

# ¿Cuál es la dosis efectiva y segura de $\beta_2$ -agonistas para utilizar en nebulizaciones o en inhalador presurizado?

DRES. JEFFERSON P PIVA <sup>1</sup>, PEDRO CELINY R GARCIA <sup>2</sup>, PATRICIA M LAGO <sup>3</sup>

1. Profesor Adjunto de los Departamentos de Pediatría de la Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) y de la Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil.

Jefe asociado de la UTI Pediátrica del Hospital São Lucas de la PUCRS

2. Profesor Adjunto del Depto. de Pediatría de la Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre – Brasil.

Jefe asociado de la UTI Pediátrica del Hospital São Lucas de la PUCRS

3. Master del Curso de Posgrado en Pediatría de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS – Brasil. Médica Intensivista de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

En la actualidad, los  $\beta_2$  agonistas y los corticosteroides constituyen la base para el tratamiento de la crisis de asma aguda en los servicios de emergencia <sup>(1-5)</sup>. La inhalación es considerada la mejor opción para administrar  $\beta_2$  agonistas y su efectividad terapéutica guarda relación con la deposición pulmonar de estas partículas (aerosoles). Entre los factores que influyen para una mayor deposición pulmonar se encuentran el tipo de flujo, el volumen corriente, la cooperación del paciente y el diámetro medio de las partículas, que debe ser entre 1 y 5  $\mu$  <sup>(1,6,7)</sup>.

Desde el punto de vista práctico, los  $\beta_2$  agonistas administrados por inhalación (terbutalina, salbutamol o fenoterol), presentan broncodilatación y efecto clínico equivalentes <sup>(8)</sup>. Por otro lado, sus dosis todavía no están definidas y se observa, en los últimos años, un incremento en la cantidad administrada, reducción en los intervalos y una amplia variación en la forma de administración (nebulizaciones intermitentes y frecuentes hasta, inclusive, nebulización continua).

Varios investigadores han propuesto que los nebulizadores sean cambiados por inhaladores dosimetrados (MDI) para tratar pacientes con crisis de asma aguda en las salas de urgencias, que tendrían como ventajas la reducción en el tiempo de inhalación, reducción de los costos, sin necesidad de fuente energética o presurizada y además, poder ofrecer una mayor deposición pulmonar de  $\beta_2$  agonistas <sup>(9)</sup>. La utilización de un reservorio acoplado al MDI aumentaría significativamente la deposición pulmonar de la medicación y una reducción de hasta 10 veces la deposición de partículas en la orofaringe <sup>(10,11)</sup>.

Estos y otros detalles fueron muy bien presentados en el artículo de Benito Fernández, publicado en este número de los Archivos de Pediatría de Uruguay. Nos gustaría enfatizar que si todavía existen dudas y controversias con respecto a las dosis de  $\beta_2$  agonistas utilizadas en la nebulización, éstas son mucho mayores cuando se trata de utilizar el MDI. Varios estudios en poblaciones de adultos y niños han intentado determinar la relación entre la dosis utilizada en el MDI con aquella utilizada en la nebulización. En adultos, esta relación oscila entre 1:1 a 1:12, mientras que en una población pediátrica esta equivalencia ha oscilado entre 1:1 a 1:7. Entretanto, hay que enfatizar que muchos de estos estudios presentan problemas metodológicos graves (muestras pequeñas, ausencia de randomización o un tiempo de observación muy corto). La casi totalidad concluye que la terapia con MDI es clínicamente equivalente a la nebulización y, en algunos casos, puede ser superior. Se observa en estos estudios una gran variabilidad de dosis utilizadas en los dos sistemas de inhalación. Por eso, se impone en este momento que se definan las dosis de  $\beta_2$  agonistas a ser utilizadas en cada uno de estos sistemas de inhalación.

Schuh y colaboradores <sup>(12)</sup>, en un estudio randomizado, doble-ciego, realizado en un Servicio de Emergencia que incluyó 90 niños (5-17 años) con crisis aguda de asma ( $VEF_1$  entre 50-79% del predicho), que fueron reunidos en tres grupos de 30 niños cada uno: a) MDI 6-10 sprays; b) MDI 2-3 sprays; c) nebulización con salbutamol (0,15 mg/kg).

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la mejora del  $VEF_1$ , puntaje clínico, frecuencia respiratoria o saturación arterial de oxígeno. Concluyeron que el tratamiento inhalatorio con MDI con dosis bajas era tan efectivo como con dosis mayores o con nebulizaciones. Por otro lado Kerem y colaboradores <sup>(13)</sup>, en un estudio semejante realizado en un Servicio de Emergencia pediátrica, observaron que la relación entre la dosis de salbutamol en MDI y en la nebulización fue alrededor de 1:5.

