

Reacciones adversas por salbutamol en pacientes asmáticos: reflexiones acerca del uso en las exacerbaciones

Adverse reactions from salbutamol in asthmatic patients: reflections on its use and exacerbations

Reações adversas ao salbutamol em pacientes asmáticos: reflexões sobre o seu uso e exacerbações

Nancy De Olivera¹, Lorena Pardo², Gabriela Monteverde³, Flor Saralegui³, Virginia Kanopa⁴, Gustavo Giachetto⁵

Resumen

Las afecciones respiratorias agudas son la primera causa de consulta e ingreso hospitalario en los meses de invierno, y entre ellas el asma ocupa un lugar preponderante. El salbutamol es un broncodilatador con eficacia demostrada en las exacerbaciones y se utiliza de primera línea en el tratamiento. El objetivo de la presente comunicación es analizar dos casos clínicos de niños asmáticos que presentaron efectos adversos al salbutamol y requirieron el ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva. Se propone revisar los efectos adversos del salbutamol empleado en crisis asmáticas y analizar las alternativas terapéuticas en esta enfermedad. Los síntomas de los efectos secundarios pueden confundirse con los causados por la propia enfermedad, por lo que puede usarse el fármaco de modo excesivo y es importante conocer el perfil posológico y caracterizar los posibles efectos secundarios en los pacientes para usar de manera racional y segura este medicamento.

Palabras clave: Albuterol
Estado asmático
Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos
Acidosis
Hiperglucemia

Summary

Acute respiratory conditions are the first cause of consultation and hospital admission in the Winter months, being asthma the most important. Salbutamol is a bronchodilator with proven efficacy in exacerbations used first-line in treatment. The objective of this paper is to analyze two clinical cases of asthmatic children who presented adverse effects to salbutamol and required admission to the Intensive Care Unit. It is proposed to review the adverse effects of salbutamol used in asthmatic crises and to analyze therapeutic alternatives in this disease. Symptoms of

1. Prof. Adj. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Adj. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Exresidente de Pediatría. UDELAR.

4. Prof. Agda. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Prof. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.
Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de interés.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 13 julio 2020

Fecha aprobado: 25 abril 2021

doi: 10.31134/AP.92.2.5

side effects can be confused with those caused by the disease itself, determining the excessive use of this drug, thus, it is important to know the dosage profile and characterize the possible side effects to make rational and safe use of this drug.

Key words: Albuterol
Status asthmaticus
Drug-related side effects and adverse reactions
Acidosis
Hyperglycemia

Resumo

As doenças respiratórias agudas são a primeira causa de consultas e internações nos meses de inverno e a asma ocupa é a mais importante. O salbutamol é um broncodilatador com eficácia comprovada nas exacerbações e é usado como tratamento de primeira linha. O objetivo desta comunicação é analisar dois casos clínicos de crianças asmáticas que apresentaram efeitos adversos ao salbutamol e necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva. Propõe-se revisar os efeitos adversos do salbutamol utilizado na crise asmática e analisar as alternativas terapêuticas nessa doença. Os sintomas de efeitos colaterais podem ser confundidos com os causados pela própria doença, determinando o uso excessivo desse medicamento, sendo importante conhecer o perfil posológico e caracterizar os possíveis efeitos colaterais nos pacientes para fazer um uso racional e seguro desse medicamento.

Palavras chave: Albuterol
Estado asmático
Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos
Acidose
Hiperglicemia

Introducción

Los agonistas β_2 selectivos como el salbutamol, debido a su eficacia broncodilatadora, representan el tratamiento de rescate de primera línea de las exacerbaciones del asma⁽¹⁾.

La vía inhalatoria es la de elección debido a la rapidez de acción y a la escasa biodisponibilidad sistémica, por lo que constituye una forma de administración segura con escasas reacciones adversas a medicamentos (RAM)⁽¹⁾.

En la práctica clínica, con las dosis habitualmente recomendadas, es posible observar cefalea, taquicardia y temblor. Se trata de RAM frecuentes, leves y autolimitadas⁽²⁾.

