

182  
26

HOSPITAL REGIONAL 1o. DE OCTUBRE.

Nombre del Protocolo:

REACCIONES COLATERALES DE MEDICAMENTOS BETA ADRE-  
NERGICOS Y AMINOFILINA EN PACIENTES PEDIATRICOS  
CON CRISIS ASMATICA.

Nombre:

DR. VICENTE VALENCIA HERNANDEZ.

Domicilio:

Fray Diego de Altamirano #75

Col: Vasco de Quiroga

C.P. 07440.

Asesor:

DR. GUILLERMO VERA MORALES.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

I S S S T E

TESIS QUE SE PRESENTA PARA ACREDITAR EL TÍTULO

DE PEDIATRÍA.

REACCIONES COLATERALES DE MEDICAMENTOS BETA

ADRENERGICOS Y AMINOFILINA EN PACIENTES

PEDIÁTRICOS CON CRISIS ASMÁTICA.

Presenta:

DR. VICENTE VALENCIA HERNÁNDEZ.

Con la asesoría de:

DR. GUILLERMO VERA MORALES.

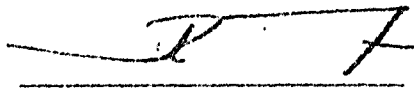
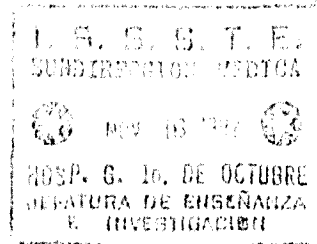
México, D.F. Noviembre-1992.

1996

DR FRANCISCO GARCIA SEGUR  
COORDINADOR DE PEDIATRIA



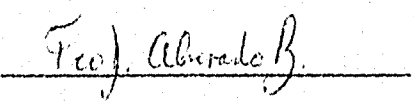
DR MARIO RIOS CHIQUETE  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION



DR GUILLERMO VERA MORALES  
ASESOR DE TESIS



DR FRANCISCO JAVIER ALVARADO RIVEROS  
VOCAL DE INVESTIGACION.



## I N D I C E

		Págs.
I	Introducción	3-4
II	Antecedentes	5
III	Fundamentación del tema de investigación	6
IV	Marco Teórico	7
	Teorías de la patogénesis del asma	8
	Mediadores químicos	9
	Clasificación	10
	Tratamiento	11
	Agentes adrenérgicos y reacciones colaterales	11
	Aminofilina y reacciones colaterales	12-13
V	Material y métodos	14
	Tablas de datos	15-22
VI	Análisis Estadístico	23
VII	Resultados	24
VIII	Conclusiones	24
	Bibliografía	25-26

DEDICATORIA

DEDICO ESTA TESIS CON MUCHO CARINO A MI ESPOSA.

A MI MADRE DELFI POR EL AFECTO Y APOYO QUE ME HA DADO.

MIS HERMANOS Y MI PADRE.

A MIS MAESTROS MEDICOS DEL HOSPITAL 10. DE OCTUBRE.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES.

A EL PERSONAL DE ENFERMERIA.

GRACIAS.

## SUMMARY

It performs a prospective study in 36 pediatric patients with diagnoses of asthmatic crisis that arrived at the Hospital Pediatric Urgency from June to October of 1992 with information of respiratory distress, from mild to severe giving a treatment with salbutamol nebulization to 12 patients, terbutaline subcutaneous to 12 patients, and intravenous aminophylline to therapeutic doses .

Looking at the weight and side effects they showed we found a display of nausea and tachycardia it's a ( direct ) search relation with medical dose according to the statistical method  $\chi^2$  test. They reported low values 0.05 . They were showing tachycardia with three drugs and gets new high values 0.05 ( no significant ) .

Key words . asthmatic crisis , side effects .

## RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo en 36 pacientes pediátricos con diagnóstico de crisis asmática, que acudieron a urgencias pediatría de junio a octubre de 1992 con datos de dificultad respiratoria leve a severa, dándose tratamiento a 12 pacientes con salbutamol en nebulizaciones, 12 pacientes con terbutalina subcutánea y 12 pacientes con aminofilina por vía intravenosa a dosis terapéutica, tomándose en cuenta el peso y las reacciones colaterales que se presentan. Encontrándose que la presencia de taquicardia y náuseas va en relación directa con la dosis de medicamento, con base al método estadístico  $\chi^2$  , Se reportaron valores menores de 0.05 en el caso de los efectos colaterales de taquicardia y náuseas.

El resto de valores fué mayor de 0.05 no significativo .

Palabras clave. crisis asmática, efectos colaterales .

## INTRODUCCION

El asma bronquial es una enfermedad que se encuentra con frecuencia en la edad pediátrica, se caracteriza por episodios reversibles de obstrucción de las vías respiratorias, siendo un problema común los episodios de dificultad respiratoria secundaria al broncoespasmo. (1) .

El presente trabajo trata la fisiopatología del asma bronquial, el tratamiento con los medicamentos beta adrenérgicos como el salbutamol en nebulizaciones y terbutalina administrada por vía subcutánea . La aminofilina administrada por vía intravenosa y las reacciones colaterales que se presentan con estos medicamentos a dosis terapéuticas.

También de mucha importancia en la etiología del broncoespasmo, la síntesis y secreción de los mediadores químicos de la inflamación por las células cebadas y basófilos, células que participan en la hipersensibilidad anafiláctica o tipo I en la clasificación de Gell y Coombs. (2).

La histamina y otros mediadores químicos causan broncoconstricción, como son serotonina, cininas, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, prostaglandinas, factor agregador plaquetario, factor quimiotáctico de los eosinófilos de la anafilaxia y leucotrienos .

