

# Controversias sobre el uso de los agonistas beta en el tratamiento del asma aguda

G.J. Rodrigo<sup>a</sup> y C. Rodrigo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Emergencia. Hospital Central de las FF.AA. Montevideo. Uruguay. <sup>b</sup>Unidad de Cuidado Intensivo. Asociación Española I.<sup>a</sup> de Socorros Mutuos. Montevideo. Uruguay.

## Introducción

Los fármacos agonistas- $\beta_2$  de acción intermedia, solos o juntamente con otros fármacos, son el tratamiento de elección de la crisis asmática<sup>1,2</sup>. Estos fármacos constituyen la forma principal de disminuir la obstrucción de la vía aérea con la rapidez necesaria para evitar una rápida progresión del paciente hacia la muerte por asfixia, o en parte, junto con otros, para evitar la fatiga muscular que se produce como consecuencia del mantenimiento de la obstrucción durante un período prolongado.

La historia moderna de los agonistas- $\beta_2$  respecto al asma aguda es relativamente breve<sup>3</sup>. A finales del siglo XIX y principios del XX diversas observaciones condujeron a la teoría de que el asma estaba causada, por lo menos en parte, por una vasodilatación a nivel de la vía aérea. Así, la cocaína, debido a sus propiedades vasoconstrictoras, fue el primer fármaco utilizado para tratar trastornos como el asma, la rinitis e incluso la conjuntivitis. En el año 1903 se describió el primer uso de la adrenalina (o epinefrina). A finales de los años treinta se descubrió que un análogo de la adrenalina, la isoprenalina o isoproterenol, presentaba un potente efecto broncodilatador, así como de estimulación cardíaca; la ausencia de las propiedades vaso y broncodilatadoras de la adrenalina, así como de estimulación cardíaca, condujo al abandono de la teoría de la vasodilatación de la vía aérea. A partir de los años cuarenta son introducidos los agonistas- $\beta_2$  inhalados, con la aparición del primer inhalador de dosis medida (IDM) en 1956. En los años sesenta aparece el metaproterenol, disponible para administración por vía tanto oral como inhalatoria. Finalmente, en los años setenta fue introducido el primer agonista beta con selectividad  $\beta_2$ . Así, en los últimos 25 años el albuterol o, como se conoce internacionalmente, salbutamol, ha dominado el mercado, y se constituye en el agonista- $\beta_2$  más utilizado en los servicios de urgencias de todo el mundo para el tratamiento del asma aguda.

En esta revisión consideraremos las siguientes controversias acerca de la utilización de los agonistas beta en el tratamiento de la crisis asmática: *a)* ¿cuál es la vía de administración más adecuada?; *b)* ¿cuál es la dosis óptima?, y *c)* ¿cuáles son los efectos secundarios más relevantes?

## ¿Cuál es la vía de administración más adecuada?

### *Agonistas beta intravenosos frente a inhalados*

Durante las últimas décadas las vías inhalatoria e intravenosa han sido las formas de administración más frecuentes de los agonistas beta en pacientes con asma aguda. Se ha sugerido que el uso de la vía intravenosa podría reportar beneficios superiores especialmente en aquellos pacientes con obstrucción muy severa de la vía aérea. Aunque el Consenso Americano de Asma<sup>1</sup> no recomienda el uso de esta vía, otros todavía lo hacen<sup>4</sup>. En los EE.UU. se estima que un 7% de los pacientes con asma aguda grave reciben agonistas beta por vía sistémica<sup>5</sup>. Sin embargo, ¿hay alguna evidencia que apoye esta forma de proceder? Así, en una reciente revisión sistemática que evaluó 15 estudios aleatorizados que compararon agonistas beta administrados por vía intravenosa con placebo y/o tratamiento estándar<sup>6</sup>, los autores concluyeron que no existe evidencia que apoye el uso de los agonistas beta por vía intravenosa en pacientes con asma aguda grave y que estos fármacos deberían administrarse mediante inhalación. Incluso en algunos estudios la utilización de la vía intravenosa se acompañó de un deterioro de la condición del paciente. Sin embargo, esta revisión no responde a la pregunta de qué sucede cuando agregamos agonistas beta por vía intravenosa a un régimen de agonistas beta inhalados, aspecto escasamente evaluado en la bibliografía<sup>7</sup>.

### *Nebulización continua frente a intermitente*

De acuerdo con lo anterior, la inhaloterapia, es decir la administración de fármacos directamente en el árbol traquebronquial y alveolar, es la forma preferida de administración. En comparación con la vía sistémica, la inhalada se asocia con un comienzo de acción más rápido,

Correspondencia: Dr. G.J. Rodrigo.  
Departamento de Emergencia. Hospital Central de las FF.AA.  
Avda. 8 de Octubre, 3020. 11600 Montevideo. Uruguay.  
Correo electrónico: gurodrig@adinet.com.uy

menor cantidad de fármaco administrado y menos efectos secundarios. Algunos expertos sugieren que la nebulización continua es superior a la intermitente debido a que la administración constante permitiría una mayor penetración del fármaco, y así una mayor broncodilatación. Si bien la nebulización continua ha sido considerada superior a la intermitente en el tratamiento de niños<sup>8,9</sup>, en adultos los datos son contradictorios<sup>10-15</sup>.