RAM cardiovasculares, respiratorias o metabólicas severas suelen observarse en sobredosis, administración en nebulización continua o por vía intravenosa, especialmente en el tratamiento de pacientes con crisis asmáticas graves^(2,3).

Es importante considerar que, al igual que lo que sucede con otros fármacos, la respuesta a los agonistas β_2 selectivos es heterogénea y existe variabilidad individual. Esta se vincula con características propias del paciente y de su enfermedad, además de con la dosis y forma de administración. Se ha comunicado la posibilidad de desarrollar acidosis metabólica con hiperlactacidemia con la administración de estos fármacos en algunos pacientes, con el riesgo de malinterpretar esta RAM con un empeoramiento de la enfermedad⁽⁴⁾.

A continuación, se describen dos casos de niños asmáticos que presentaron RAM metabólicas a salbutamol inhalatorio y requirieron ingreso a Unidad de Terapia Intensiva (UTI). El objetivo es revisar este tipo de reacciones y los factores asociados a su aparición, así como plantear estrategias para minimizar el riesgo.

Caso clínico 1

Niña de 8 años, asmática persistente, con antecedente de acidosis láctica durante una exacerbación asmática. Instala 4 días previos al ingreso crisis asmática. En domicilio recibe salbutamol inhalado, se desconoce la dosis. Ante la persistencia de la sintomatología consulta en centro de salud, se administra oxígeno (O_2) con máscara con reservorio 5 l/min, prednisona 60 mg v/o, salbutamol nebulizado 5 mg cada 20 min durante una hora (dosis total 15 mg) y bromuro de ipratropio con inhalador de dosis medida (IDM) 6 puff cada 20 min por una hora (dosis total 360 μ g). Ante la peoría se traslada al servicio de emergencia con salbutamol en nebulización continua (5 mg). Al arribo lúcida, bien hidratada, habla entrecortada. Palidez cutánea, frecuencia cardíaca (FC) 150 cpm, tiempo de recoloración (TR) menor a 2" y pre-

Tabla 1. Soporte respiratorio y evolución clínica y gasométrica.

Fecha	pH	PCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Salbutamol (dosis)	FC (lpm)	FR (rpm)	Sat O ₂ (%)	Soporte respiratorio
11/5 DEP	7,36	31,8	17,4	6,8	Nebulizado 23,75 mg/5 h	150	50	87	CN – MFL
12/5 UTI	7,31	26	13,1	9,1	Se suspende	156	52	95	OAF – VNI
13/5 UTI	-	-	-	1,1	0	-	-	-	-
15/5 CM	7,41	36,8	22,9	2,8	0	80	24	95-97	CN 2 l/min

DEP: Departamento de Emergencia; UTI: Unidad de Terapia Intensiva; CM: cuidados moderados; CV: cánula nasal; OAF: oxigenación de alto flujo; VNI: ventilación no invasiva.

sión arterial (PA) 100/80mmHg. Frecuencia respiratoria (FR) 50 cpm, tiraje alto y bajo, saturación de oxígeno (SatO₂) 87% con cánula nasal (CN) 1 l/min. A la auscultación, sibilancias difusas bilaterales. *Pediatric Asthma Score* (PAS) 14 puntos. Con diagnóstico de crisis asmática severa se indica O₂ con máscara de flujo libre, nebulización continua con salbutamol 15 gotas (3,75 mg), hidrocortisona intravenosa 400 mg, sulfato de Mg 1.750 mg y suero fisiológico (SF) 500 ml en 30 min. Al no mejorar, se inicia oxígeno de alto flujo (OAF) 70 l/min, 70% de FiO₂ y se administra aminofilina i/v, dosis carga 160 mg, con mantenimiento 19 mg/h. Ante la persistencia de la insuficiencia respiratoria (IR) ingresa a UTI. La radiografía de tórax mostró hiperinsuflación e infiltrado bilateral difuso, silueta cardiopericárdica en gota. En la tabla 1 se muestra la evolución clínica y gasométrica. El ionograma mostró: Na⁺ 139 mEq/l, K⁺ 2,9 mEq/l, Cl⁻ 101 mEq/l, Ca⁺⁺ 1,17 mmol/Ll. Glicemia 3,07 g/l. Cetonemia negativa. Agrega excitación psicomotriz, alucinaciones y temblores distales ante el hallazgo de acidosis metabólica con hiperlactasidemia, hipokalemia e hiperglicemia se plantea RAM a salbutamol.