De mucha importancia en el asma alérgica la interacción entre el alérgeno y los anticuerpos, casi siempre del tipo Ig E , en los mastocitos tisulares. En el asma no inmunológica intervienen otros factores como infecciones respiratorias virales y bacterianas, tensiones emocionales, etc.

El tratamiento del asma bronquial es un tema vastísimo, siendo los medicamentos beta adrenérgicos y la aminofilina los más utilizados, produciendo reacciones colaterales mínimas a niveles terapéuticos, siendo nuestro objetivo principal de estudio en pacientes con dificultad respiratoria de acuerdo a la clasificación de Leffert en crisis asmática. (3).

Datos de dificultad respiratoria en asma bronquial según Leffert:

1. Sibilancias inspiratorias durante la respiración normal .
2. Sibilancias inspiratorias y espiratorias durante la respiración normal.
3. Sibilancias durante la respiración normal y espiración prolongada .
4. El número 3 más la presencia de retracciones subcostal e intercostales



bajar.

5. El número 4 más retracciones supraclaviculares y siseo nasal .

6. El número 5 más retracción xifoidea y supraesternal .

7. El número 6 más la presencia de hipoventilación, pudiendo no escucharse sibilancias. (3).

La aminofilina el preparado más económico y por ello más usado contiene 80 a 85 % de teofilina base, el objetivo es lograr un nivel terapéutico entre 10 a 20 mg/ml. de teofilina en sangre. Siendo la vida media de la teofilina de 4 a 6 horas. La administración se hace cada 6 hrs y se comienza la titulación con 5 mg/kg/dosis .

Se han observado reacciones colaterales mínimas como náuseas, vómito, palpitaciones etc. a niveles terapéuticos. Se han presentado convulsiones a niveles séricos superiores a 20 mg/ml. (4) .

En cuanto a la aplicación de terbutalina los niveles plasmáticos efectivos se asocian con efectos colaterales como cefalea y temblor en todos los pacientes. (2).

En resumen el incremento de la frecuencia cardíaca de 84 a 116 latidos por minuto, incremento de la presión diastólica de 61 a 72 mm/Hg. se concluye que una dosis alrededor de 2 microgramos de terbutalina por kilogramo de peso en 5 minutos seguidos de una infusión continua de 4.5 microgramos de terbutalina por kilo por hora es suficiente para el tratamiento del broncoespasmo severo en niños; debido a las variaciones individuales en el metabolismo y efectos clínicos de la droga, el ajuste de dosis podría ser evaluada a intervalos regulares . (5) .

La terapia de aerosol con salbutamol en niños con hiperreactividad bronquial, más del 80% de la droga queda impactada en las vías aéreas mayores, en las mejores condiciones sólo el 13% del fármaco cuyas partículas miden entre 1 a 5 micras, alcanza por sedimentación gravitacional las vías aéreas periféricas entre 6 y 17 división bronquial . Otra forma de inhaloterapia la constituye la nebulización la que preferentemente se hace con la ayuda de un flujo de oxígeno y que permite aportar mayores dosis del fármaco en niños severamente obstruidos con una duración de la nebulización de 10 a 20 minutos. Esto ha colocado al beta 2 adrenérgico , salbutamol,

entre los medicamentos de elección en pacientes con crisis asmática .  
(6) .

#### ANTECEDENTES

Con el descubrimiento en 1921 de que la aminofilina relajaba los músculos respiratorios lisos, se abrió un nuevo horizonte en el tratamiento en el tratamiento del broncoespasmo pulmonar reversible. Hasta finales de 1950 creció el interés por investigar el mecanismo de acción y manifestaciones tóxicas. Se han realizado investigaciones en el tratamiento de crisis asmática con medicamentos beta adrenérgicos y metilxantinas a dosis terapéutica encontrándose efectos colaterales como náuseas, vómito , dolor abdominal, temblores, taquicardia, cefalea, etc. (4) .

Actualmente ha incrementado el conocimiento de la farmacodinamia y farmacocinética de la teofilina, se dispone de la habilidad para medir concentración sérica y el desarrollo de confiables mediciones de niveles de toxicidad lo que le permite una gran eficacia. No hay efectos adversos severos si se mantienen niveles séricos menores de 20 mcg/dl. (4).

Los adrenérgicos son sustancias de preferencia para la crisis aguda de asma .La adrenalina, en dosis de 0.01 mgs/kg. sigue siendo utilizado en el departamento de urgencias para tratar los síntomas agudos del asma en un niño o un adulto joven. Las comparaciones entre adrenalina y aerosoles de agentes beta 2 en crisis asmática han demostrado su eficacia . (7).

#### FUNDAMENTACION DEL TEMA DE INVESTIGACION

Descripción de la situación que genera la investigación.

Tomando en cuenta el papel tan importante de los medicamentos beta adrenérgicos y aminofilina en el tratamiento de crisis asmática, presentándose reacciones colaterales mínimas a dosis terapéuticas, se encuentra gran inquietud en corroborarlo .Siendo en nuestro hospital, el salbutamol en nebulizaciones, la terbutalina subcutánea y la aminofilina intravenosa los medicamentos más utilizados en pacientes pediátricos con crisis asmá-

tica , debiéndose enfatizar en las reacciones colaterales, ventajas y desventajas de estos medicamentos .

Se ha puesto en discusión la superioridad de los medicamentos beta adrenérgicos y la aminofilina en cuanto a las reacciones colaterales.

#### JUSTIFICACION

El asma bronquial es motivo de consulta de urgencia que va en aumento dandose tratamiento con medicamentos beta adrenérgicos y aminofilina.

El presente estudio evaluará las reacciones colaterales del salbutamol en micronebulizaciones, terbutalina por vía subcutánea y aminofilina intravenosa a dosis terapéutica en pacientes pediátricos con crisis asmática .

Se profundizara más en el conocimiento de estos medicamentos dentro y fuera del área de urgencias pediatría.

