

11237  
201  
741

Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina  
DEPTO. DE POSTGRADO

"Salbutamol Inhalado  
en Lactantes con Sospecha Clínica  
de Asma Bronquial"

TESIS PROFESIONAL

que para obtener el Título de

Médico Pediatra

presenta:

DR. JOSE RAÚL GARCIA MARTIN.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1988

ESW



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.

## I N D I C E:

TITULO	1
AUTOR, ASESOR Y COLABORADORES	2
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
OBJETIVOS	7
HIPOTESIS	8
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	11
CONCLUSIONES	14
COMENTARIO	15
BIBLIOGRAFIA	16

"SALBUTAMOL INHALADO EN LACTANTES  
CON SOSPECHA CLINICA DE ASMA  
BRONQUIAL"

## A U T O R

DR. JOSE RAUL GARCIA MARTIN

## A S E S O R   D E   T E S I S

DRA. LUCILA HERNANDEZ HERRERA (PEDIATRA)

## C O L A B O R A D O R E S

DRA. ROSARIO GUERRERO GUANEROS

DRA. MARICELA ARRATIA RIOS

DR. JOSE LUIS MORALES LECHUGA

DR. ALBERTO PEREZ PINTO

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS;

En el lactante, la patología respiratoria obstructiva es de gran prevalencia, significando un importante porcentaje de las consultas ambulatorias y de los egresos hospitalarios en ese grupo etario, implicando un alto riesgo para estos niños, dadas las peculiares características anatómicas y fisiológicas de su aparato respiratorio que lo hacen más susceptible a presentar sintomatología obstructiva severa y más vulnerable a la falla respiratoria aguda (1,2,3).

Dentro de la etiología las infecciones víricas del tracto respiratorio son la principal causa de episodios disneizantes, y, tal vez la más frecuente en disnea aguda en el lactante y preescolar (1,2). Considerándose al Virus Sincicial respiratorio como el principal causante de estas infecciones víricas, seguido por el virus Parainfluenza, adenovirus y otros (1,2,4,5), dando como resultado a la patología conocida como bronquiolitis.

En la actualidad se sabe que la lesión temprana de la bronquiolitis es la necrosis del epitelio, la proliferación puede entonces ocurrir produciendo aplanamiento de las células cuboides. La destrucción de los elementos ciliares producen dificultad en el manejo de las secreciones, las cuales se multiplican (4). Comúnmente los linfocitos invaden los tejidos peribronquiales y emigran dentro del área entre las células epiteliales produciendo una respuesta inmune y dando como resultado liberación de sustancias mediadoras como histamina y metabolitos del ac. araquidónico (Leucotrienos, Tromboxanos y prostaglandinas) (1,2), capaces de producir contracción del músculo liso bronquial al aumentar la afinidad del complejo activado calcio-calmodulina por disminución de los niveles de AMP-c o aumento de los de GMP-c (1,6,7,8,9).

Por otra parte los aspectos más importantes y discutidos de las enfermedades respiratorias obstructivas víricas de los primeros años

de vida, son sus posibles efectos tardíos sobre la función pulmonar. El pronóstico hay que considerarlo bajo el aspecto de la susceptibilidad a la aparición de futuros episodios disneizantes y el riesgo de desarrollar alteraciones a largo plazo de la función pulmonar del tipo de asma bronquial. Al respecto se ha demostrado la relación entre cuadros repetitivos de bronquiolitis en el lactante y asma bronquial (10), considerando algunos autores que el lactante con más de tres episodios bronquiales obstructivos recurrentes debe considerarse como asmático (1,11), cabiéndose preguntar porqué solo algunos de los pacientes afectados por infecciones respiratorias víricas desarrollan asma?