Se realiza carga de suero fisiológico (SF), conexión a *continuous positive airway pressure* (CPAP) durante 48 horas, corrección de acidosis con suero bicarbonatado 1/6 M y se suspende el salbutamol. Se mantiene aminofilina, corticoterapia e inicia ampicilina-sulbactam y claritromicina.

Con buena evolución pasa a cuidados moderados. Dado que persistía con elementos canaliculares obstructivos, se reinstala salbutamol IDM 200 µg cada 6 horas, con buena tolerancia. Se otorga alta domiciliaria a los 3 días.

Caso clínico 2

Varón de 4 años, asmático persistente. Instala 5 días previos al ingreso crisis asmática. En domicilio recibe

salbutamol inhalatorio (se desconoce la dosis), sin mejoría. En el centro de salud se realizan series de salbutamol nebulizado durante 2 horas, se desconocen las dosis. Persiste con fatiga y se constata SatO₂ 90% VEA. Se inicia oxigenoterapia con CN 2 l/min, corticoterapia vía oral y se traslada al servicio de emergencia. Ingresa con regular estado general, FC 100 cpm, FR 32 rpm, TR instantáneo y SatO₂ 95% con CN 2 l/min. Tiraje alto y bajo, espiración prolongada con mala entrada de aire bilateral, subcrepitantes bilaterales y sibilancias inspiratorias. PAS 10 puntos, se plantea crisis asmática moderada.

Se realiza nebulización continua con salbutamol 20 gotas (5 mg), bromuro de ipratropio 20 gotas (250 µg) y dos pulsos intravenosos de sulfato de Mg (se desconoce la dosis). Presenta mejoría parcial de la dificultad respiratoria, agrega vómitos y taquicardia de 126 cpm.

En la tabla 2 se muestra la evolución clínica, metabólica y gasométrica. Glicemia 4,96 g/l, ionograma Na⁺ 134 mEq/l, K⁺ 3,7 mEq/l, Cl⁻ 97,3 mEq/l, Ca⁺⁺ 1,19 mmol/l. Azoemia y creatinemia normales. Hemoglobina 12,6 g/dl, leucocitos 6.400/mm³, neutrófilos 86,6%, plaquetas 173.000/mm³. Procalcitonina 1,10 ng/ml. Proteína C reactiva 37,2 mg/l. Electrocardiograma y creatina-fosfocinasa normales.

Ante el hallazgo de hiperglicemia, acidosis metabólica con hiperlactasidemia, taquicardia e hipoxemia mantenidas ingresa a UTI, donde se realiza carga de SF, conexión a CPAP durante 48 horas, salbutamol nebulizado 10 gotas (2,5 mg) cada 6 horas, bromuro de ipratropio nebulizado 20 gotas (250 µg) cada 6 horas, aminofilina intravenosa (0,8 mg/kg/h) e hidrocortisona. Permanece 3 días con buena evolución, pasando luego a sala de cuidados moderados. Presenta hipopotasemia leve 3,2 mEq/l, que se corrige. Buena evolución posterior, se otorga alta a domicilio.

