

Instituto Nacional de Silicosis. Oviedo

COMPARACION DE LA ACCION BRONCODILATORA DE LA TERBUTALINA ADMINISTRADA POR VIA ORAL Y EN AEROSOL

M. Corrales*, A. de Vega*, F. Payo* y L. Palenciano**

Introducción

Los últimos broncodilatadores adrenérgicos introducidos en la clínica en nuestro país (Salbutamol, Terbutalina y Fenoterol) son estimulantes específicos de los receptores β_2 y su acción sobre el músculo liso bronquial es más selectiva que la de preparados anteriores del mismo grupo que poseían además acción sobre los β_1 e incluso los α -receptores. Sin embargo estos estimulantes β_2 no están desprovistos de efectos colaterales no deseables, principalmente temblor muscular, taquicardia y elevación de la tensión arterial sistólica, que pueden ser potencialmente peligrosos¹ y que son los que, en definitiva, establecen la limitación de las dosis terapéuticas.

Estos nuevos broncodilatadores son efectivos por vía endovenosa, oral y en aerosol. Salvo en algún caso excepcional en que pueda ser necesario recurrir a la vía endovenosa, lo habitual es administrarlos por vía oral o en aerosol. La relación entre dosis, broncodilatación y efectos colaterales es muy diferente para cada una de estas dos vías.

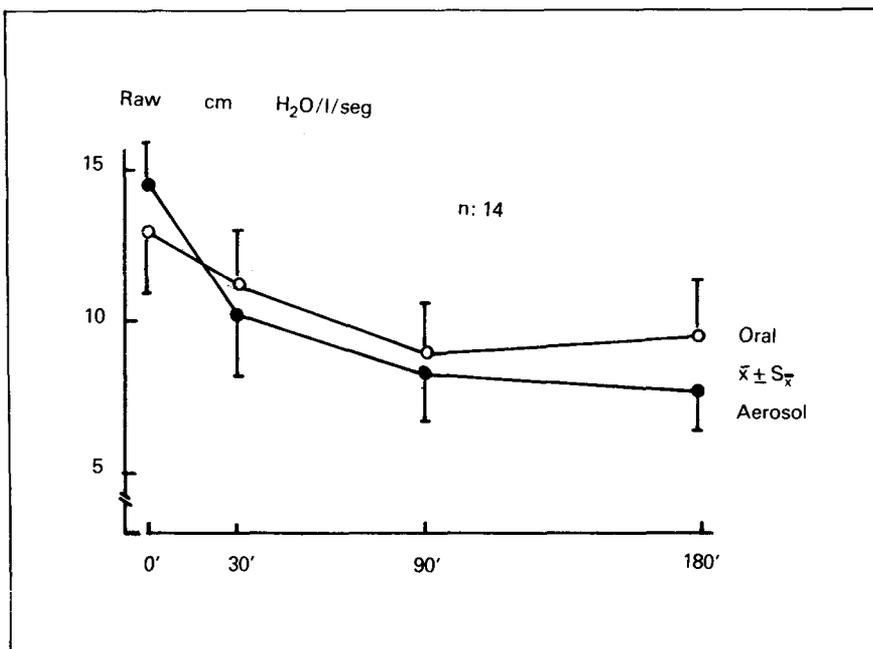
Aproximadamente 80 % de la dosis oral se inactiva antes de producir efecto alguno² por lo que las dosis empleadas habitualmente por esta vía son del orden de 5 a 10 veces más altas que en aerosol. La mejor forma de comprobar la relación entre dosis, efectos colaterales y broncodilatación es mediante curvas de dosis-respuesta

para cada forma de administración, comprobando la intensidad de los efectos colaterales para cada grado de broncodilatación. Estas curvas se pueden construir en el curso de unas pocas horas para la vía endovenosa y el aerosol que tienen tiempos de latencia cortos³. Para la vía oral, con un tiempo de latencia considerablemente más largo, se requiere, en cambio, un día para ensayar cada dosis. En estas circunstancias es complicado obtener curvas comparables para la vía oral y aerosol, entre otros motivos porque

las condiciones pre-broncodilatador no se suelen mantener constantes a lo largo de varios días.

Desde el punto de vista práctico es interesante, sin embargo, tener una idea de la broncodilatación y los efectos colaterales que se pueden esperar al menos con las dosis habituales para estas dos vías. Por este motivo nosotros hemos hecho un estudio comparativo con Terbutalina empleando dosis fijas de 5 mgr. por vía oral y 0,5 mgr. por aerosol administrado con un dosificador presurizado.

Fig. 1. Variación de Raw después de 5 mgr. Terbutalina oral y 0,5 mgr. en aerosol. Las diferencias entre ambas formas de administración no son estadísticamente significativas.



