



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/RCHP



EDITORIAL

El lado B del uso de beta-agonistas en niños con falla respiratoria aguda



The B side of using beta agonists in children with acute respiratory failure



La falla respiratoria aguda es uno de los principales motivos de consulta en unidades de emergencia y de hospitalización en unidades de cuidados intensivos pediátricos, y es causada predominantemente por infecciones virales y bacterianas. Su tratamiento es de soporte, mientras se resuelve la causa desencadenante.

Los fármacos beta-agonistas son ampliamente usados en el tratamiento de la obstrucción al flujo aéreo, y sus efectos más ampliamente conocidos son la broncodilatación y la reducción de la resistencia de las vías aéreas, el barrido de fluidos de los espacios alveolares, la disminución de la inflamación asociada a neutrófilos y la reparación epitelial y endotelial. En el pasado se creía que estos eran benignos, y podían ser de ayuda. En muchos hospitales se administran rutinariamente a todos los pacientes hospitalizados, incluso a aquellos con ventilación mecánica. Sin embargo, y a pesar de la potencial racionalidad de su uso, estos últimos años se ha cuestionado su efectividad tras la realización de estudios aleatorizados controlados de gran escala, finalizados prematuramente por futilidad y seguridad.

El β -agonist Lung Injury Trial (BALTI-1) fue el primer estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en un centro, destinado a evaluar en pacientes adultos el efecto de los beta-agonistas sobre agua extravascular pulmonar (EVLW, *extravascular lung water*). Este reportó una reducción del EVLW al séptimo día, de la permeabilidad capilar pulmonar y presiones de vía aérea respecto a placebo, pero con una tendencia a mayor frecuencia de taquicardia y arritmias supraventriculares¹.

El estudio AlbuteroL for the Treatment of ALI (ALTA) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, de salbutamol nebulizado en adultos con lesión pulmonar aguda (ALI, *acute lung injury*). Este estudio fue detenido por futilidad tras haber enrolado a 282 pacientes; los pacientes tratados con salbutamol tuvieron una tendencia a una mayor permanencia en ventilación mecánica y mortalidad, además de los conocidos efectos deletéreos cardiovasculares².

Finalmente, el ensayo BALTI-2 estudió el uso temprano de salbutamol endovenoso en adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Este ensayo inició su enrolamiento en diciembre de 2006 con el objetivo de reclutar a 1334 pacientes, pero fue detenido en marzo de 2010, tras el segundo análisis interino, por aspectos concernientes a su seguridad, debido a un incremento en la mortalidad a 28 días en los pacientes tratados con salbutamol. Además, los pacientes tratados con salbutamol tuvieron una mayor frecuencia de taquicardia, nuevas arritmias y acidosis láctica grave³.

Quizás la principal pregunta que debemos hacernos es por qué los pediatras insistimos en usar beta-agonistas en niños con falla respiratoria aguda pese a la amplia difusión de los

*Autor para correspondencia:

Correo electrónico: pcrucesr@gmail.com (Pablo Cruces R.).

estudios mencionados. Probablemente la respuesta se sustente en diferencias relevantes entre la falla respiratoria aguda pediátrica y la del adulto. Los estudios previamente mencionados seleccionaron pacientes con SDRA/ALI, entidades francamente restrictivas. Sin embargo, grandes estudios epidemiológicos en pacientes pediátricos muestran que la falla respiratoria aguda también es predominantemente restrictiva, donde hasta el 79% de los niños con falla respiratoria aguda cumplen criterios diagnósticos de SDRA⁴⁻⁶. Esto es algo fácil de corroborar en el estudio rutinario de la mecánica pulmonar de nuestros pacientes con falla respiratoria aguda, donde se observa que la mayor parte del trabajo respiratorio es elástico y no resistivo. Concordantemente, en bronquiolitis viral, causa importante de falla respiratoria aguda en pediatría, el uso de broncodilatadores ha fracasado en demostrar un beneficio consistente en diversos estudios clínicos.