Tabla 2. Soporte respiratorio y evolución clínica, metabólica y gasométrica

Fecha	pH	pCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	Lactato (mmol/l)	Glicemia (g/l)	K ⁺ (mEq/l)	Salbutamol (dosis)	Frecuencia cardíaca (lpm)	Frecuencia respiratori a (rpm)	Saturación O ₂ (%)	Soporte respiratorio
21/6 DEP	7,32	32,1	16,2	7,6	4,96	3,7	Series nebulizado + Nebulización continua	100	32	95	CN 2 l/min
22/6 CREA	7,40	34,1	20,8	0,9	1,09	3,8	0	120	34	98	VNI
24/6 UTI	7,40	40,5	24,3	-	1,87	4,5	Nebulizado 2,5 mg c/6 h	-	-	-	VNI
26/6 CM	7,37	50	28,9	1,6	1,64	3,6	Nebulizado 3,75 mg c/6 h	70	24	97	CN 2 l/min
27/6 CM	7,34	50,5	26,7	3,0	2,34	3,2	IDM 400 mcg c/6 h	100	30	98	CN 2 l/min

DEP: Departamento de Emergencia; CREA: cuidados respiratorios especiales agudos; UTI: Unidad de Terapia Intensiva; CM: cuidados moderados; CV: cánula nasal; VNI: ventilación no invasiva.

Discusión

Los dos casos clínicos descriptos muestran ejemplos de niños asmáticos que requieren de la administración de salbutamol inhalatorio para el tratamiento de rescate. Se debe recordar que los β_2 agonistas inhalatorios son los fármacos de elección para el manejo inicial de la crisis asmática, debido a su rápido y potente efecto broncodilatador dosis dependiente. Sin embargo, en la práctica clínica las RAM –especialmente cefalea, temblor y taquicardia– son frecuentes y están relacionadas con la dosis administrada, el mecanismo de acción y la vía de administración (son especialmente frecuentes cuando se administra por otras vías como la intravenosa)^(5,6). Se ha descrito también que cuando se administra especialmente en nebulización puede causar hipoxemia transitoria, sobre todo en niños pequeños (menores de 18 meses), por lo cual se recomienda la administración de oxigenoterapia de forma suplementaria. En caso de sobredosis, puede producir además hiperactividad y efectos metabólicos, como hipokalemia, hiperglicemia y acidosis láctica. Estos efectos, también predecibles en función de su mecanismo de acción, deben considerarse en la evaluación y tratamiento de pacientes asmáticos, ya que pueden complicar su manejo y exigen monitorización y eventual suspensión y sustitución por otros tipos de tratamiento^(7,8).

Recientemente, la *Food and Drug Administration* (FDA) advierte sobre los efectos potencialmente graves

asociados a β_2 agonistas de acción prolongada, fundamentalmente en niños de entre 4-11 años. Se revisa, a propósito de esto, el desarrollo de tolerancia a este medicamento, los mecanismos implicados en las RAM y el rol de los polimorfismos en estos receptores en esta respuesta farmacológica⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En la tabla 3 se resumen las RAM y efectos tóxicos del salbutamol⁽⁸⁾.

En los dos casos analizados se observaron efectos iónicos (hipokalemia) y metabólicos potencialmente graves (hiperglicemia, acidosis láctica). Estos efectos se observaron tras recibir dosis acumulativas de salbutamol inhalatorio en diferentes ámbitos de atención: domicilio, prehospitalaria y hospitalaria. Es probable que, al tratarse de pacientes con broncoobstrucción severa en los diferentes momentos asistenciales, no se haya considerado el tratamiento previo. Se destaca que es necesario registrar de modo adecuado la pauta posológica que se utilizó en cada nivel de atención, para evitar el reinicio del tratamiento como si no hubiera recibido otras dosis. Este constituye un factor de riesgo frecuente que puede llevar a sobredosis con efectos metabólicos severos y que podría estar implicado en estos casos.

Asimismo, es relevante educar a la familia en el manejo inicial de la crisis asmática en domicilio con un adecuado uso de la técnica inhalatoria y con pautas posológicas claras.

Tabla 3. Principales reacciones adversas y efectos de intoxicación del salbutamol en los diferentes sistemas.