Establecer un protocolo de estudio y tratamiento en pacientes con crisis asmática .

## MARCO TEÓRICO

## TEORIAS DE LA PATOGENESIS DEL ASMA

La teoría directa se deriva de las observaciones de los alergistas de que en algunos pacientes con rinitis alérgica, especialmente en niños, tienen ataque broncoespásmico atópico. El anticuerpo específico Ig E se libera en las vías aéreas y forma un enlace con un antígeno específico ( por ejemplo el polen ) , lo cual trae como consecuencia la iniciación de la síntesis y secreción de los mediadores de la inflamación por los mastocitos. La histamina y otros mediadores causan broncoconstricción por la estimulación directa de la contracción del músculo liso. La histamina ha sido mostrada como causante de la estimulación broncoconstrictora de los receptores H 1 en el músculo liso .

De gran interés actual son los leucotrienos, producto del metabolismo del ácido araquidónico por la vía de lipooxigenación, de donde se generan los leucotrienos C 4, D 4 , E 4 en conjunto constituyen la importante SRS-A. En el mecanismo alérgico interviene el concepto de los mediadores intracelulares AMP y GMP-cíclicos, ya que la liberación de mediadores por parte de las células cebadas y los basófilos implica una caída de AMPc con elevación de GMPc.(2).

La teoría beta-adrenérgica del asma .

Según esta teoría, el estado de la pared bronquial ( tono muscular, mucosa y secreción de moco ), se mantiene en equilibrio por acción de los sistemas adrenérgico y colinérgico. Mientras los sistemas colinérgico y alfa-adrenérgico promueven aumento en el tono muscular, edema y aumento en la producción de moco en los bronquios; el sistema beta 2 adrenérgico tiene efectos diametralmente opuestos. Los sistemas adrenérgico y colinérgico utilizan en última instancia el sistema de mediadores intracelulares AMPc y GMPc .activando o inhibiendo sus respectivas ciclasas .

Según Szentivay los pacientes con asma se caracterizan por una deficiencia o bloqueo en el sistema beta-2-adrenérgico; particularmente una deficiencia en la adenilciclase, con la consiguiente pobreza en la generación de GMPc por sobreactividad alfa-adrenérgica y colinérgica. (2).

Los receptores colinérgicos presentes en el músculo liso de las vías aéreas son unos potentes desarrolladores de la constricción del árbol respiratorio. Los receptores beta adrenérgicos en el músculo liso respiratorio son exclusivamente del subtipo beta 2. La estimulación de estos receptores causan relajación del músculo, por lo consiguiente broncodilatación. Ambos tipos de receptores están presentes en las vías aéreas distales. (7).

El tono broncomotor es regulado por concentraciones intracelulares de calcio en el aparato contráctil de las células del músculo liso respiratorio. En los individuos atópicos y ocasionalmente en los no atópicos, los alérgenos inhalados pueden atravesar al epitelio respiratorio y estimular una respuesta inmune en el tejido linfóideo de las vías aéreas, conocido como BALT (tejido linfóideo asociado a bronquios). Aún no se sabe cómo es que moléculas de tal dimensión (10 000 a 40 000 daltons) son capaces de atravesar el epitelio respiratorio, por lo que tal vez uno de los principales defectos en los pacientes asmáticos sea un aumento de la permeabilidad en la mucosa de las vías aéreas que permita a los antígenos llegar al BALT. Después de la primera exposición al antígeno el BALT responde produciendo reagentes que tienen la característica de fijarse a las células cebadas y basófilos recubiertas de dichos anticuerpos, reciben el nombre de células sensibilizadas; la presencia de estas células en un individuo indica que ha quedado sensibilizado a un antígeno, es decir, que se ha vuelto alérgico. En una segunda exposición al mismo antígeno éste se une a los anticuerpos homocitotrópicos fijados a la superficie de las células sensibilizadas. Cada antígeno se une a dos moléculas de anticuerpos homocitotrópicos para formar un puente. Este puente se altera y la estructura de los anticuerpos perturba la membrana celular. Cuando esto sucede, dentro de la célula se desencadena una cascada de reacciones bioquímicas que conducen a la fusión de los gránulos citoplásmaticos con la membrana celular. Esto permite la salida de ciertos compuestos conocidos como mediadores químicos. Otra característica anormal de los pacientes con asma es la liberación exagerada de los mediadores químicos.(7).

## MEDIADORES QUÍMICOS

Las células cebadas y los basófilos poseen en su citoplasma numerosos gránulos ricos en mediadores químicos como histamina, serotonina, cininas, SRS-A, prostaglandinas, PAF y ECF-A .

La liberación de estos mediadores por el mecanismo no lítico consiste en permitir la secreción del contenido de los gránulos de las células cebadas inducido por las Ig E ; este mecanismo no destruye a las células y los gránulos pueden volverse a formar , siendo este mecanismo responsable de la mayoría de las reacciones alérgicas , como el asma inmunológica .

Aminas vasoactivas. La histamina y la serotonina son los principales mediadores químicos de las reacciones alérgicas durante los primeros 60 minutos. En el humano la acción de la histamina es más importante que la serotonina provocan vasodilatación a nivel venular, contracción del músculo liso e hipersecreción glandular al controlar los niveles intracelulares de los nucleótidos cíclicos ( AMPc y GMPc ) de las células sobre las que actúan ( células blanco ) .

La histamina se sintetiza por descarboxilación de la L-histidina y la serotonina por hidroxilación del triptófano a 5-hidroxitriptófano y su sucesiva descarboxilación. Ambas aminas se almacenan en el interior de los gránulos del citoplasma de las células cebadas, basófilos y plaquetas .