Esta susceptibilidad de algunos pacientes con cuadros de bronquiolitis a desarrollar asma tiene como sustrato fisiopatológico una hiperreactividad bronquial (HB) genéticamente determinada que desencadenan en el lactante amplificación de respuesta, existiendo suficiente evidencia en este sentido, ya que se ha encontrado correlación entre ciertos genes de Histocompatibilidad (HLA) y HB (12).— También se ha sugerido una relación entre parto prematuro, HB y patología pulmonar crónica en hijos de madres hiperreactoras (13), — por otra parte se ha observado que la presencia de eosinofilia nasal, pruebas cutáneas positivas a diferentes alérgenos, antecedentes personales a fiebre de heno e IgE sérica total elevada, son — más frecuentes en niños que tienen disnea con motivo de infecciones víricas que en los que no la tienen, lo que parece dar a la — predisposición atópica un papel principal en la aparición de disnea inducida por virus (2).

Lo anterior explica que se haya encontrado que entre el 60 al 75% de los pacientes asmáticos tengan sus primeras manifestaciones antes de los cuatro años y que de estos el 25% los tengan antes del año y el 50% antes de los dos años (3,10,11).

Por otra parte se sabe que las causas desencadenantes de asma bronquial son múltiples; frío, agentes irritantes, ejercicio, emocio—

nea, alérgenos o infecciones según la clasificación de Enrique Mathew (4). Pero independientemente de la causa desencadenante, bioquímicamente tendrán como resultado alteración del AMPc/GMPc ya sea por la vía de mediadores en ausencia de potencial o por dependientes de potencial, produciendo espasmo del músculo liso bronquial, edema e inflamación de las mucosas que revisten las vías respiratorias y la exsudación intraluminal de moco, células inflamatorias y restos celulares (3,14,15,16,17). Lo anterior será manifestado clínicamente por padecimiento de inicio súbito, con disnea de intensidad variable, dificultad respiratoria (Aleteo nasal, Tirores intercostales, disociación toraco/abdominal, retracción xifoidea, quejido respiratorio), presencia de sibilancias, pudiendo presentarse cianosis (por hipoxemia), alteración en la frecuencia cardíaca y respiratoria, fascies de angustia e irritabilidad (3,14,15). Dentro del manejo del paciente con cuadro asmático se han utilizado tradicionalmente los medicamentos beta adrenérgicos como fase inicial, siendo la adrenalina el prototipo de estos en dosis repetidas por vía subdérmica, teniendo el inconveniente de afectar tanto receptores B1 como B2, ocasionando con esto diversos efectos secundarios y limitaciones en su manejo (18,19,20,21).

En la actualidad se cuenta con el salbutamol con efecto selectivo para receptores B2 evitando con esto efectos secundarios a otros niveles (afectación cardíaca, gastrointestinal, etc.), siendo su acción más específica sobre la musculatura bronquial. Su mecanismo de acción es por activación de la adenilciclasa, la cual aumenta la conversión de ATP en AMPc favoreciendo con esto la relajación del músculo liso bronquial (22), además de tener efecto limpiador-mucociliar (23).

Estudios recientes han demostrado una mayor efectividad en el uso de salbutamol por inhalaciones como tratamiento inicial del paciente con asma aguda encontrándose mayor rapidez y saturación de oxígeno arterial, recuperación clínica en forma rápida y mejor volu-

men espiratorio forzado (FEV), que actualmente se utiliza como un parametro seguro, sensible y de gran especificidad para medir el funcionamiento pulmonar del paciente con problema obstructivo bronquial (20,21,22,23,24,25,26). Las dosis recomendadas actualmente son una dosis inicial de 0.15mg/kg, seguida de 5 dosis mas, a razón de 0.05mg/kg con intervalo de 20min., entre cada dosis, con un total de seis dosis maximo (no sobrepasar de 1.7mg por inhalación), demostrandose con esto un efecto mayor y mas sostenido. Cabe mencionar que algunos autores han encontrado disminución en la saturación de oxígeno a los 30" despues de la inhalación de salbutamol, esto lo consideran es debido a cambios en la ventilación/perfusión por el efecto adrenergico vasodilatador pulmonar, por lo que recomiendan que la administracion de salbutamol se haga en forma conjunta con oxígeno (27,28). Algunos otros reportes hasta el momento han referido minimos efectos colaterales como son el temblor de manos, vomito e irritabilidad al aplicarse por inhalaciones, no asi cuando se aplica por via intravenosa que se han llegado a reportar alteraciones en el potasio serico o trastornos electrocardiograficos y del ritmo cardiaco (29,30).

