo en aerosol o por vía bucal, se ha encontrado que es un broncodilatador más potente que la isoprenalina en aerosol e igualmente activo por vía endovenosa, sin efectos obvios sobre el aparato cardiovascular.

Estudios en humanos por vía bucal en dosis de 2 a 4 mg producen marcada broncodilatación por más de 5 horas, comenzando a actuar a los 15 minutos con máximo efecto a las 2-3 horas.^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}

En nuestros 52 pacientes se observó clínicamente, desaparición de los síntomas de obstrucción bronquial en el 57,6% a las 24 horas, en el 67,3% a las 48 horas, en el 77% de ellos a las 72 horas, en el 82,7% a las 96 horas, para un total de 81,6% (44-52) de desaparición de los sín-

CUADRO VI
EFECTOS DE LA SUSTITUCIÓN DE UN H EN LA
CADENA LATERAL FENILETILAMINA EN CATECOLA.
MINAS (2)



tomas a las 120 horas. Estos hallazgos concuerdan con los trabajos de Schuman y Herxheimer¹⁷ que encontraron broncodilatación en el 85% de sus pacientes tratados por vía bucal y son superiores que los resultados obtenidos por Nakayama,²² de casi un 69% con desaparición de las sibilancias en 77 niños, aunque debemos destacar que en nuestro trabajo todos los niños estaban ingresados, por lo tanto alejados del medio familiar donde pudieran actuar alérgenos inhalantes y además se le dio atención preferente a la hidratación, llegando incluso a la vía EV, como parte acompañante del tratamiento con salbutamol.

Nos llamó a la atención que en la mayor parte de nuestros pacientes que evolucionaron satisfactoriamente, se comenzó a observar mejoría a la hora de iniciado el tratamiento y que repitiendo la dosis cada 6 horas, se mantuvo la evolución satisfactoria en concordancia con lo obtenido por otros autores.

Hubo 3 pacientes en que se consideró había fracasado el medicamento y otros 2 en que la mejoría fue poca, lo que hace un 9,5% de nuestros pacientes con ninguna o poca mejoría, aunque hay autores¹⁷ que no han obtenido un marcado

efecto hasta en la sexta parte de sus pacientes, al administrarlo por vía bucal.

Con respecto a los efectos colaterales, dos fueron los que nos llamaron a la atención: los temblores y los efectos cardiovasculares.

Los temblores se encontraron en 4 de nuestros 52 pacientes para un 7,7%.

Estos temblores estuvieron limitados a las manos, eran de poca intensidad y no necesitaron suspender el tratamiento. Con respecto a los efectos cardiovasculares se observó en 3 pacientes aumento de la FC (acompañado en 2 de ellos, de aumento de la TA) para un 5,7%.

Pero hay que llamar a la atención que en uno de ellos se produjo este efecto (taquicardia y aumento de la TA). Al darse una segunda dosis a las dos horas de la primera, por lo que parece estar en relación con la dosis empleada, como establece Koch.¹⁹ Los otros efectos colaterales reportados en nuestro Cuadro IV (cefaleas, alteraciones del sueño, intranquilidad, náuseas y vómitos) se encontraron en un número muy pequeño de pacientes, pero no exiguo de nuestra casuística y lo subjetivo de sus caracteres, hacen que no podamos determinar si se deben o no al medicamento.

SUMMARY

Rojó Concepción, M. et al. *Results obtained with the use of salbutamol in 52 children with asthma crisis. Preliminary report.* Rev. Cub. Ped. 46: 4, 1974.

A preliminary report on the oral employment of salbutamol in 52 children with asthma crisis is carried out. There was a disappearance of the clinical signs of bronchial obstruction in 44 of them (84,6%) and none or little improvement in 5 (9,5%). Tremors were observed in 4 patients (7,7%) and cardiovascular manifestations in 3 (5,7%). It is concluded that this bronchodilator, a stimulating beta-2 adrenergic agent, seems to be useful for the treatment of the acute crisis of bronchial asthma, above all in patients presenting collateral signs with the use of bronchodilators.

RESUME

Rojó Concepción, M. et al. *Résultats obtenus par l'utilisation de salbutamol chez 52 enfants avec crises asthmatiques. Rapport préliminaire.* Rev. Cub. Ped. 46: 4, 1974.

On fait un rapport préliminaire sur l'emploi de salbutamol par voie orale chez 52 enfants avec crises asthmatiques. Les signes cliniques d'obstruction bronchiale ont disparu chez 44 enfants (84,6%) et on n'a trouvé aucune amélioration chez 5 d'eux (9,5%). On a trouvé des tremblements chez 4 malades (7,7%) et des manifestations cardiovasculaires dans 3 cas (5,7%). Le bronchodilatateur stimulant β_2 adrénergique semble être utile dans ces cas, surtout chez ceux qui montrent des symptômes collatéraux avec l'utilisation d'autres bronchodilatateurs.