En los EE.UU., alrededor del 5% de los pacientes que consultan en un servicio de urgencias por asma aguda recibe agonistas beta por nebulización continua<sup>16</sup>. Así, esta modalidad de tratamiento es poco utilizada, y en contra de lo esperado, se utilizan dosis que no varían con la edad de los pacientes. Recientemente, Rodrigo y Rodrigo completaron una revisión sistemática sobre este tema (Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest* [en prensa]). Sobre la base de 6 estudios relevantes, utilizando la función pulmonar como variable, no hubo beneficio de la nebulización continua sobre la intermitente en un período de 1 a 3 h de tratamiento. Cuando las hospitalizaciones fueron consideradas como variable, tampoco pareció existir beneficio de la nebulización continua sobre la intermitente. En suma, de acuerdo con la información disponible, ambos métodos parecen equivalentes.

#### *Nebulizadores frente a inhaladores de dosis medida (IDM) con cámaras de inhalación*

Esta controversia refiere al uso de nebulizadores de *jet* de pequeño volumen (NJPV) frente a IDM con cámara de inhalación. A pesar de una aceptación creciente de los tratamientos basados en la evidencia, globalmente, en los servicios de urgencias de los EE.UU., el 96% de los pacientes recibe tratamiento mediante NJPV. También aquí la frecuencia de su uso no varía con la edad<sup>16</sup>. Estos datos concuerdan con los de otros países<sup>17</sup>. Así, en la actualidad, persiste la noción de que los NJPV deben utilizarse en aquellos pacientes con obstrucción más grave, mientras que los IDM deberían reservarse para las crisis leves-moderadas o para tratamiento de mantenimiento<sup>18</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico sólo es efectiva la medicación que alcanza el tracto respiratorio inferior donde se encuentran los receptores  $\beta_2$ <sup>19,20</sup>. Esto es función del impacto inercial y de la sedimentación como resultado de la gravedad, del tamaño de la partícula del aerosol<sup>21,22</sup>, así como de variables respiratorias como flujo inspiratorio, frecuencia, volumen corriente y calibre de la vía aérea<sup>23,24</sup>. Los generadores de aerosoles utilizados con propósitos terapéuticos son usualmente heterodispersos, esto es, generan partículas de diferentes tamaños (0,5-35  $\mu\text{m}$ ). El comportamiento de estos aerosoles es adecuadamente descrito por medio del MMAD (mediana del diámetro de la masa aerodinámica)<sup>25,26</sup>: el 50% de la masa del aerosol se encuentra conformada por partículas más pequeñas, y el otro 50% por partículas de mayor tamaño que el MMAD. Sólo las partículas con un MMAD entre 1 y 5  $\mu\text{m}$  son depositadas eficientemente en el tracto respiratorio inferior (partículas

“respirables”)<sup>27</sup>. Las partículas de mayor diámetro impactan en la vía aérea superior debido a la inercia (cuanto mayor es la partícula mayor son la velocidad y el impacto), mientras que las más pequeñas son exaladas (< 0,1  $\mu\text{m}$ ). Las partículas entre 1 y 5  $\mu\text{m}$  son relativamente estables en el aire, y así su depósito en los pulmones se incrementa por la acción de la gravedad. De esta forma, detener la respiración al fin de la inspiración permite incrementar dicho depósito. Por tanto, la probabilidad de que las partículas penetren en el árbol traqueobronquial se correlaciona con el MMAD: cuanto menor el MMAD, mayor penetración y depósito en las ramas más finas del árbol bronquial<sup>28</sup>.

Aun en condiciones óptimas, sólo entre el 10 al 20% de una dosis de un IDM y el 10% de lo generado por un NJPV alcanzan la vía aérea inferior<sup>29-32</sup>. El estrechamiento de las vías aéreas altera la distribución y reduce la penetración del aerosol. Así, no es sorprendente que se requieran grandes dosis de aerosol durante los episodios de asma aguda grave, con el fin de obtener el máximo efecto, dado que el alto flujo inspiratorio, las altas frecuencias, los volúmenes corrientes bajos y la obstrucción patológica de la vía aérea se combinan para reducir la dosis efectiva del aerosol inhalado.