Existe sin duda una gran variedad de medicamentos relacionados con el manejo del paciente asmatico, como son Xantinas, esteroides, etc. Teniendo cada uno su indicación y uso, pero esta fuera del alcance del presente estudio su revisión.

## PLANTTEAMIENTO DEL PROBLEMA;

Dia con dia el conocimiento del asma bronquial, sus factores desencadenantes y su fisiopatología son mas conocidos, siendo en la actualidad definida por algunos como un sindrome y como tal, capaz de ser producido por diferentes causas, teniendo como sustrato anatomico espasmo del musculo bronquial y siendo sus manifestaciones clinicas muy semejantes a las del paciente con bronquiolitis (patología común en el lactante).

En la actualidad mucho se ha hecho por tratar de dilucidar la relación entre ambos padecimientos. Existiendo pruebas que un porcentaje de los infantes con cuadro de bronquiolitis pueden desarrollar asma.

La sospecha clinica se basara en el inicio subitito del padecimiento, las manifestaciones de dificultad respiratoria, hipoxemia y el antecedente de cuadros obstructivos recurrentes.

Es sabido que los medicamentos B2 adrenergicos mejoran el curso clinico del broncospasmo, no solo actuando sobre la relajación del musculo liso bronquial, sino inhibiendo el mecanismo productor de la obstrucción bronquial por su efecto mucociliar.

Dada la relacion existente entre ambas patologias es nuestro interes conocer la respuesta a la administración de B2 adrenergicos en lactantes con sospecha clinica de asma bronquial.

## O B J E T I V O S ;

Establecer que el uso de los B2 adrenergicos en especial salbutamol es util como tratamiento en lactantes con sospecha clinica de asma bronquial, al ser administrado en forma de inhalaciones.

H I P O T E S I S:

Dada la relación existente entre bronquiolitis recurrente, hiperreactividad bronquial y asma. Los lactantes deberán responder adecuadamente al uso de B2 adrenergicos (Salbutamol), al igual que lo hacen pacientes con obstrucción bronquial recurrente en edades mayores ya demostrado en múltiples estudios.

ESTA TESIS NO PUEDE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

M A T E R I A L Y M E T O D O S:

Se estudiaron 25 lactantes (14masc. y 11 fem.), cuya edad fluctuó entre 5 y 33 meses ( $\bar{x}$  18/12), admitidos en el servicio de urgencias pediátricas del Hospital Regional del IMSS en Puebla, en el periodo comprendido del 1o de Noviembre de 1986 al 31 de Octubre de 1987.

Todos ellos con cuadro clínico que sugería proceso obstructivo — bronquial recurrente, esto es, que cuando menos tenga un cuadro similar previo, que la instalación fuera en forma brusca y que presentara además datos de dificultad respiratoria (aleteo nasal, tirros intercostales, retracción xifoidea, disociación toráco/abdominal), así como datos de atrapamiento manifestados por sibilancias. Se excluyeron a los pacientes que habían recibido manejo previo o que tenían alguna contraindicación para la utilización de B<sub>2</sub> adrenérgicos (Cardiopatía, patología tiroidea).

A cada paciente a su ingreso se le elaboró un expediente recolectando los siguientes datos: Edad, sexo, lugar de procedencia, peso al nacer, edad gestacional, tiempo de alimentación al seno materno, edad de ablactación, antecedentes de alergias en el paciente, fecha del cuadro respiratorio previo, si existía en este momento alguna otra patología agregada, antecedentes de atopía familiar, si existió cuadro respiratorio alto previo.