* Médico Adjunto

** Jefe de Servicio, Fisiología Respiratoria

Material y métodos

Se estudiaron 14 pacientes todos varones de edades comprendidas entre 20 y 77 años con una media de 58. El más joven del grupo era un asmático que atravesaba una fase de moderada sintomatología clínica. El resto eran obstructivos crónicos con cierto grado de reversibilidad de su obstrucción. Todos estaban en fase clínica estacionaria.

Los índices empleados para valorar el efecto broncodilatador fueron la Resistencia de vías aéreas (Raw), la Resistencia Específica de vías aéreas (SRaw) y el Volumen de Gas Intratorácico (VGI). Nosotros creemos que estos índices, sobre todo los dos primeros, son preferibles al VEMS, que es la prueba de espiración forzada más empleada para valorar broncodilatadores.

La Raw mínima que se requería para entrar en el estudio era de 6 cmH₂O/litro/seg.

No se modificaron los tratamientos que los pacientes pudieran tener de base y únicamente no recibieron broncodilatadores adrenérgicos o del grupo de las xantinas en las 12 horas anteriores al estudio.

La pletismografía basal se hizo siempre alrededor de las 9 de la mañana, a continuación se administró el broncodilatador y se repitieron las determinaciones a los 30, 90 y 180 minutos.

A todos los pacientes se les administró el broncodilatador por vía oral y en aerosol, cada día en una forma en dos días consecutivos. En la mitad de los casos se dio el aerosol el primer día y las tabletas el segundo y en la otra mitad el orden fue el inverso. La asignación de cada paciente a cada orden de administración se hizo al azar. El estudio fue por tanto cruzado pero por razones obvias no podía ser doble ciego.

El aerosol fue administrado siempre por la misma técnica.

El estudio terminó en todos los casos hacia las 12 horas 30 minutos. No se hicieron determinaciones posteriores porque según Ulmer⁵ se produce espontáneamente, en obstructivos hacia las 14 horas una elevación de resistencia de vías aéreas tanto más importante cuanto más severa es la obstrucción inicial y este hecho hubiese podido modificar los resultados de forma impredecible.

Resultados

Los valores medios con sus errores estandar de Raw, S Raw y VGI antes y en los diferentes periodos después del broncodilatador pueden verse en las figuras 1, 2 y 3.

Para poder comparar efectos broncodilatadores es preciso partir de valores basales idénticos, puesto que los descensos de Raw y SRaw son proporcionales al valor previo al broncodilatador⁶. En nuestro estudio puede verse (figs. 1 y 2) que las medias tanto de Raw como de SRaw eran más bajas antes de la administración oral que la de aerosol. Una prueba t de datos pareados mostró que la media de las diferencias, «valor previo a dosis oral» menos «valor previo a aerosol», no era significativamente diferente de cero.

Las mejoras de los tres índices eran ligeramente mayores y se producían más rápidamente después del aerosol que de las tabletas. Sin

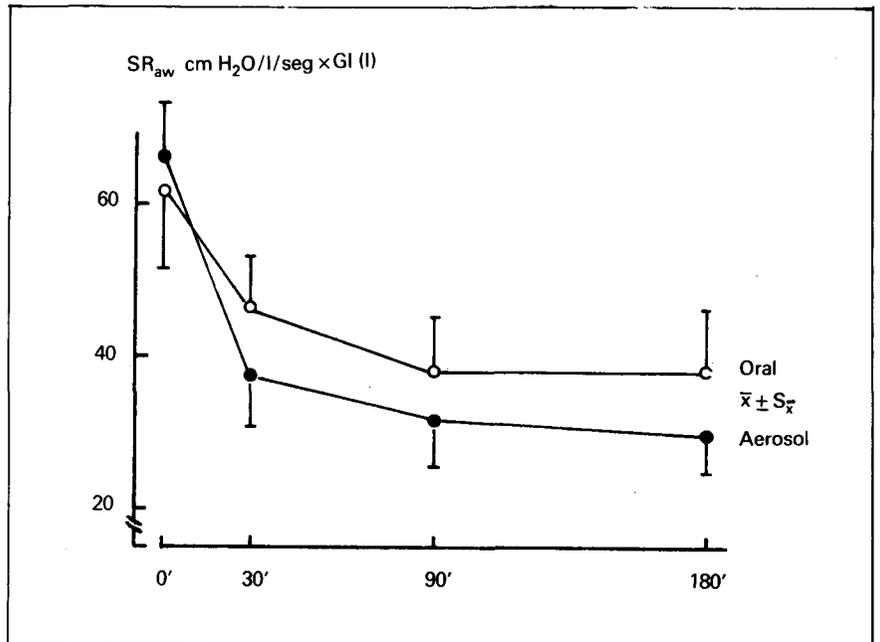


Fig. 2. Variación de SRaw en los mismos pacientes de la fig. 1. Las diferencias no son significativas entre ambas formas de administración.