Los NJPV deben utilizarse correctamente para obtener un rendimiento óptimo. Así, por un lado, existe una amplia variabilidad entre los diferentes dispositivos comercialmente disponibles<sup>33,34</sup>. La forma de operar el NJPV puede afectar de forma considerable a la utilización del mismo. En este sentido, el factor más importante es el flujo de aire comprimido u oxígeno utilizados para generar el aerosol. El tamaño del aerosol es inversamente proporcional al flujo, y se requiere un flujo entre 6-8 l/min en la mayoría de los NJPV. Esto asegura que el tiempo de tratamiento será suficientemente corto y que la mayor parte de la masa del aerosol se encontrará constituida por partículas con no más de 5  $\mu\text{m}$  de MMAD<sup>26</sup>. Por otra parte, el *output* del NJPV depende del volumen de llenado y del flujo de gas. Así, algunos estudios han referido un mayor *output* cuando el volumen de llenado aumenta<sup>35,36</sup>. Debido a la existencia de un volumen residual “muerto” que persiste al finalizar la nebulización, estimado en 0,5-3 ml, se recomiendan una combinación de 4-5 ml de volumen de llenado y un flujo de 6-8 l/min para asegurar un *output* y un tamaño de partícula adecuados, así como un tiempo de tratamiento breve. Por supuesto que la utilización de máscaras o piezas bucales incrementa las pérdidas de fármaco a nivel de la cara y la bucofaringe. Debe considerarse que el pasaje del aerosol por la nariz filtra parte de las gotas emitidas por el nebulizador. Everard et al<sup>37</sup> han reportado una reducción de cerca del 50% en el aerosol que alcanza los pulmones mediante inhalación nasal. Así, cuando se adiciona una máscara al nebulizador, es importante instruir al paciente para que inhale por la boca. Por último, el uso de NJPV se asocia a mayor depósito orofaríngeo, así como a requerimientos de limpieza y esterilización con posibilidad de infecciones<sup>38</sup>.

Los IDM son compactos y portátiles. Su eficacia depende de la coordinación disparo-inspiración, presentando un depósito orofaríngeo de alrededor del 80% de

la dosis. Este problema ha sido solucionado mediante la introducción de las cámaras de inhalación que se interponen entre el IDM y el paciente. Dado que el tamaño de la partícula y la velocidad disminuyen con la distancia, la interposición de una cámara de inhalación entre la boca del paciente y el IDM conduce a partículas respirables más pequeñas y con menor velocidad. Por tanto, la utilización de las cámaras de inhalación produce los siguientes beneficios: *a)* la deposición orofaríngea se reduce drásticamente (10-15 veces), disminuyendo a su vez los efectos secundarios; *b)* aumenta la cantidad de fármaco administrado que alcanza los pulmones, aunque en menor proporción que la reducción del depósito orofaríngeo, dado que muchas partículas se depositan en las paredes de la cámara de inhalación, y *c)* se reducen la cantidad de fármaco administrado y el tiempo de tratamiento, con disminución de los costes<sup>39,40</sup>. El uso de múltiples disparos dentro de la cámara en comparación con disparos únicos previamente a la inspiración fue ampliamente recomendado en el pasado; sin embargo, estudios más recientes<sup>41,42</sup> han demostrado que esta técnica conduce a una reducción en la proporción de partículas respirables dentro de la cámara. Por último, en las cámaras de plástico, debido a su superficie no conductora, se acumula carga electrostática, lo que produce un fuerte depósito del fármaco dentro de la misma<sup>41,42</sup>. Dicha carga puede ser eliminada mediante cámaras de inhalación de metal, o en el caso de las de plástico, mediante el lavado con jabón desionizante, o mediante la administración de dosis repetidas del fármaco dentro de la cámara previamente a su uso.

Respecto a la administración de aerosoles broncodilatadores en pacientes con asma aguda grave tratados en un servicio de urgencias, existen dos revisiones sistemáticas con metaanálisis que confirman que los IDM con cámaras de inhalación son por lo menos equivalentes en términos terapéuticos a los NJPV. Estos datos coinciden con los de estudios con isótopos que evidencian porcentajes equivalentes de depósito pulmonar total con ambos métodos<sup>43</sup>. Así, Turner et al<sup>44</sup> concluyeron que ambos métodos son equivalentes en el tratamiento del asma aguda del adulto, aunque estos autores no llevaron a cabo un análisis de los efectos secundarios o un análisis de costes. Por otro lado, Cates y Rowe<sup>45</sup> sobre la base del análisis de 16 trabajos aleatorizados en adultos y niños con crisis asmática concluyeron que los IDM con cámaras de inhalación producen resultados (hospitalizaciones, duración del tratamiento y función pulmonar) por lo menos equivalentes a los NJPV. También encontraron que los IDM pueden tener algunas ventajas sobre los NJPV en niños (menor frecuencia cardíaca). En forma coincidente, en dos trabajos sucesivos, Rodrigo y Rodrigo<sup>46,47</sup> hallaron que en asmáticos agudos adultos tratados con salbutamol, la administración del fármaco mediante NJPV produjo un aumento de los efectos secundarios tales como la frecuencia cardíaca, temblor y ansiedad, relacionado con una concentración plasmática del fármaco significativamente mayor. En suma, existe una considerable evidencia a favor de la utilización de los IDM con cámaras de inhalación en la administración de agonistas- $\beta_2$  tanto en niños como en adultos con asma aguda grave<sup>48</sup>.

### ¿Cuál es la dosis óptima?

El consenso americano sobre la administración clínica de aerosoles<sup>49</sup> establece tres principios con relación a la dosis administrada, en particular de agonistas beta: *a)* las dosis y los intervalos de administración deberán ser individualizados de acuerdo con la gravedad de la obstrucción de la vía aérea, la respuesta al fármaco, y el sistema de administración utilizado; *b)* deben llevarse a cabo, especialmente en los pacientes con obstrucción más grave, medidas objetivas de la respuesta al tratamiento (PEF o FEV<sub>1</sub>); de hecho, la respuesta temprana al tratamiento es el mejor predictor de la evolución del paciente<sup>50-53</sup>, y *c)* deberán utilizarse dosis altas, frecuentes y acumuladas.