Antes de iniciar la aplicación de salbutamol a cada paciente se tomó Frecuencia Cardíaca, Frecuencia respiratoria y se estableció una calificación clínica de acuerdo al formato previamente establecido (fig. 1).

Posteriormente se administró una dosis de salbutamol a razón de 0.15mg/kg, diluido en 5ml de solución salina por medio de nebulizaciones, utilizando para ello respirador tipo Bennett PR-1 a flujo continuo y con FiO<sub>2</sub> al 40%, adaptándose al paciente por medio de una mascarilla, para ser pasado en 2 a 5 min. Posterior a esto se-

	0	1	2
CIAÑOSIS	NO HAY	PERIBUCAL	PERIBUCAL Y ACROCIANOSIS
SIBILANCIAS	NO HAY	AUDIBLES CON ESTETOSCOPIO	AUDIBLES A DISTANCIA
ESPIRACION PROLONGADA	NO HAY	SI HAY	-----
TIROS INTERCOSTALES	NO HAY	LEVES	SEVEROS
ALETEO NASAL	NO HAY	INGOSTANTE	CONSTANTE
DISOCIACION T/A	NO HAY	LEVE	SEVERA

(Fig.1) Escala de valoración de datos clínicos de dificultad resp.

volvió a calificar y de no haber remitido el cuadro se continuó con dosis de  $0.05\text{mg/kg}$  cada 20min., con la misma técnica de administración, realizando calificación después de cada aplicación, no pudiendo ser más de seis dosis en total, ni excederse de  $1.7\text{mg}$  de salbutamol por inhalación.

Si al término de cualquiera de las aplicaciones su cuadro clínico remitía, ya no se aplicaron las dosis restantes, considerándose como prueba positiva y se continuó manejo con salbutamol vía oral a razón de  $0.07\text{mg/kg/dosis}$  cada 8hrs. durante siete días, así mismo de no remitir el cuadro después de la aplicación de seis dosis se consideró la prueba negativa y se suspendió la utilización de salbutamol.

Dado que la probable hiperreactividad bronquial y alteraciones inmunológicas, así como factores de predisposición al asma son propias e individuales de cada paciente según se estableció en los antecedentes científicos. Los propios pacientes serán su propio control dependiendo de la respuesta obtenida a la aplicación del medicamento.

## RESULTADOS:

Dentro de los antecedentes recolectados; De los 25 pacientes seis (24%) pesaron menos de 2.5kg al nacer, 13 (52%) recibieron alimentación al seno materno por menos de 30 días, 13 pacientes (52%) tenían antecedentes de atopia familiar y 16 pacientes (64%) fueron ablactados antes de los cuatro meses.

La respuesta a la aplicación de salbutamol en un mayor o menor grado fue positiva en todos los pacientes a excepción de un paciente en que no hubo variación de su cuadro aun despues de la aplicación de seis dosis.

La necesidad de una o varias dosis de acuerdo a la respuesta de cada paciente vario de la siguiente forma; 25 pacientes (100%) se les aplico la primera dosis, 24 pacientes (96%) amerito dos dosis, 18 pacientes (72%) tres dosis, 14 pacientes (56%) cuatro dosis, 10 pacientes (40%) cinco dosis y solo 9 pacientes (36%) necesito seis dosis.

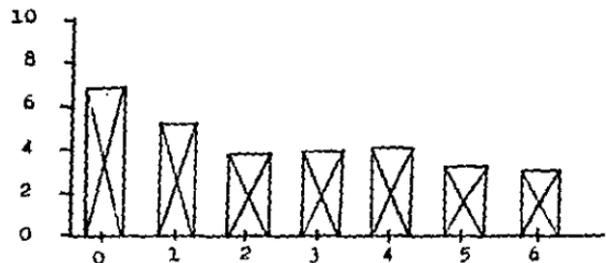
La calificación media de la valoración clinica de los pacientes al inicio y durante la prueba fue agrupandose en inicial, primera, segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta dosis respectivamente, demostrandose que la mayor respuesta se obtiene despues de la segunda dosis, manteniendose sin cambios aparentes durante la tercera y cuarta dosis, para que en la aplicación de la quinta dosis se aprecie nueva respuesta a la aplicación de salbutamol (Fig.2).