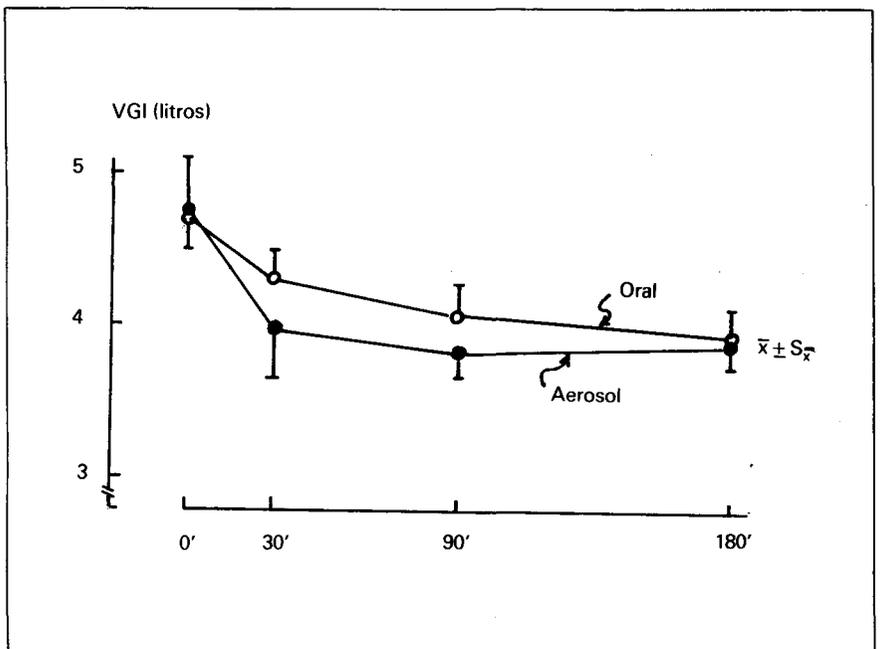
embargo, las diferencias entre las dos formas no llegaban a ser estadísticamente significativas ni siquiera a los 30 minutos de la administración, tanto si los descensos se expresaban en valor absoluto como, lo que es más correcto, en porcentaje del valor pre-broncodilatador.

Cinco de los 14 sujetos se quejaron de nerviosismo y temblor muscular

importante después de las tabletas pero ninguno después del aerosol ($p < 0,05$, chi cuadrado).

No pudimos controlar adecuadamente las variaciones de frecuencia cardíaca y tensión arterial porque no fue posible mantener a los pacientes durante 3 horas en el laboratorio de función pulmonar en condiciones satisfactorias de reposo.

Fig. 3. Variación de VGI en los mismos pacientes de las figuras 2 y 3. Las diferencias no son significativas entre ambas formas de administración.





Discusión

La terbutalina es un estimulante β_2 -adrenérgico introducido recientemente en nuestro país. Su acción broncodilatadora por vía oral es clínicamente satisfactoria⁷, comparable a la obtenida por aerosol a las dosis habituales. En el presente estudio 5 mgr. por vía oral fueron del mismo orden de efectividad que 0,5 mgr. por aerosol. A igualdad de broncodilatación, sin embargo, los efectos colaterales son más intensos tras la dosis oral que el aerosol. El único efecto colateral que nosotros controlamos en este estudio fue el temblor muscular que es, ciertamente, difícil de cuantificar basándose en la apreciación subjetiva de los pacientes. Thiringer y Svedmyr⁸ estudiaron objetivamente con un acelerómetro el temblor muscular fisiológico y el producido por la administración de broncodilatadores adrenérgicos. Estos autores observaron que para ser detectado como anormal el temblor ha de ser del orden de 1,6 veces más intenso que el fisiológico y además que la apreciación que los distintos individuos hacían de su temblor era muy imprecisa cuando se la comparaba con la medida objetiva del mismo. En nuestro estudio cada paciente fue su propio testigo en las dos formas de administración y por tanto tiene valor el que los mismos sujetos se quejasen de más temblor después de la dosis oral que del aerosol.