La dosis óptima de agonistas beta no ha sido definida con claridad<sup>54</sup>. El objetivo del tratamiento debería consistir en la inducción de una máxima estimulación de los receptores  $\beta_2$  con mínimos efectos secundarios<sup>55-59</sup>. La utilización de dosis altas puede ser importante debido a la variabilidad de los sistemas de administración, los bajos volúmenes corrientes, el aumento de la frecuencia respiratoria y el estrechamiento de la vía aérea. Sin embargo, la aparición de efectos secundarios es el factor limitante.

Se ha llevado a cabo una serie de trabajos con el fin de determinar la dosis óptima de agonistas beta. En uno de esos estudios, Strauss et al<sup>60</sup> trataron a 92 pacientes asmáticos en crisis con 2,5 mg de albuterol nebulizados cada 20 min durante una hora. El 66% de los pacientes demostró una buena respuesta al tratamiento (PEF > 60% del óptimo); de ellos, el 56% requirió no más de 5 mg de albuterol. En otro estudio, Rodrigo y Rodrigo<sup>61</sup> analizaron a 116 asmáticos en crisis tratados con 400  $\mu$ g (cuatro disparos) de salbutamol cada 10 min administrados mediante IDM con cámara de inhalación. El 70% presentó una buena respuesta al tratamiento, y de este total, el 67% no requirió más de 2,4 mg del fármaco (24 disparos en una hora de tratamiento) (fig. 1). El resto de los pacientes permaneció no reactivo a pesar de 3 h de tratamiento.

Por último, un aspecto que hay que considerar sería si la utilización de mayores dosis de agonistas beta generará incrementos adicionales de la respuesta de los pacientes. La información disponible sugiere una respuesta negativa a este interrogante. Así, un incremento del 50% de la dosis (600  $\mu$ g cada 10 min administrados mediante IDM y cámara de inhalación) resultó en una respuesta ligeramente superior pero con mayores efectos secundarios<sup>59</sup>. También, en otro estudio<sup>62</sup>, 10 mg de albuterol nebulizados no produjeron una mejoría adicional de la función pulmonar que 7,5 mg, sugiriendo que en esos pacientes se alcanzó el máximo de la relación dosis-respuesta.

En conjunto, estos trabajos demuestran dos patrones de respuesta diferentes al tratamiento inhalatorio con dosis crecientes de salbutamol. Aproximadamente, unos dos tercios de los pacientes responden a los agonistas beta, y en este grupo, 2,4 a 3,6 mg administrados mediante IDM y cámara de inhalación, o 5,0 a 7,5 mg nebulizados representan dosis óptimas. Estos hallazgos

apoyan las recomendaciones del Consenso Americano de Asma<sup>1</sup>, que estableció que tres dosis de 2,5 a 5,0 mg de salbutamol nebulizados en la primera hora o cuatro a ocho disparos cada 10-20 min administrados mediante IDM y cámara son dosis adecuadas. Por otro lado, en los pacientes que no responden (un tercio) es poco lo que puede esperarse de la prolongación del tratamiento con dosis crecientes de agonistas beta. Estos hallazgos son compatibles con la idea de que los pacientes que requieren hospitalización presentan una inflamación más intensa del árbol bronquial lo que implica un tiempo de recuperación más largo tras iniciado el tratamiento. Sin embargo, existe información reciente que sugiere que en este tipo de pacientes el tratamiento combinado con agonistas beta y anticolinérgicos inhalados<sup>63-65</sup> y aun con corticoides también por vía inhalatoria<sup>66</sup>, puede incrementar la función pulmonar y reducir sustancialmente la frecuencia de hospitalizaciones.

Un aspecto final que se debe considerar se refiere a un nuevo agonista beta denominado levalbuterol, que recientemente ha sido aprobado por la Food and Drug Administration. El agonista- $\beta_2$  más frecuentemente indicado, el albuterol racémico, está constituido por una mezcla 50/50 de dos isómeros en imagen en espejo denominados R y S-albuterol. La forma R (levalbuterol) es responsable de la respuesta broncodilatadora rápida de la forma racémica, mientras que la forma S no sólo no tiene propiedades broncodilatadoras, sino que existen algunos datos de laboratorio que sugieren que podría exagerar la reactividad de la vía aérea<sup>67</sup>. También, el S-albuterol es metabolizado 10 veces más lentamente que el levalbuterol<sup>68</sup>. De esta forma, la administración frecuente del fármaco aumenta la proporción de S-albuterol y expone al paciente a mayores efectos adversos en relación con los beneficios del levalbuterol. Desde el punto de vista del tratamiento de la crisis asmática, el área de interés es el efecto agudo del levalbuterol. ¿Tendrá un efecto más rápido, y/o más intenso que el albuterol? Un estudio reciente<sup>69</sup> sugiere que el levalbuterol tiene un efecto broncodilatador mayor cuando se utiliza una dosis equivalente a la del albuterol racémico, y que el área bajo la curva (FEV<sub>1</sub> frente a tiempo) es mayor. Sin embargo, los pacientes estudiados no eran asmáticos agudos. Por tanto, la relevancia de estos datos permanece incierta requiriéndose estudios en pacientes en crisis.