Tomando en cuenta la calificación inicial y final de cada paciente de acuerdo a la valoración clinica establecida, encontramos mediante la aplicación estadística de T de Student para muestras pequeñas una  $P < 0.0005$  (Fig.3).

De igual forma la frecuencia respiratoria mostro una mejoría, tendiendo a normalizarse en los pacientes, despues de la aplicación de Salbutamol con una  $P < 0.05$  (Fig.4)

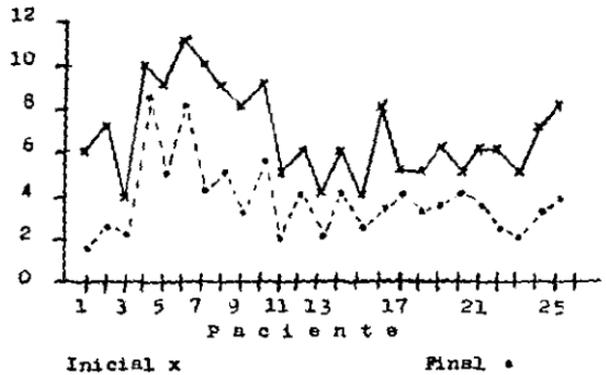
En lo referente a las variaciones de la frecuencia Cardíaca no existio cambio aparente entre la inicial y final con una  $P=NS$  (fig.5).

Numero

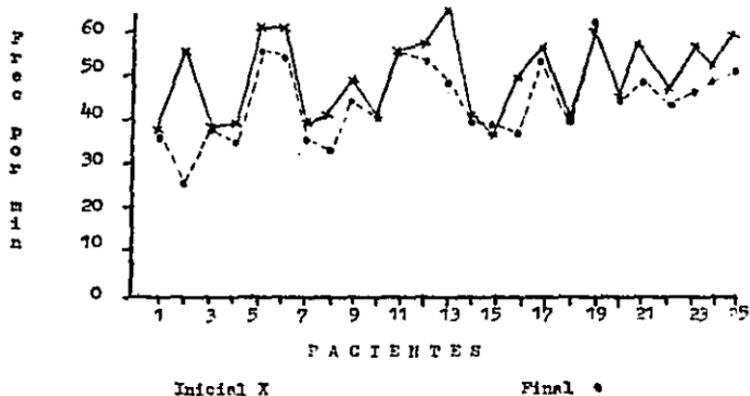


(Fig. 2) Evolucion de la Calificación Clínica despues de cada dosis.

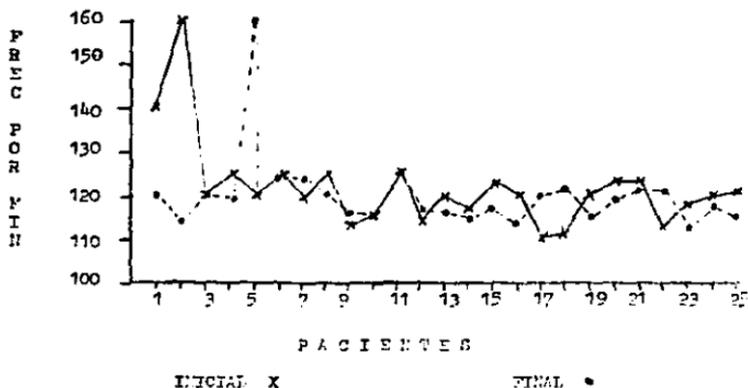
Valoración



(fig. 3) Evolucion individual de la Valoración Clínica



(FIG. 4) REGISTRO INDIVIDUAL DE FRECUENCIA RESPIRATORIA



(FIG. 5) REGISTRO INDIVIDUAL DE FRECUENCIA CARDIACA

CONCLUSIONES;