Cininas. Las cininas aparecen 60 a 150 minutos después del estímulo y por ello su efecto es posterior al de la histamina. Las cininas más importantes son la bradicinina y la calidina; la primera se encuentra formada por un polipéptido de 9 aminoácidos y la calidina por un polipéptido de 10 aminoácidos. Ambas cininas provocan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular venular, dolor, contracción sostenida del músculo liso e hipersecreción glandular; todo esto lo logran al controlar los niveles intracelulares de AMPc y GMPc de sus células blanco .

SRS-A. La sustancia de reacción lenta de la anafilaxia es un lípido ácido que provoca vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular venular, aumento de la secreción glandular y contracción sostenida del músculo

lisis bronquial. Esta sustancia junto con las prostaglandinas, constituye el principal mediador químico en el asma .

Prostaglandinas. Aparecen 6-24 horas después del estímulo, potenciando el efecto de la histamina, serotonina y SRS-A.

La más importante de todas es la PGF 2 alfa que provoca hipersecreción glandular y espasmo sostenido del músculo bronquial por lo que , junto con la SRS-A, constituye el mediador químico más importante en el asma . Las prostaglandinas pueden ser inhibidas por los corticoides y los anti-inflamatorios no corticoides .

PAF. El factor activador o agregador plaquetario provoca agregación plaquetaria y liberación de histamina, aunque no poseen acción directa en el asma, pueden incrementar la respuesta de los reflejos mediados por el sistema parasimpático.

ECF-A. El factor quimiotáctico de los eosinófilos de la anafilaxia es un péptido ácido con peso molecular de cerca de 500 daltons que atrae eosinófilos al sitio de la reacción alérgica donde después de fagocitar a los complejos Ag/Ig E libera su contenido lisosomal. Las enzimas lisosomales de los eosinófilos son potentes inhibidores de los mediadores químicos . La histaminasa inactiva a la histamina, la arilsulfatasa B a la SRS-A y la fosforilasa D al PAF.

Estos compuestos enzimáticos tienen por objeto localizar o limitar la severidad de la reacción , por ello , es posible considerar a los eosinófilos como células antialérgicas o anti-inflamatorias .(7) .

#### CLASIFICACION

Aunque el asma es una enfermedad compleja que cursa con hiperreactividad bronquial a diversos estímulos y en la que intervienen factores genéticos inmunológicos, bioquímicos, neurológicos y psicológicos, su clasificación se basa en los estímulos que convierten al estado hiperreactor en cuadro clínico del asma. Cuando los estímulos que desencadenan el cuadro clínico son de naturaleza antigénica ( alergenos ) , el asma se denomina inmunológica ( extrínseca, alérgica, atópica ), mientras que cuando los estímulos

no parecen guardar relación con factores antigénicos, se le denomina asma no-inmunológica, ( intrínseca, no alérgica, criptogénica, infecciosa ).

Asma inmunológica. Generalmente aparece en individuos de corta edad, comenzando en la mayoría de los casos en las primeras dos décadas de la vida. Con frecuencia existen antecedentes familiares de alergia, aunque también puede presentarse en individuos sin tales antecedentes. Los ataques de asma son desencadenados por antígenos inhalados, alimentos o medicamentos; los más importantes son los primeros, entre los que sobresalen los siguientes; polen, esporas de mohos, pelos, caspa de animales, polvo casero, proteínas de ácaros y plumas de aves.

Asma no-inmunológica. Aparece en la edad adulta, habitualmente después de una infección de las vías aéreas respiratorias. No guarda relación con atopia ni con inhalación de antígenos comunes, aunque ciertos factores pueden influir en su ataque como infecciones respiratorias, tensión emocional, ejercicio etc. (2).

#### TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

Las 3 consideraciones generales para el tratamiento del asma son:

- a) Tratar el asma consiste en tratar un síndrome que resulta de la acción de factores predisponentes sobre un terreno predispuesto.
- b) Cada caso de asma es singular por lo que no hay una táctica terapéutica standar.
- c) Estos medios terapéuticos correctamente asociados son suficientes para lograr un pronóstico favorable.
  - El tratamiento preventivo.
  - El tratamiento sintomático.
  - El tratamiento de fondo.

En este caso nos enfocaremos al tratamiento con aminofilina, terbutalina y salbutamol en nebulizaciones.

Agentes Adrenérgicos.

Por sus características bioquímicas, son medicamentos broncodilatadores al actuar directamente sobre receptores en el músculo liso bronquial;



además tienen débil acción mucolítica, son inhibidores de la degranulación y liberación de mediadores de la inflamación, al estabilizar la membrana de la célula cebada .

Debido a su rápido metabolismo, son los más adecuados para estados agudos y con el desarrollo de nuevos agentes beta 2 selectivos se han convertido en la piedra angular del manejo de crisis asmática . (8) .

Hay tres clases de simpaticomiméticos disponibles para uso clínico:

- Catecolaminas.
- Resorcínoles.
- Saligeninas .

Las catecolaminas son rápidamente metabolizadas intracelularmente y en el tubo digestivo por la enzima catecol-o-metiltransferasa, por lo que su uso esta limitado a la administración subcutánea o endovenosa . La epinefrina y el isoproterenol son los más representativos de esta clase. Dentro de los efectos colaterales estan hipertensión arterial, arritmias e isquemia miocárdica y en algunos casos broncoespasmo paradójico. (8).

Los resorcínoles son producto de la manipulación estructural de las catecolaminas, haciendose resistentes a la degradación enzimática y por lo tanto de más larga duración y selectividad beta. La terbutalina pertenece a este grupo y se le considera agente beta no selectivo, sin propiedades alfa .

Entre los efectos colaterales de la terbutalina a niveles terapéuticos se encontro cefalea y temblor en todos los pacientes, incremento de la frecuencia cardiaca de 84 a 116 latidos por minuto, incremento de la presión sistólica de 115 a 129mm/Hg y un descenso de la presión diastólica de 72 a 61 mm/Hg . (5).