### ¿Cuáles son los efectos secundarios más relevantes?

Es frecuente que durante el tratamiento con agonistas beta ocurran efectos secundarios. Estos efectos son normalmente dependientes de las dosis y pueden ocurrir con todas las rutas de administración, aunque son más pronunciados cuando se administran por vía oral o intravenosa<sup>70</sup>. Para los agonistas- $\beta_2$  selectivos, los principales efectos secundarios se encuentran mediados por receptores a nivel del músculo liso (taquicardia, taquiarritmias, hipoxemia<sup>71-75</sup>), músculo esquelético (temblor e hipocalcemia debida a la entrada del potasio dentro de las células<sup>76-78</sup>), y células involucradas con el metabolismo glucídico y lipídico (aumento de los ácidos grasos, insulina, glucosa y piruvato).

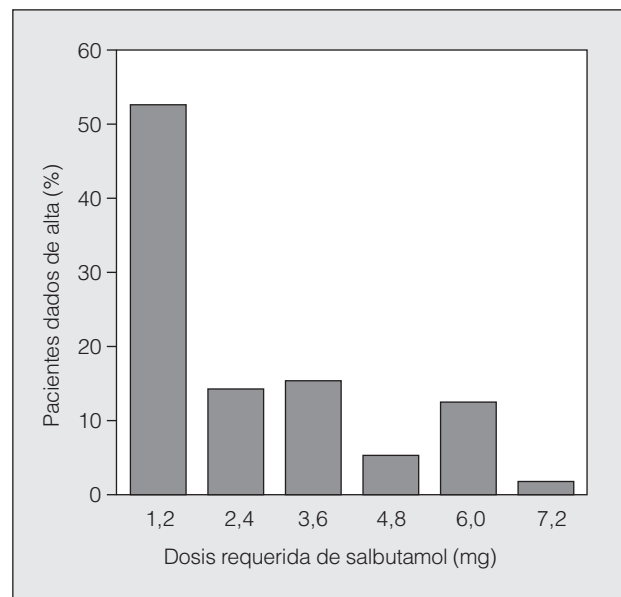


Fig. 1. Porcentaje de pacientes y dosis de salbutamol necesaria para alcanzar el umbral de alta. (Reproducida con permiso de Rodrigo C, Rodrigo G. *Chest* 1998;113:593-8.)

Lin et al<sup>79</sup> trataron a 7 pacientes asmáticos en crisis mediante nebulización continua de 0,4 mg/kg/h de albuterol durante 4 h. Un paciente presentó un episodio de taquicardia supraventricular. Se observaron incrementos de la frecuencia cardíaca en 6 pacientes, y el nivel plasmático del albuterol al fin del tratamiento fue mayor de 25 ng/ml en 6 pacientes (media  $\pm$  desviación estándar [DE] 37,7  $\pm$  15,1 ng/ml). Esto se acompañó de un incremento promedio de la frecuencia cardíaca de 16,3%. El potasio sérico promedio descendió desde 4,07  $\pm$  0,45 mg/dl al inicio hasta 3,30  $\pm$  0,29 mg/dl al final del tratamiento. El incremento del FEV<sub>1</sub> fue del 37%. Estos datos sugieren que la administración de albuterol mediante nebulización continua puede resultar en un incremento marcado de los valores plasmáticos del fármaco con estimulación cardíaca y una mejoría de la función pulmonar.

En otro estudio, Rodrigo y Rodrigo<sup>59</sup> investigaron la seguridad y eficacia de dos dosis acumuladas de albuterol: 400  $\mu$ g (37  $\mu$ g/kg por hora) frente a 600  $\mu$ g (55  $\mu$ g/kg por hora) cada 10 min durante 3 h, administradas mediante IDM y cámara de inhalación. Se registraron incrementos similares en el FEV<sub>1</sub> en ambos grupos a pesar de que la frecuencia cardíaca disminuyó en el grupo tratado con 400  $\mu$ g y aumentó en el de 600  $\mu$ g. Se produjo una reducción moderada en el potasio plasmático sin diferencia entre grupos. Una reducción por debajo de 3,2 mg/dl, la que puede ser considerada como crítica, sólo se registró en un paciente del grupo de 400  $\mu$ g en contraste con cuatro en el de 600  $\mu$ g. La glucosa presentó un incremento significativo sólo en el grupo de 600  $\mu$ g, mientras que la saturación de oxígeno sólo mejoró en el grupo de 400  $\mu$ g (fig. 2). Al final del protocolo, los valores medios  $\pm$  DE de salbutamol plasmático fueron 10,1  $\pm$  1,6 ng/ml en el grupo de 400  $\mu$ g, y 14,0  $\pm$  2,1 ng/ml en el grupo de 600  $\mu$ g.