Sistema	Reacción adversa	Efecto intoxicación
Cardiovascular	Taquicardia, palpitaciones, vasodilatación periférica. Raramente arritmias cardíacas Casos de isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad preexistente.	Taquicardia sinusal, hipotensión, prolongación del Intervalo QT, alteraciones de la onda T inespecíficas, elevación de CPK tras nebulización continua de salbutamol.
Sistema nervioso	Cefalea, temblor (especialmente de manos), nerviosismo, hiperexcitabilidad.	Temblor, agitación, nerviosismo, alucinaciones, euforia y convulsiones.
Hipersensibilidad	Reacción alérgica, sudoración. Muy raramente reacción de hipersensibilidad inmediata (angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión, colapso).	
Respiratorio	Broncoespasmo paradójico	Taquipnea y broncoespasmo paradójico.
Hematológico		Leucocitosis y trombocitopenia.
Metabólico	Raramente irritación de boca y garganta, hipopotasemia, calambres musculares Acidosis láctica.	Hipokalemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hipoglucemia tardía tras la elevación rápida glicemia inicial, (primeras 6 a 8 horas), acidosis láctica, náuseas o vómitos e hipertermia.

En adultos se han comunicado casos de acidosis láctica en el tratamiento de crisis asmáticas graves; sin embargo, en niños las publicaciones son escasas^(3,11). La prevalencia de este fenómeno en niños es desconocida y es probable que se trate de un problema infradiagnosticado.

Es posible que la hipokalemia tenga una causa multifactorial, ya que ambos pacientes recibieron concomitantemente salbutamol, corticoides y aminofilina, lo que aumenta el riesgo de esta disonía.

La acidosis láctica es un trastorno grave del metabolismo intermediario, potencialmente letal. El lactato, producto final del metabolismo anaerobio, resulta de la fermentación del ácido pirúvico. La fisiopatología durante las crisis asmáticas es incierta, y se atribuye a hipoxia, aumento de trabajo respiratorio y un eventual compromiso hemodinámico. Asimismo, los β_2 adrenérgicos provocan aumento del ácido láctico: inducen glucogenólisis y lipólisis, inhiben directamente la piruvato deshidrogenasa. La acidosis láctica ocasiona hiperventilación y sensación de disnea, lo que puede interpretarse como falta de respuesta al tratamiento y causar que se incremente la dosis de broncodilatador a administrar^(3,12,13).

El primer caso presentó además excitación psicomotriz, alucinaciones y temblores distales, que, aunque pueden estar relacionados con los efectos centrales del salbutamol, también pueden vincularse a los efectos estimulantes de los otros fármacos recibidos, así como a la hipoxemia⁽⁴⁾.

La prevención de estos efectos requiere que se preste especial atención a las máximas dosis recomendadas por

vía inhalatoria y, en caso de necesidad, al empleo de fármacos de segunda línea en forma precoz cuando la respuesta no es suficiente. Las guías mencionan que la terapia de oxígeno controlada o titulada proporciona mejores resultados clínicos que la terapia de oxígeno al 100% de alto flujo. La oxigenoterapia por cánula nasal a alto flujo se aplica en sala de cuidados moderados y en el Departamento de Emergencia Pediátrica (DEP) con buenos resultados, con lo que se ha extendido su uso al tratamiento de soporte de la crisis asmática moderada-severa junto con los fármacos incluidos en el protocolo de tratamiento⁽¹⁴⁾.

Se debe incluir en estos casos la monitorización de las RAM con ionograma, glucemia, gasometría y medición del ácido láctico, ya que varios de estos efectos pueden ocurrir en dosis terapéuticas o tóxicas.

Finalmente, el caso 1 presentaba antecedentes de acidosis láctica durante el tratamiento de una crisis asmática, lo que representó un desafío terapéutico, ya que podrían existir mecanismos intrínsecos, como polimorfismos en los receptores adrenérgicos β_2 agonistas, que explicarían la aparición de la acidosis láctica constatada en las dos internaciones del caso 1^(8,11).

En suma, el asma es la enfermedad crónica pulmonar más prevalente de la infancia, y el salbutamol tiene un rol protagónico en el control de las exacerbaciones, por lo que es frecuente su uso.