РЕЗЮМЕ

Рохо М., и др. Результаты применения салбутамола у 52 детей, страдающих астматическими кризами. Предварительное сообщение. Rev Cub Ped 46: 4, 1974.

Представляется предварительное сообщение о применении салбутамола через рот у 52 детей, болеющих астматическими кризами. Исчезли клинические признаки бронхиальной обструкции у 44 из них (84,6%) и не отмечилось никакого или очень небольшого выздоровления у 5 (9,5%). Дрожание отмечалось у 4 больных (7,7%) и сердечнососудистые явления — у 3 (5,7%). Заключается, что этот бронходилататор — стимулятор β_2 адренергический, является видимо целесообразным для лечения острых кризов бронхиальной астмы, особенно у больных, страдающих побочными симптомами по поводу применения других бронходилататоров.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Preisig, R.* (Profesor de farmacología clínica de la Universidad de Berna). Meeting on disodium cromoglycate, Suiza: 1969. *Respiration* 27: Suppl. 291, 1970.
- 2.—*Jack, D.* An introduction to salbutamol and other beta-adrenoreceptor stimulants. Proceedings of an International Symposium, Londres, Octubre 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl., 8, 1971.
- 3.—*Naylor, W. G.* Some observations on the pharmacological effects of salbutamol, with particular reference to the cardiovascular systems. Proceedings of an International Symposium, Londres, Octubre 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 16, 1971.
- 4.—*Brittain, R. T.* A comparison of the pharmacology of salbutamol with that of isoprenalina, orciprenalina and trimetoquinol. Proceedings of an International Symposium, Londres, Octubre 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 11, 1971.
- 5.—*Poynter, D. N. W. Spurling.* Some cardiac effects of beta-adrenergic stimulants in animals. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 21, 1971.
- 6.—*Assem, E. K. S.* Inhibition of allergic reactions by beta-adrenergic stimulants. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 31, 1971.
- 7.—*Simpson, W. T.* Initial studies on the human pharmacology of salbutamol. Proceedings of an International Symposium 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 35, 1971.
- 8.—*Paterson, J. W.* Human pharmacology: comparison of intravenous isoprenaline and salbutamol in asthmatic patients. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 38, 1971.
- 9.—*Gayard, P. et al.* Comparative study of new beta-adrenergic stimulant in asthma: salbutamol. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 46, 1971.
- 10.—*Chatterjee, S. S., A. E. Perry.* Salbutamol: Clinical application as pressure-packed aerosol. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 53, 1971.
- 11.—*Tala, E. et al.* Double-blind comparison of isoprenalina, orciprenalina and salbutamol aerosol in patients with asthma. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 61, 1971.
- 12.—*Kawakami, Y.* A multi-clinic double-blind trial of salbutamol in bronchial asthma. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 71, 1971.
- 13.—*Palmer, K. N. V.* Effect of bronchodilator drugs on arterial blood gas tensions in bronchial asthma. Proceedings of an International Symposium. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 75, 1971.
- 14.—*Conolly, M. E. et al.* A comparison of the cardiorespiratory effects of isoprenaline and salbutamol in patients with bronchial asthma. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 77, 1971.
- 15.—*Freisleben, R. L.* The treatment of asthma with salbutamol aerosol. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 82, 1971.
- 16.—*Prime, F. J.* Practical experience with salbutamol by mouth. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 88, 1971.
- 17.—*Schumann, A., H. Herxheimer.* The bronchodilator action of salbutamol in asthmatics. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 92, 1971.
- 18.—*Cueva, J. et al.* Effect of salbutamol on lung volumes in bronchial asthma. Proceedings of an International Symposium, 1970. *Postgrad Med J* 47: Suppl. 100, 1971.
- 19.—*Koch, G.* Effects of a selective 2-receptor stimulant on lung function, intrapulmonary gas exchange and circulation at rest and during work in patients with bronchial asthma. Proceedings of an International

Symposium, 1970. Postgrad Med J 47: Suppl. 105, 1971.

- 20.—*Sadoul, P., M. Sontissi.* A comparison of the action of salbutamol and of isoprenaline on airway resistance in 30 patients with obstructive airways disease. Proceedings of an International Symposium, 1970. Postgrad Med J 47: Suppl. 111, 1971.
- 21.—*O'Donnell, T. V. et al.* A comparison of orciprenaline and salbutamol administered orally in 12 adult asthmatic patients. Proceedings of an International Symposium, 1970. Postgrad Med J 47: Suppl. 115, 1971.
- 22.—*Nakayama, Y.* Clinical trial of salbutamol on bronchial asthma in children. Proceedings of an International Symposium, 1970. Postgrad Med J 47: Suppl. 118, 1971.

Recibido el trabajo: Febrero 20, 1974.