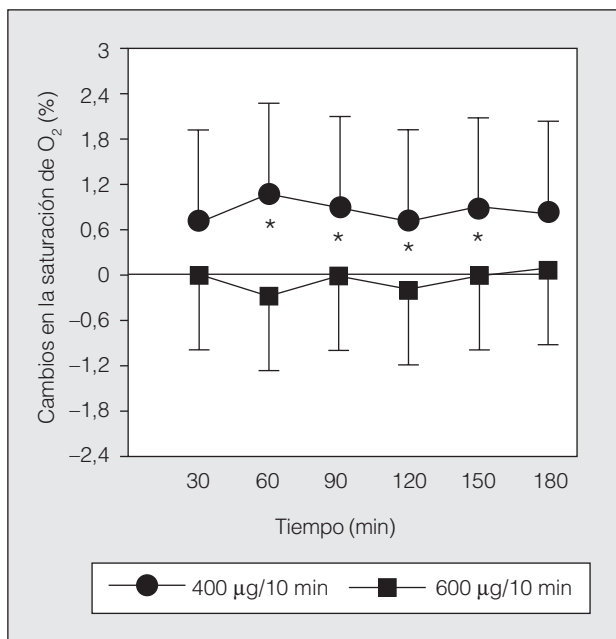


Fig. 2. Cambio en la saturación de oxígeno en respuesta a dosis frecuentes de salbutamol inhalado. Los valores se presentan como medias y desviación estándar. \*p < 0,05. (Reproducida con permiso de Rodrigo G, Rodrigo C. Am J Emerg Med 1996;14:144-50.)

Estos dos estudios nos indican que existe una dosis o un umbral del valor plasmático de salbutamol que produce un incremento de la frecuencia cardíaca. Así, Schuh et al<sup>80</sup> demostraron que la frecuencia cardíaca aumentaba en niños asmáticos con valores plasmáticos entre 12 y 19 ng/ml. En nuestro estudio, la frecuencia descendió en aquellos pacientes con un valor sérico de aproximadamente 10 ng/ml y aumentó en aquellos con un valor aproximado de 14 ng/ml. Estos datos apoyan la noción de que el tratamiento de pacientes con crisis asmática con albuterol 2,4 mg/h (400 µg/10 min mediante IDM y cámara) produce broncodilatación acompañada de mínimos efectos secundarios. Además, no se observaron arritmias u otros efectos cardiovasculares significativos.

### Aplicación de la evidencia en la práctica clínica

¿Cuáles son las implicancias de esta evidencia para el médico en el ámbito de un servicio de urgencias?

1. Los agonistas-β<sub>2</sub> administrados por vía intravenosa no son más efectivos que los administrados por vía inhalatoria. De hecho, algunos estudios indican que la vía intravenosa puede producir deterioro de algunos pacientes. Sin embargo, prácticamente no hay información sobre cuál es el papel del tratamiento combinado de agonistas beta por las vías inhalatoria e intravenosa simultáneamente.

2. La nebulización continua parece equivalente a la intermitente.

3. La utilización de IDM junto con cámaras de inhalación presenta una eficacia por lo menos equivalente a los NJPV con ventajas en términos de tiempo de administración, efectos secundarios, costes y técnica.

4. La administración de salbutamol/albuterol en dosis de 4-6 disparos (400-600 µg) administrados cada 10-15 min mediante un IDM junto con una cámara constituye el tratamiento de elección, especialmente en aquellos pacientes con crisis asmáticas graves (PEF o FEV<sub>1</sub> < 50% del óptimo). Este protocolo se acompaña de valores plasmáticos de albuterol bajos y por lo tanto de mínimos efectos secundarios. La nebulización de 2,5 mg cada 20 mediante un NJPV puede ser una alternativa para aquellos pacientes con crisis leves a moderadas. Cualquiera que sea el protocolo utilizado, deberá evaluarse la respuesta al tratamiento en forma seriada mediante pico de flujo o espirometría.

5. A pesar de las prometedoras características del levalbuterol, su utilización en el tratamiento de la crisis asmática es todavía especulativa. Así, se requiere el desarrollo de ensayos clínicos en pacientes asmáticos agudos en el ámbito de los servicios de urgencias.

### BIBLIOGRAFÍA

1. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: NIH, Publication 55-4051, 1997.
2. British Asthma Guidelines Coordinating Committee. British guidelines on asthma management, 1995 review and position statement. Thorax 1997;52:S1-24.
3. Brenner BE. Where have we been? The history of acute asthma. In: Brenner BE, editor. Emergency asthma. New York: Marcel Dekker, 1999; p. 1-31.
4. Nowak RM. National and international guidelines for the emergency management of adult asthma in North American emergency departments. Ann Emerg Med 1999;34:S13.
5. Travers A, Rowe BH, Clark S, Camargo CA Jr. The use of systemic beta-agonists in acute asthma in North American emergency departments [abstract]. Ann Emerg Med 1999;34:S13.
6. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA Jr, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department [Cochrane Review]. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford Update Software.
7. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomized trial of intravenous albuterol in early management of acute severe asthma in children. Lancet 1997;349:301-5.
8. Papo MC, Frank J, Thompson AE. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. Crit Care Med 1993;21:479-86.
9. Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. Acad Emerg Med 1996;3:1019-24.
10. Colacone A, Wolkove N, Stern E, Afilalo M, Rosenthal TM, Kreisman H. Continuous nebulization of albuterol (Salbutamol) in acute asthma. Chest 1990;97:693-7.
11. Lin RY, Sauter D, Newman T, Sirleaf J, Walters J, Ravakol M. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. Ann Emerg Med 1993;22:1847-53.
12. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. Ann Emerg Med 1993;22:1842-6.
13. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;75:41-7.
14. Shrestha M, Bidadi K, Gourlay S, Hayes J. Continuous vs intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe asthma in adults. Chest 1996;110:42-7.
15. BesbesOuanes L, Nouira S, Elatrous S, Knani J, Boussarsar M, Abroug F. Continuous versus intermittent nebulization of Salbutamol in acute severe asthma. A randomized, controlled trial. Ann Emerg Med 2000;36:198-203.