Ploin y colaboradores <sup>(14)</sup>, en un elegante estudio doble ciego, "cross over" y randomizado que comparó dosis frecuentes de nebulización con salbutamol (150 g/kg cada 20 minutos) con sprays de MDI de salbutamol (50 g/kg o un spray para cada 2

kg, hasta un máximo de 20 sprays cada 20 minutos); observaron que la evolución clínica fue comparable, que la aceptación y la cooperación era mucho mayor con el MDI y que los efectos indeseables fueron raros e iguales en los dos grupos.

El mensaje que estos y otros estudios es: a) todavía está por ser definida la dosis máxima y efectiva de  $\beta_2$ -agonistas a ser administrada por inhalación (tanto para la nebulización como para el MDI); b) al cambiar el sistema de nebulización por MDI es imperativo que se haga utilizando dosis equivalentes; c) la equivalencia, aunque no esté totalmente definida, parece situarse entre 1:2 y 1:5 (relación entre la dosis de MDI para la dosis de nebulización). Si asumimos una proporción intermedia de 1:3 y una dosis de salbutamol en la

nebulización de 150 g/kg, resultará que los pacientes deberán recibir un spray de MDI cada 2 kg hasta un máximo de 20 sprays; d) mientras no surjan nuevas opciones terapéuticas, el tratamiento de la crisis de asma aguda en salas de emergencias se basa en la administración temprana de corticoides sistémicos y dosis altas y frecuentes de  $\beta_2$  agonistas. En este aspecto, algunos investigadores ya están proponiendo y demostrando que, inclusive, una administración intravenosa de  $\beta_2$  agonistas ofrecería grandes beneficios clínicos a estos pacientes <sup>(7,15-17)</sup>.

## Bibliografía

---

1. **Werner HA.** Status asthmaticus in children: A Review. *Chest* 2001; 119: 1913-29.
2. **Bohn D, Kissoon N.** Acute asthma. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2: 151-63.
3. **Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, Camargo CA.** Evidence-based treatments for acute asthma. *Respir Care* 2001; 46: 1380-90.
4. **Fritscher CC, Solé D, Rosário N.** III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol* 2002; 28(Supl 1): S4-S28.
5. **Smith SR, Strunk RC.** Acute asthma in the pediatric emergency department. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 1145-65.
6. **Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD.** Lung deposition of aerosol - a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000; 82: 495-8.
7. **Piva JP, Garcia PCR.** More, more, and even more  $\beta_2$ -adrenergic agents for treating acute asthma in children: Is the "adrenergic approach" the only way? *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 202-3.
8. **Wong CS, Pavord ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AE.** Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990; 336: 1396-9.
9. **Newhouse MT, Dolovich MB.** Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 1986; 315: 870-4.
10. **Parkin P, Saunders NR, Diamond A, Winders PM, Mac Arthur C.** Randomized trial spacer vs. nebulizer for acute asthma. *Arch Dis Child* 1995; 72: 239-40.
11. **Calacone A, Afilalo M, Wolkone N, Kreisman H.** A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993; 104: 835-41.
12. **Schuh S, Johnson DW, Stephens D, Callahan S, Winders P, Canny GJ.** Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebulizer in children with mild acute asthma. *J Pediatr* 1999; 135: 22-7.
13. **Kerem E, Levison H, Schuh S, O'Brodivich H, Reisman J, Bentur L, et al.** Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. *J Pediatr* 1993; 123: 313-7.
14. **Ploin D, Chapuis FR, Stamm D, Robert J, Davis L, Chatelain PG.** High-dose albuterol by metered dose inhaler plus spacer device versus nebulization in preschool children with recurrent wheezing: a double-blind randomized equivalence trial. *Pediatrics* 2000; 106: 311-7.
15. **Browne G, Lam L.** Single dose intravenous salbutamol bolus for managing children with severe acute asthma in the emergency department: re-analysis of data. *Ped Crit Care Med* 2002; 3: 117-23.
16. **Browne G, Penna A, Phung X et al.** Randomized trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997; 349: 301-5.
17. **Santana J, Barreto S, Piva J.** Controlled study on intravenous magnesium sulfate or salbutamol in early treatment of severe acute asthma attack in children. *JPED* [serial online] 2001 July-Aug. Available from: <http://www.jpmed.com.br/conteudo/01-77-04-279/ing.asp>