Por otra parte, los efectos adversos sobre la hemodinámica también son ampliamente conocidos en pediatría, donde la estimulación de receptores β_2 miocárdicos aumentan el consumo de oxígeno regional, con efectos deletéreos sobre la función miocárdica, especialmente acentuados en pacientes hipoxémicos. Además, el salbutamol tiene conocidos efectos vasodilatadores, lo que puede empeorar el desequilibrio entre ventilación y perfusión, aumentado de preponderancia de zonas 1 de West (zonas bien ventiladas y mal perfundidas, efecto tipo espacio muerto). Hay que recordar que, en pacientes con SDRA, el espacio muerto es directamente proporcional al *shunt*: a mayor colapso pulmonar, mayor sobredistensión de las unidades alveolares remanentes. Es por ello que un incremento en el espacio muerto se asocia a mayor mortalidad.

También es conocida la asociación entre β_2 y acidosis láctica tipo B, debido a un incremento en la glicogenolisis musculoesquelética. Visto desde otra perspectiva, aquellos pacientes taquicárdicos y con acidosis láctica debido al empleo de β_2 agonistas, serán propensos a una reanimación más agresiva con fluidos al malinterpretarse como shock, agravando la lesión primaria ante trastornos en la permeabilidad de la barrera sangre gas. Y sin mencionar sus conocidos efectos sobre desequilibrios electrolíticos.

Creo, dado todo lo expuesto previamente, que debemos ser más críticos con el uso de β_2 agonistas en niños con falla respiratoria aguda. Tendemos a usar en forma casi refleja esta intervención ante la presencia de sibilancias, las cuales son ruidos respiratorios audibles generados cuando, debido a un menor diámetro de la vía aérea distal, aumenta la velocidad del flujo a un nivel tal que se hace turbulento. Cualquier entidad capaz de reducir el diámetro de la vía aérea puede generar sibilancias, como broncoconstricción, inflamación, edema, secreciones, broncomalacia, oclusión parcial por cuerpo extraño, etc. Solo la primera de ellas puede revertir con β_2 agonistas y algunas de ellas pueden empeorar.

De este modo, si un niño con falla respiratoria aguda evoluciona de un modo desfavorable es importante considerar las causas más habituales de este deterioro, como sobreinfección

bacteriana/sepsis secundaria, atelectasias, evaluar la permeabilidad de las vías aéreas, etc., aun en presencia de sibilancias, y privilegiar la intervención sobre estas por delante de la utilización indiscriminada de algoritmos generales de tratamiento basados en el uso recurrente de broncodilatadores. El empleo de β_2 agonistas debiera restringirse al tratamiento del estado asmático y otras patologías resistivas potencialmente reversibles con ellos. Tampoco parece necesario insistir en el empleo de otros fármacos broncodilatadores, dado que la broncoconstricción no parece ser el problema más relevante para la mayoría de los niños que padecen una falla respiratoria aguda.

Pablo Cruces R.

Unidad de Paciente Crítico Pediátrico.

Hospital El Carmen de Maipú.

Centro de Investigación de Medicina Veterinaria,

Escuela de Medicina Veterinaria,

Facultad de Ecología y Recursos Naturales,

Universidad Andrés Bello.

Correo electrónico: pcrucsr@gmail.com

Referencias

1. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F: The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 281-7.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Matthay MA, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, Holets S, Kallet RH, Liu KD, MacIntyre N, Moss M, Schoenfeld D, Steingrub J, Thompson BT: Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2 -agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 561-8.
3. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, Khan Z, Lamb SE; BALTI-2 study investigators: Effect of intravenous β_2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 229-35.
4. Zhu YF, Xu F, Lu XL, Wang Y, Chen JL, Chao JX, Zhou XW, Zhang JH, Huang YZ, Yu WL, Xie MH, Yan CY, Lu ZJ, Sun B; Chinese Collaborative Study Group for Pediatric Hypoxemic Respiratory Failure: Mortality and morbidity of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in infants and young children. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 2265-71.
5. Hu X, Qian S, Xu F, Huang B, Zhou D, Wang Y, Li C, Fan X, Lu Z, Sun B; Chinese Collaborative Study Group for Pediatric Respiratory Failure: Incidence, management and mortality of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome from a prospective study of Chinese paediatric intensive care network. *Acta Paediatr* 2010; 99: 715-21.
6. Yu WL, Lu ZJ, Wang Y, Shi LP, Kuang FW, Qian SY, Zeng QY, Xie MH, Zhang GY, Zhuang DY, Fan XM, Sun B; Collaborative Study Group of Pediatric Respiratory Failure: The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care units in China. *Intensive Care Med* 2009; 35: 136-43.