16. Gibbs MA, Camargo CA, Rowe BH, Silverman RA. State of the art: therapeutic controversies in severe acute asthma. *Am Emerg Med* 2000;7:800-15.
17. Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Pinna DM. Fármacos betaagonistas en el tratamiento del asma bronquial. *Arch Bronconeumol* 2000;36:471-86.
18. Koning P. Spacer devices used with meter-dose inhalers: breakthrough or gimmick? *Chest* 1985;88:276-84.
19. Ruffin RE, Montgomery JM, Newhouse MT. Site of beta-adrenergic receptors in the respiratory tract: use of fenoterol administered by two methods. *Chest* 1978;74:256-60.
20. Santolicandro A, Giuntini C. Patterns of deposition of labeled monodispersed aerosols in obstructive lung disease. *J Nucl Med Allied Sci* 1979;23:115-27.
21. Morrow PE. Aerosol characterization and deposition. *Am Rev Respir Dis* 1979;110:88-99.
22. Brain JD, Valberg PA. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1325-73.
23. Dolovich MB, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981;80:911-5.
24. Morrow PE. An evaluation of the physical properties of monodisperse and heterodisperse aerosols used in the assessment of bronchial function. *Chest* 1981;80 (Suppl):809-13.
25. Clay MM, Pavia D, Newman SP, Clarke SW. Assessment of jet nebulizers for lung aerosol therapy. *Lancet* 1983;2:592-4.
26. Clay MM, Pavia D, Newman SP, Lennard-Jones T, Clarke SW. Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulizers. *Thorax* 1983;38:755-9.
27. Laube BL. In vivo measurements of aerosol dose and distribution: clinical relevance. *J Aerosol Med* 1996;9 (Suppl 1):S77-91.
28. Lipworth BJ. Targets for inhaled treatment. *Respir Med* 2000;94(Suppl D):S13-6.
29. Newman SP, Pavia D, Morén F, Sheahan NF, Clarke SW. Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981;36:52-5.
30. Newman SP, Pavia D, Garland N, Clarke SW. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Resp Dis* 1982;119:57-65.
31. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985;88:(Suppl):S152-60.
32. Newhouse M, Dolovich M. Current concepts: control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 1986;315:870-4.
33. Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Ahrens RC. Disposable jet nebulizers. How reliable are they? *Chest* 1992;101:316-9.
34. Loffer DT, Ikle D, Nelson HS. A comparison of commercial jet nebulizers. *Chest* 1994;106:1788-93.
35. Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance: effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996;110:498-505.
36. Dolovich MA. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care* 2000;45:597-608.
37. Everald ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulized aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax* 1993;48:1045-6.
38. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols 1. Physical and practical considerations. *Thorax* 1983;38:881-6.
39. Jasper AC, Mohsenifar Z, Kahan S, Goldberg HS, Koerner SK. Cost-benefit comparison of aerosol bronchodilator delivery methods in hospitalized patients. *Chest* 1987;91:614-8.
40. Bowton DL, Goldsmith WM, Haponik EF. Substitution of metered-dose inhalers for hand-held nebulizers. Success and cost savings in a large acute-care hospital. *Chest* 1992;101:305-8.
41. O'Callaghan C. In vitro performance of plastic spacer devices [review]. *J Aerosol Med* 1997;10(Suppl 1):S31-35.
42. Barry PW, O'Callaghan C. The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the nebulizer. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:76-8.
43. Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, Devadason SG, LeSoëf PN. Inhalation therapy in asthma: nebulizer or pressurized meter-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. *J Pediatr* 1999;136:28-33.
44. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arc Intern Med* 1997;157:1736-44.
45. Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma [Cochrane Review]. *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford, Update Software.
46. Rodrigo G, Rodrigo C. Comparison of salbutamol delivered by nebulizer or metered-dose inhaler with a pear-shaped spacer in acute asthma. *Curr Ther Res* 1993;54:797-808.
47. Rodrigo C, Rodrigo G. Salbutamol treatment of acute severe asthma in the ED: MDI versus hand-held nebulizer. *Am J Emerg Med* 1998;16:637-42.
48. Newhouse MT. Asthma therapy with aerosols: are nebulizers obsolete? A continuing controversy. *J Pediatr* 1999;135:5-8.
49. American Association for Respiratory Care and the American Respiratory Care Foundation. Consensus statement: Aerosols and delivery devices. *Respir Care* 2000;45:589-96.
50. Rodrigo G, Rodrigo C. Tratamiento de la crisis asmática: comparación entre fenoterol y Salbutamol en altas dosis administradas mediante inhalador de dosis medida con inhalocámara y aminofilina intravenosa. *Pac Critico* 1991;4:194-209.
51. Rodrigo G, Rodrigo C. Assessment of the patient with acute asthma in the emergency department: a factor analytic study. *Chest* 1993;104:1325-8.
52. Rodrigo G, Rodrigo C. A new index for early prediction of hospitalization in patients with acute asthma. *Am J Emerg Med* 1997;15:8-13.
53. Rodrigo G, Rodrigo C. Early prediction of poor response acute asthma patients in the emergency department. *Chest* 1999;114:1016-21.
54. Nowak RM. Inhaled beta-agonists and acute asthma. *Am J Emerg Med* 1995;13:94-6.
55. Walters EH, Cockroft A, Griffiths T, Rocchiccioli K, Davies BH. Optimal dose of Salbutamol respiratory solution: comparison of three doses with plasma levels. *Thorax* 1981;36:625-6.
56. Lipworth BJ, Clark RA, Dhillon DP, Brown RA, McDevitt DG. Betaadrenoceptor responses to high doses of inhaled Salbutamol in patients with bronchial asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:527-33.
57. Stanescu DC. High doses of sympathomimetics in severe bronchial asthma. *Eur Respir J* 1989;2:597-8.
58. Britton J, Tattersfield A. Comparison of cumulative and noncumulative techniques to measure dose-response curves for beta-agonists in patients with asthma. *Thorax* 1984;39:597-9.
59. Rodrigo G, Rodrigo C. Metered dose inhaler Salbutamol treatment of asthma in the ED: comparison of two doses with plasma levels. *Am J Emerg Med* 1996;14:144-50.
60. Strauss L, Hejal R, Galan O, Dixon L, McFadden ER Jr. Observations on the effects of aerosolized albuterol in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:454-8.
61. Rodrigo C, Rodrigo G. Therapeutic response pattern to high and cumulative doses of Salbutamol in acute severe asthma. *Chest* 1998;113:593-8.
62. McFadden ER, Strauss L, Hejal R, Galan G, Dizon L. Comparison of two dosage regimen of albuterol in acute asthma. *Am J Med* 1998;105:12-7.
63. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to  $\beta_2$  agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998;317:971-7.
64. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Burschtin O. Ipratropium bromide in acute adult severe asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999;107:363-70.
65. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adults acute asthma patients with a multiple dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol on the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1862-8.
66. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:698-703.
67. Yanmaguchi H, McCullough JR. S-albuterol exacerbates calcium responses to carbacol in airway smooth muscle cells. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996;14:47-55.
68. Walle T, Eaton EA, Walle UK, Pesola G. Stereoselective metabolism of RS-albuterol in humans. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996;14:101-13.
69. Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW, DiSantostefano R, DeGraw S, Reasner DS, et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:943-52.
70. Larsson S, Svedmyr N. Bronchodilating effects and side effects of beta-adrenoreceptor stimulants by different modes of administration. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:861-9.