Las saligeninas son compuestos de selectividad específica para receptores beta 2, por lo que su principal sitio de acción es a nivel bronquial, disminuyendo así los efectos por estimulación beta 1 ( miocardio ), o alfa ( vasculatura periférica ) . El salbutamol ( albuterol ) es el más usado en nuestro medio. Entre las reacciones colaterales se refieren la positividad de hipocalcemia, temblores, arritmias, hipoxemia y en algunos casos broncoespasmo paradójico .

Pese a ello, los beta adrenérgicos son medicamentos de uso seguro, incluso en pacientes menores de un año . (8) .

Metilxantinas.

La aminofilina es frecuentemente utilizado en el manejo del asma es una combinación de teofilina 85% y etilendamina .

La teofilina se absorbe rápidamente por el estómago y el recto, se elimina en un 90% por biodegradación en el hígado, y el resto se elimina sin cambios por el riñón . Su vida media es de 4 a 6 horas y los niveles terapéuticos son entre 10 a 20 mcg/ml. La broncodilatación se debe a relajación del músculo liso, que se piensa debido a la inhibición de la fosfodiesterasa, así impide la degradación del AMPc , aumentando subsecuentemente la acción de adenosilmonofosfato cíclico AMPc . (9).

Otra acción de la teofilina consiste en estimular la liberación de catecolaminas endógenas.

Los efectos hemodinámicos observados con la teofilina incluyen efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos sobre el miocardio, con vasodilatación periférica . Los efectos colaterales son principalmente : cardiovasculares ( taquicardia, arritmias, hipertensión arterial ) ; gastrointestinales ( náuseas, vómito, dolor abdominal ) y del sistema nervioso central ( nerviosismo, cefalea, convulsiones ). (10) .

## MATERIAL Y METODOS

Durante el período comprendido de junio a octubre de 1992 se realizó un estudio prospectivo en pacientes con crisis asmática que acudieron al servicio de urgencias pediatría de edad comprendida entre los 3 y 12 años de edad, de ambos sexos, con datos de dificultad respiratoria de acuerdo a la clasificación de Leffert. Excluyéndose del estudio a pacientes con infección de vías aéreas inferiores como bronconeumonía o pacientes cardiópatas con fiebre reumática.

Eliminándose aquellos pacientes que previamente recibieron dos o más dosis de medicamentos beta adrenérgicos o aminofilina y que requirieron uso de esteroides para su control.

Tomándose en cuenta las variables de peso, sexo, edad, y reacciones colaterales del salbutamol en nebulizaciones, terbutalina subcutánea y aminofilina por vía intravenosa a dosis terapéutica.

En pacientes con dificultad respiratoria de acuerdo a la clasificación de Leffert. Se administró salbutamol en micronebulizaciones 50 a 100 microgramos cada 20 minutos por tres dosis, o terbutalina subcutánea 0.10 mililitros por cada 10 kgs. de peso, máximo 0.30 ml. cada 20 minutos por tres dosis en pacientes con Leffert 1 a 5.

Administrándose aminofilina intravenosa 5 mgs/kg/dosis cada 6 horas, máximo 3 a 4 dosis en pacientes con Leffert 6-7.

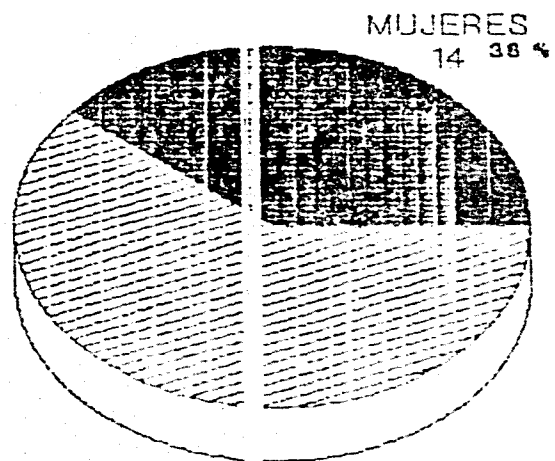
Observándose reacciones colaterales mínimas al término de la tercera dosis de cada medicamento.

## TABLAS DE DATOS

Se tomó una muestra de 36 pacientes de 3 a 12 años de edad de los cuales 22 son masculinos que corresponde a un porcentaje de 62%; y 14 son femeninos que corresponde a un porcentaje de 38%.

( Ver gráfica 1 y 2 ) .