Al igual que otros autores encontramos el antecedente de as-  
ma temprana en un alto porcentaje (62%) de nuestros pacien-  
tes. Esto pudiera influir probablemente al paciente genéticamente -  
determinado como hiperreactor, al exponerse en forma temprana a di-  
ferentes alérgenos mediante la ingesta de alimentos en un intestino  
en etapa de desarrollo, maduración y producción enzimática e inmu-  
nológica, produciendo posteriormente respuesta inmunológica cruzada a  
otros alérgenos y mayor predisposición a la hiperreactividad.

No encontramos como se ha reportado por otros estudios un gran por-  
centaje de antecedentes de atopia familiar, siendo solo del 50%, -  
así mismo no encontramos correlación entre prematuridad e hiperreacti-  
vidad, ya que solo en seis de nuestros pacientes (24%) encontramos  
este antecedente.

En lo referente a la administración de salbutamol pudo demostrarse  
una adecuada respuesta mediante la mejoría clínica y estabilización  
de la frecuencia respiratoria, por lo que consideramos que el uso -  
de Salbutamol es una alternativa útil y eficaz en el diagnóstico y  
tratamiento de los lactantes con sospecha clínica de asma, conside-  
randose como hiperreactor a quienes tuvieron la prueba positiva.  
No encontramos evidencia clínica de efectos secundarios por la admi-  
nistración de Salbutamol.

Lo anterior permite contar con un arma terapéutica para la identifi-  
cación a edades tempranas de pacientes hiperreactores y con ello la  
posibilidad de brindar un tratamiento oportuno y poder mejorar así-  
el pronóstico y limitar el daño.

COMENTARIO:

Es sabido que dentro de la patogenia del asma existe un subtrato de hiperreactividad, pero esto no significa que todos los pacientes hiperreactores sean asmaticos. Sin embargo la identificación del lactante hiperreactor es de vital importancia para poder reconocer a pacientes potencialmente asmaticos a futuro e instalar en ellos un tratamiento preventivo oportuno.

Por lo anterior consideramos que el presente estudio ofrece una alternativa diagnostica y terapeutica que debiera tenerse en cuenta -- ante un lactante con sospecha clinica de hiperreactividad bronquial. Existen sin embargo algunas variables no controladas en el presente estudio como seria la medición de la oxemia y sus cambios referidos por algunos autores con el uso de salbutamol.

Por otra parte existen aun muchas incognitas en el conocimiento y - la relación entre hiperreactividad bronquial y asma, por lo que es necesario la realización de mas estudios para poder lograr el entendimiento pleno de ambas y con ello determinar un tratamiento específico y definitivo en beneficio de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA;