Las RAM y efectos tóxicos de este fármaco pueden confundirse con los causados por la propia enfermedad, por lo que puede usarse el fármaco de modo excesivo. Es necesario analizar las dosis acumuladas durante toda la intervención terapéutica. Debe conocerse el perfil

posológico utilizado así como las dosis máximas y caracterizar los posibles efectos secundarios en los pacientes para usar de manera racional y segura este medicamento.

La notificación de todas las RAM al sistema nacional de farmacovigilancia contribuye al conocimiento de su epidemiología y al desarrollo de estrategias para la gestión de los riesgos.

Referencias bibliográficas

1. **Barnes P.** Farmacología pulmonar. En: Brunton L, Chabner B, Knollmann B, eds. Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. México: McGraw-Hill, 2011:1031-66.
2. **Barasoain A, Velasco R.** Intoxicación por broncodilatadores. In: Mintegui S, ed. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3 ed. Madrid: Ergón, 2012:191-202.
3. **Gómez M, García A, Ibarra I, Pérez J.** Acidosis láctica secundaria a inhalación de dosis elevadas de salbutamol. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69(6):586-7.
4. **Ullmann N, Caggiano S, Cutrera R.** Salbutamol and around. *Ital J Pediatr* 2015; 41(Suppl 2):A74. doi: 10.1186/1824-7288-41-S2-A74
5. **Prego J, Schabiague G, De Leonardis D, Pujadas M.** Tratamiento de la crisis asmática con salbutamol intravenoso y en nebulización continua en emergencia. *Arch Pediatr Urug* 2001; 72(Supl 1):S5-13.
6. **Kenyon C, Fieldston E, Luan X, Keren R, Zorc J.** Safety and effectiveness of continuous aerosolized albuterol in the non-intensive care setting. *Pediatrics* 2014; 134(4):e976-82.
7. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos.** Ficha técnica: Salbutamol. Madrid: AEMPS, 2019. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>. [Consulta: 18 diciembre 2019].
8. **Food and Drug Administration.** Ficha técnica: Proventil® HFA (albuterol sulfate), inhalation aerosol. Silver Spring, MD: FDA, 2009. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020503s039lbl.pdf. [Consulta: 18 diciembre 2019].
9. **Taylor D.** Beta-adrenergic receptor polymorphisms: relationship to the beta-agonist controversy and clinical implications. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(18):3195-203.
10. **Kersten E, Koppelman G, Thio B.** Concerns with beta2-agonists in pediatric asthma - a clinical perspective. *Pediatr Respir Rev* 2017; 21:80-5.
11. **Liedtke A, Lava S, Milani G, Agostoni C, Gilardi V, Bianchetti M, et al.** Selective β 2-adrenoceptor agonists and relevant hyperlactatemia: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019; 9(1):71. doi: 10.3390/jcm9010071
12. **Martínez M, Bodan A, García E.** Lactic acidosis and asthma exacerbation. *Arch Bronconeumol* 2019; 55(1):52. doi: 10.1016/j.arbres.2018.03.016
13. **González D, Concha A, Menéndez S, García I.** Acidosis láctica por salbutamol en un niño con crisis asmática grave. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71(1):82-3.
14. **Morosini F, Tórtora S, Amarillo P, Alonso B, Más M, Dall'Orso P, et al.** Canula de alto flujo en niños con crisis asmática en un servicio de urgencias pediátrico. *Arch Pediatr Urug* 2017; 88(3):142-8.

Correspondencia: Dra. Nancy De Olivera.
Correo electrónico: nancydeolivera@hotmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa
Nancy De Olivera ORCID 0000-0001-7682-7109, Lorena Pardo ORCID 0000-0002-4827-5893,
Gabriela Monteverde ORCID 0000-0003-4504-5731, Flor Saralegui ORCID 0000-0002-3214-3773,
Virginia Kanopa ORCID 0000-0003-4841-9882, Gustavo Giachetto ORCID 0000-0003-3775-4773