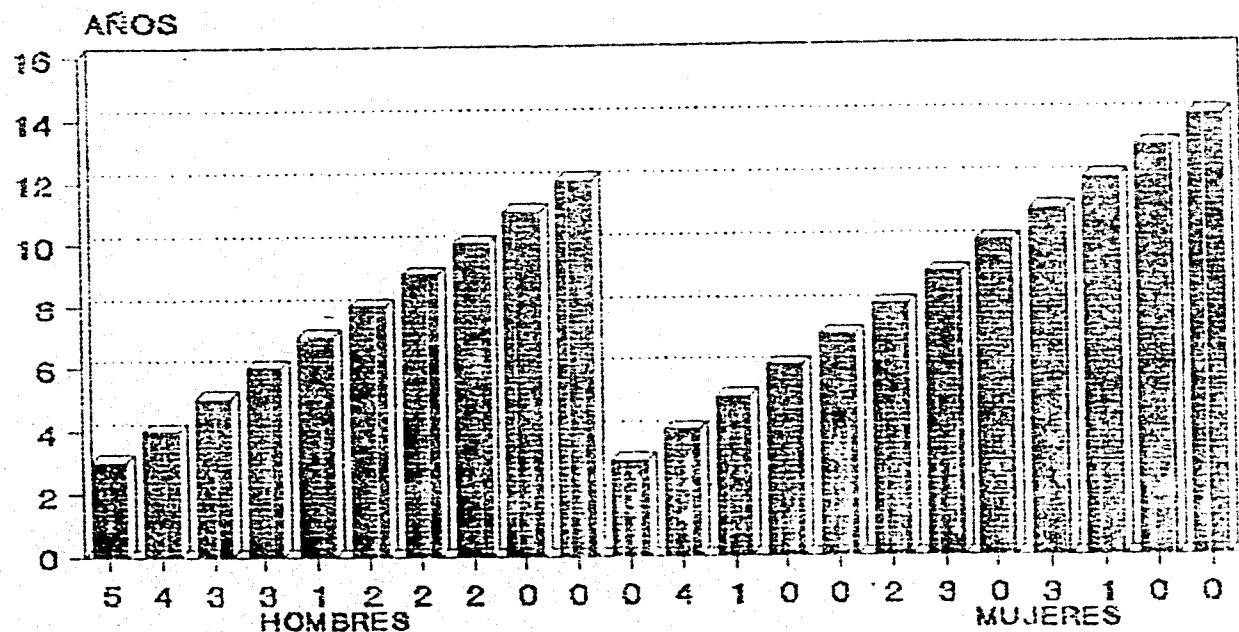
TOTAL DE PACIENTES  
HOMBRES Y MUJERES




( 1 )

1992

# PIRAMIDE PACIENTES



 PACIENTES

( 2 )

1992

## TABLAS DE DATOS

## Masculinos ( Edad )

## Distribución de frecuencias

años	Intervalo de clase	Frecuencia
	3-4	9
	5-6	6
	7-8	3
	9-10	<u>4</u>
		22

$$\text{Rango} = 10 - 3 = 7$$

## Femeninos ( Edad )

años	Intervalo de clase	Frecuencia
	4-5	5
	8-9	5
	11-12	<u>4</u>
		14

$$\text{Rango} = 12 - 4 = 8$$

## Masculinos ( Edad )

$$\text{Media} = 2.75$$

$$\text{Moda} = 5$$

$$\text{Mediana} = 2.5 \text{ años}$$

## Femenino ( Edad )

$$\text{Media} = 2.3$$

$$\text{MOFA} = 4$$

$$\text{Mediana} = 2.5$$

## TABLAS DE DATOS

## Masculinos ( peso )

Media= 21.4 kgs

Moda = 17

Mediana = 20.5

## Femeninos ( peso )

Media = 26 kgs

Moda = 29.5

Mediana = 28

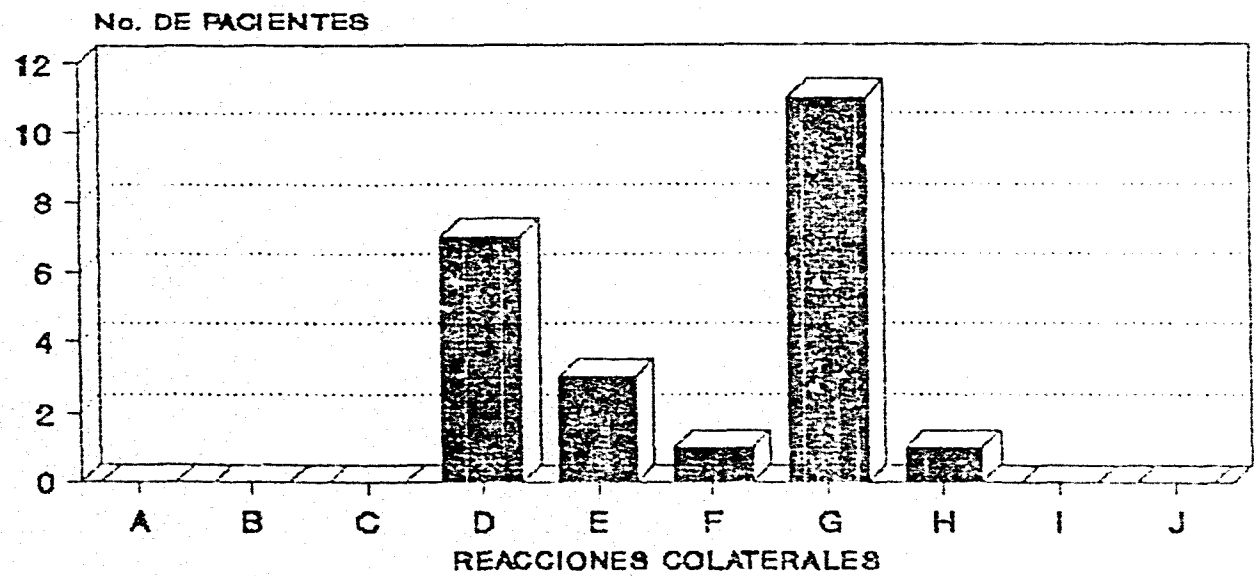
Reacciones Colaterales al  
término de la 3a. dosis .

Signos Síntomas	Terbutalina Subcutánea	Salbutamol Nebulización	Aminofilina Intravenosa	Total
Náuseas	0	1	5	6
Vómito	0	2	3	5
Dolor abdominal	0	0	1	1
Temblores	7	4	3	14
Nerviosismo	3	3	0	6
Cefalea	1	1	2	4
Taquicardia	11	7	5	23
Palpitaciones	1	3	1	5
Hipertensión	0	0	0	0
Otros	0	0	0	0
Total	23	21	20	64

Ver gráficas 3 , 4 y 5 .