- 1.- Osvaldo Arteza y Guido Girardi G.; Hiperreactividad bronquial e infección respiratoria viral. Bol. Med. HIM; Vol.43, No.2, Pag. 137-43, feb. 1986.
- 2.- Hernan J. Meijens, col.; Robert C. Welliver; Infecciones viricas y enfermedades obstructivas de las vías respiratorias en los primeros años de vida. Clin Ped Nte Ame, Alergología Pediátrica, Vol.5, 1983, pag. 803-812.
- 3.- American Academy of Pediatrics; Section on Allergy and Immunology. Management of Astma. Journal of Pediatrics, December 1981, Vol. 68 (6), pag. 874-79.
- 4.- Rosales Acero M. Rafael; Asma bronquial Karam Bechara Josa. Neumología Pediátrica, Mexico D.F., Editorial Fco. Mendez Cervantes, 1983. pag. 219-236.
- 5.- Robert C. Welliver, MD; David T. Wong; Parainfluenza Virus Bronchiolitis. AJDC, Vol.140, Jan 1986, pag. 34-40.
- 6.- Natali E. Flod, MD Michael L. Paz; Recent advances in bronchial astma. Am J. Dis Child, Vol 130, Aug. 1976, pag. 890-897.
- 7.- Griffin M. Woodrow J. Gordon A y col; Effects of leukotriene D- in the airways in asthma. N. England J. Med. 1983; 308: 430-39.
- 8.- Holrovd M, Altounyan R. Cole M y col; Bronchoconstriccion produced in man by leukotriene C and D. Lancet 1981; 2; pag. 17-18
- 9.- Martin T. Altman L. Albert R, Henderson W; Leukotriene B4 production by the human alveolar macrophage. Am Rev Resp Dis, 1984 126, pag. 106-111.
- 10.-Girardi Guido Briere; Asma bronquial en el niño menor de dos años. Bol Med HIM Jul/ago 1979, Vol. XXXVI (4), pag. 679-685.
- 11.-Girardi Guido B. Carlos Tora A.; Metodos de estudio del asma bronquial en el niño. Revista chilena de pediatría, Vol 54, No. 4, julio-agosto 1983, pag. 291-294.
- 12.-Frick O. Role of viral infections in asthma and allergy. Clin - Rev. Allergy 1983; 1: 5-17.
- 13.-Betrand JM, Huey P, popkin J, Coates A; The long-term pulmonary sequelae of prematurity. N England J. Med 1985; 312: 742-45.

- 14.-Angel Gardida Chavarria, Oswaldo Arana Muñoz, col.; Estudio y manejo integral del niño asmático; Rev. Mex. de Pediatría, Feb 1980, pag. 79 a 93.
- 15.-Fred Leffert, MD, Greenville, S.C.; The management of chronic asthma. Journal of Pediatrics, December 1980, Vol 97, No 6, -- pag. 875-885.
- 16.-Heart & Lung; Asthma update: Pathophysiology and treatment. JH 1y/august 1980, Vol 9, No 4, pag. 665-70. Ellen Heid Ripen, RN.
- 17.-Jan A. Muzamko, MB; Natural history of childhood asthma. The Journal of Pediatrics, December 1980, Vol 97, No 6, pag. 886-92
- 18.-Mayer Kattan MD; An Evaluation of repeated injections of Epinephrine for the initial treatment of acute Asthma. Am Res. Respir Dis, 1983, 127: 101-105.
- 19.-Ezentivanyi, A; The Beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. Journal Allergy, 42: 203, 1968.
- 20.-Jan Koch-Weser, MD; Bronchodilator therapy (first of two parts) The New England Journal of Medicine. Sept. 1, Vol 297 (9), pag 476-482.
- 21.-Jan Koch-Weser, MD; Bronchodilator therapy (second of two parts); The New England Journal of Medicine. Oct. 6, Vol 68 -- (14), pag. 758 a 763.
- 22.-Prof. Dr. Peter D. Phelan; El manejo del asma en la niñez. Revista chilena de pediatría, sept-oct. 1983; Vol 54, No 5, pag. 369-373.
- 23.-Alan L. Pluner; Salbutamol doble efecto broncodilatador y acción limpiadora mucociliar. Medicina de Postgrado, Marzo de 1979, Vol 7, No 3, pag. 7.
- 24.-Asher Tal, MD; and Fergus Leahy, MD; Arterial Oxygen Saturation following Salbutamol inhalation in acute Asthma. Chest/80/6/december, 1984. pag. 808-09.
- 25.-Angel Gardida Chavarria, Oswaldo Arana Muñoz; Sulfato de Salbutamol en niños con crisis de asma. Tribuna Medica, febrero 1985. pag. 44-7.
- 26.-P.D. Paré L.M. Lawson and L.A. Brooks; Patterns of Response to inhaled Bronchodilators in Asthmatics. Am Res. Respir Dis. 1983, 122; pag. 680-85.

[REDACTED]