71. Kung M, Croley SW, Phillips BA. Systemic cardiovascular and metabolic effects associated with the inhalation of an increased dose of albuterol: influence of mouth rinsing and gargling. *Chest* 1987;91:382-7.
72. Jerrad DA, Olshaker J, Welebob E, Caraballo V, Hooper F. Efficacy and safety of a rapid-sequence metaproterenol protocol in the treatment of acute adult asthma. *Am J Emerg Med* 1995;13:392-5.
73. Tal A, Pasterkamp H, Leahy F. Arterial oxygen desaturation following salbutamol inhalation in acute asthma. *Chest* 1984;86:868-9.
74. Roca J, Ramis LI, Rodríguez Roisin R, Ballester E, Montserrat JM, Wagner PD. Serial relationships between ventilation-perfusion inequality and spirometry in acute severe asthma requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1055-61.
75. Rodríguez Roisin R. Acute severe asthma: pathophysiology and pathobiology of gas exchange abnormalities. *Eur Respir J* 1997;10:1359-71.
76. Brown MI, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta<sub>2</sub>-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 1983;309:1414-9.
77. Scheinin M, Koulu M, Larikainen E, Allonen H. Hypokalemia and other nonbronchial effects of inhaled fenoterol and Salbutamol: a placebo controlled dose-response study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:645-53.
78. Crane J, Burgess C, Beasley R. Cardiovascular and hypokalaemic effects of inhaled Salbutamol fenoterol and isoprenaline. *Thorax* 1989;44:136-40.
79. Lin RY, Smith AJ, Hergenroeder P. High serum albuterol levels and tachycardia in adult asthmatics treated with high-dose continuously aerosolized albuterol. *Chest* 1993;103:221-5.
80. Schuh S, Parkin P, Rajan A, Canny G, Healy R, Rieder H, et al. High versus Low-dose, frequently administered nebulized albuterol in children with severe acute asthma. *Pediatrics* 1989;83:513-8.