# MEDICAMENTO ADMINISTRADO

## TERBUTALINA SUBCUTANEA



- A - NAUSEAS
- B - VOMITO
- C - DOLOR ABDOMINAL
- D - TEMBLORES
- E - NERVIOSISMO
- F - CEFALEA
- G - TAQUICARDIA
- H - PALPITACIONES
- I - HIPERTENSION
- J - OTROS

MUESTREO  

 PACIENTES

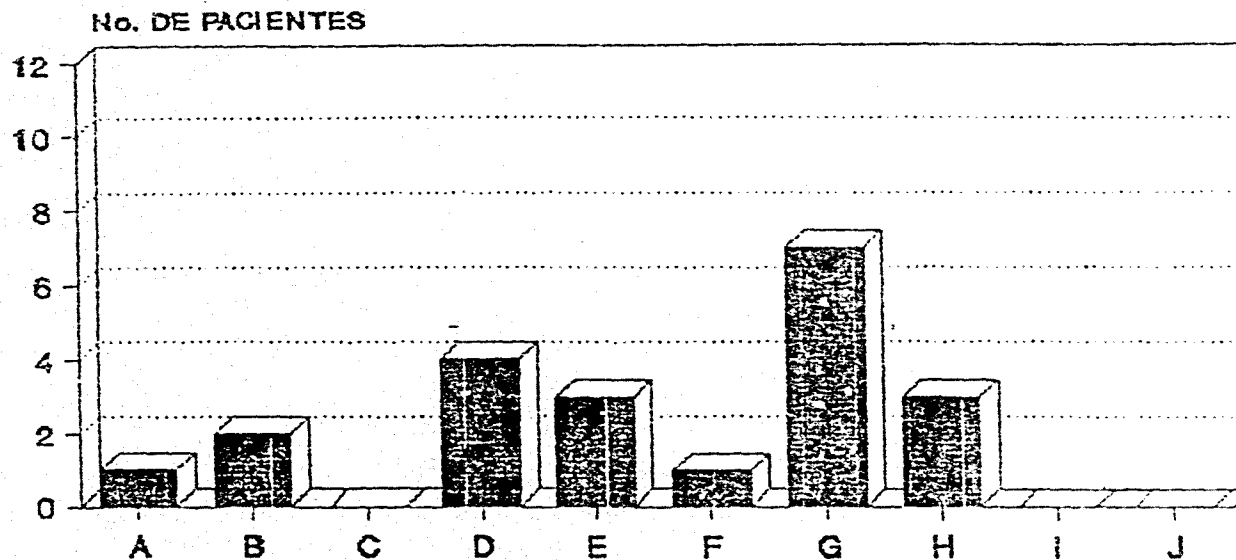
1802

( 3 )

ESTE TEXTO NO DEBE  
 SER REPRODUCIDO  
 SIN LA AUTORIZACION  
 DE LA COMISION  
 NACIONAL DE  
 CONTROL Y CALIDAD  
 DE LOS MEDICAMENTOS  
 19



## MEDICAMENTO ADMINISTRADO SALBUTANOL MICRONEBULIZACIONES



REACCIONES COLATERALES

A - NAUSEAS

B - VOMITO

C - DOLOR ABDOMINAL

D - TEMBLORES

E - NERVIOSISMO

F - CEFALEA

G - TAQUICARDIA

H - PALPITACIONES

I - HIPERTENSION

J - OTROS

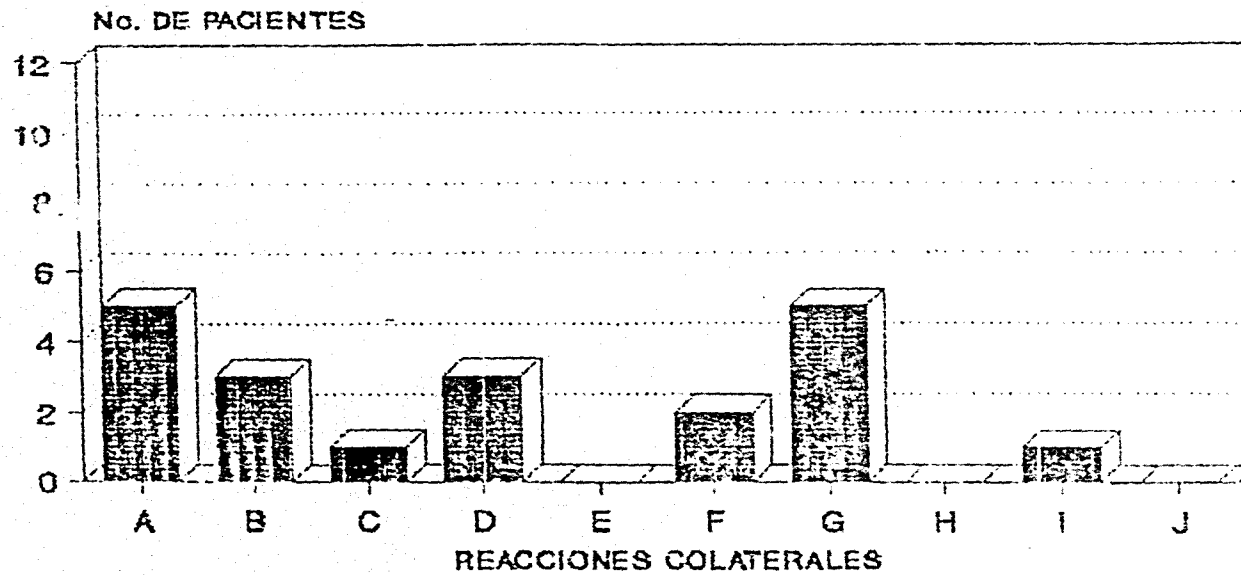
MUESTREO

PACIENTES

1992

( 4 )

## MEDICAMENTO ADMINISTRADO AMINAFILINA INTRAVENOSA



( 5 )

A - NAUSEAS

B - VOMITO

C - DOLOR ABDOMINAL

D - TEMBLORES

E - NERVIOSISMO

E - CEFALEA

G - TAQUICARDIA

H - PALPITACIONES

I - HIPERTENSION

J - OTROS

MUESTREO

PACIENTES

1082

## TABLAS DE DATOS

Grupo A fueron pacientes a quienes se les administró terbutalina por vía subcutánea .

Grupo B fueron pacientes a quienes se les administro salbutamol en nebulizaciones.

Grupo C fueron pacientes a quienes se les administro aminofilina por vía intravenosa .

0 = No presentaron signos o síntomas

1 = Si presentaron signos o síntomas .

Náuseas	A	B	C	Total	
0	12	11	7	30	$X^2$ (ji-cuadrada) = 8.4
1	0	1	5	6	p = 0.0149
Total				36	

Vómito	A	B	C	Total	
0	12	10	9	31	$X^2$ = 3.25
1	0	2	3	5	p = 0.196
Total				36	

Dolor abd.	A	B	C	Total	
0	12	12	11	35	$X^2$ = 2.06
1	0	0	1	1	p = 0.357
Total				36	

Temblores	A	B	C	Total	
0	5	8	9	22	$X^2$ = 3.04
1	7	4	3	14	p = 0.218
TOTAL				36	

Taquicardia	A	B	C	Total	
0	1	5	7	13	$X^2$ = 6.74
1	11	7	5	23	p = 0.034
Total				36	

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el método estadístico  $\chi^2$  ( Ji cuadrada ) , para analizar las reacciones colaterales de los medicamentos referidos anteriormente.

$$\text{Fórmula } \chi^2 = \frac{(\text{Frecuencias observadas} - \text{Frec. Esperadas})^2}{\text{Frec. Esperadas} .}$$

Con valor de significancia menor de 0.05

La prueba de Bartlett en cuanto a la homogeneidad de varianzas en el tratamiento fué de 0.08 con 95 % de confianza .

En cuanto al reporte de reacciones colaterales de náuseas y taquicardia , se rechaza la hipótesis de nulidad, ya que se reportaron valores menores de 0.05. Hay diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al resto de signos y síntomas no hay diferencias estadísticamente significativas, pero no hay información suficiente para rechazarla , ya que se reportaron valores mayores de 0.05 .

Se observaron tres grupos, el peso mínimo en el grupo A fué de 12 kgs . el máximo de 34kgs; en el grupo B el mínimo fué de 13 kgs y el máximo de 49 kgs; en el grupo C el mínimo fué de 14 kgs y el máximo de 29.5 kgs .

(14).

## RESULTADOS

En el período de estudio ingresaron 39 pacientes pediátricos de 3 a 12 años de edad con diagnóstico de crisis asmática con datos de dificultad respiratoria de acuerdo a la clasificación de Leffert, excluyéndose del estudio a 3 pacientes que previamente habían recibido más de dos dosis de medicamentos beta adrenérgicos .

En pacientes del grupo A, , quienes se administró terbutalina presentaron con mayor incidencia taquicardia y temblores; el grupo B ,se dió tratamiento con salbutamol en nebulizaciones , presentandose también taquicardia y temblores con mayor frecuencia. En el grupo C tratados con aminofilina intravenosa presentaron con mayor frecuencia taquicardia y náuseas. Teniendo valor estadísticamente significativo las reacciones colaterales de náuseas y taquicardia con reporte de Ji cuadrada menor de 0,05 .

## CONCLUSIONES

Con los tres tipos de medicamentos la reacción colateral más frecuente fué la taquicardia. Se encontró que la dosis del medicamento va en relación directa con las náuseas y taquicardia, en cuanto a la aminofilina . Pueden presentarse reacciones colaterales mínimas con los medicamentos beta adrenérgicos y aminofilina a dosis terapéuticas , concluyéndose que son medicamentos seguros en el tratamiento de crisis asmática .

## BIBLIOGRAFIA .

- 1 Edgar M : Tratamiento del asma en la consulta externa de urgencias de un hospital pediátrico. Bol. Sanit. Panam. 1989; 107 ( 2 ) : 101-105 .
- 2 Max, Salas : Síndromes pediátricos, fisiopatología clínica y terapéutica .Ed. Interamericana, 1987. 314-331 .
- 3 Raymundo R: Urgencia pediatría . Edición Méd. Hosp. Inf. Méx. 1982. 92
- 4 Mies W : Efectos de la teofilina. Jornal. Ped. 1987; 111 ( 3 ) : 471-474 .
- 5 Fuglsang P : Relación dosis respuesta con terbutalina intravenosa en niños con asma . Jornal. Ped. 1989 ; 114 ( 2 ) : 315-319 .
- 6 Guido G : Terapia de aerosol ambulatoria en niños con hiperreactividad bronquial . Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. 1990 ; 47 ( 1 ) : 59-61 .
- 7 Leff A : Neurofisiología y farmacología del broncoespasmo . Chest. 1982; 224 .
- 8 Romeo S. y Cols: Manejo del status asmático en niños. Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx. 1991; 48 ( 9 ) : 611-621 .
- 9 Samuel A : Intoxicación por aminofilina . Clin. Ped. Nort. 1987 : 1 : 71-81 .
- 10 Littenberg A : Efectos adversos de aminofilina. Jam. Aust. 1988; 258 ( 11 ) : 1678-1684 .
- 11 Bentur L : Control de nebulizaciones con albuterol en niños menores de dos años en asma aguda. Jornal. Ped. 1992; 89 ( 1 ) : 133-136 .

## BIBLIOGRAFIA .

- 12 Oswaldo A : Tratamiento de la fase aguda del asma. Rev. Méx. Ped. 1990; 347-350.
- 13 Curtis N. y Cols: Toxicidad de teofilina 116 casos . Americ. Jornal. Ped. 1990; 88: 567-576 .
- 14 Ignacio M: Protocolo de investigación, lineamientos para su elaboración y análisis. Ed. Trillas, 1991; 122-137.