El temblor de la musculatura estriada está mediado por receptores adrenérgicos β_2 y por tanto es imposible de evitar al ser el mismo tipo de receptor en el músculo liso bronquial el que media de broncodilatación⁹. Parece, sin embargo, que después de unas semanas de tratamiento se desarrolla un cierto bloqueo de los receptores del músculo estriado sin que disminuya la acción broncodilatadora⁹ con lo que el temblor tiende a disminuir. Es aconsejable por tanto comenzar con dosis más bajas de las habituales para ir subiéndolas luego según tolerancia. La dosis más alta aconsejable por vía oral es, probablemente, 5 mgr. cada 8 horas. La de 7,5 mgr. se ha mostrado más efectiva todavía, pero los efectos colaterales que produce no la hacen aconsejable.

A pesar de tomar precauciones con

las dosis orales es muy difícil evitar que los pacientes experimenten taquicardia y temblor muscular ocasionalmente. En nuestra experiencia hemos advertido que estos síntomas suelen preocuparles y con cierta frecuencia los lleva a abandonar el tratamiento por esta vía.

En Escandinavia hay tendencia a tratar los casos con broncoespasmo severo con una combinación de Terbutalina oral y en aerosol². La idea sería aprovechar la broncodilatación más prolongada que, según parece, se consigue después de la dosis oral y suplementar este tratamiento de base con inhalación de aerosol. La dosis oral habría que mantenerla a un nivel suficientemente bajo para que produjese los mínimos efectos colaterales. Como los del aerosol son mínimos no habría peligro de incrementar los que hubiese podido producir la dosis oral. Nosotros no vemos muy lógico este razonamiento. En efecto: puesto que como se reconoce en dicho trabajo² los efectos colaterales del aerosol son tan escasos no vemos porque no se puede compensar su acción menos prolongada con una administración a intervalos más cortos. Thiringer y Svedmyr³ han demostrado que a igualdad de broncodilatación los efectos colaterales son menores cuando se administra en aerosol que cuando el broncodilatador actúa por vías sistémica. Estos autores han llegado a dar 8 mgr(!) de Terbutalina en aerosol en dos horas y media con efectos colaterales discretos. No vemos por tanto por qué un tratamiento *per os* deba ser superior a uno con aerosol exclusivamente.

Hay que reconocer sin embargo que la administración de aerosoles tiene algunos inconvenientes que es preciso tener en cuenta. En primer lugar un cierto número de pacientes no son capaces de realizar satisfactoriamente las maniobras para inhalar de los dosificadores de mano^{10, 11}. En segundo lugar la facilidad de administración con estos dosificadores puede llevar, en ocasiones de disnea intensa, a hacer un número elevado de inhalaciones en corto espacio de tiempo. Aunque el margen terapéutico por esta vía es muy amplio, como se ha dicho más arriba, existe un peligro real de sobredosificación del que hay que advertir al paciente. En

tercer lugar si se emplea alguno de los equipos de generación de aerosoles es preciso vigilar las condiciones de esterilidad del material por el peligro de infecciones pulmonares que se pueden producir¹². Pudiendo soslayar estos inconvenientes creemos que el aerosol sigue siendo todavía la vía de elección para administrar la Terbutalina y, por la semejanza de los preparados, probablemente también el Salbutamol y el Fenoterol. La vía oral, aunque eficaz, creemos que debe reservarse para cuando la administración de aerosoles no sea satisfactoria por algún motivo.

Resumen

Se ha comparado el efecto de la Terbutalina por vía oral (5 mgr.) y por aerosol (0,5 mgr.) sobre la Raw, SRaw y VGI en 14 pacientes con obstrucción de vías aéreas. La broncodilatación fue ligeramente mayor y se produjo más rápidamente tras aerosol que las tabletas pero por las diferencias no llegaban a ser estadísticamente significativas.

A igualdad de broncodilatación la Terbutalina produce menos efectos colaterales por aerosol que por vía oral. Se aconseja, por tanto, emplear la vía oral sólo cuando la administración en aerosol sea insatisfactoria por algún motivo.

Summary

COMPARISON OF THE BRONCHODILATOR ACTION OF TERBUTALINE ADMINISTERED BY ORAL ROUTE AND IN AEROSOL

The authors have compared the effect of Terbutaline by oral route (5 mgr.) and by aerosol (0.5 mgr.) on the Raw, SRaw and VGI in 14 patients with obstruction of the air routes. The bronchodilatation was slightly superior and was produced more rapidly after the aerosol than after the tablets, but the differences were not statistically significant.

The bronchodilatation being equal, Terbutaline by aerosol produced fewer side effects than by the oral route. Therefore, the authors advise use by oral route only when administration by aerosol is unsatisfactory for some reason.

BIBLIOGRAFIA

1. Problems with Terbutaline. Correspondencia, *New. Engl. J. Med.*, 296: 821, 1977.

2. FORMGREN, H.: Broncho-and Cardio-selective β -receptor active drugs in the treatment of asthmatic patients. *Scand. J. Resp. Dis.*, Supplementum 97, pag. 25, 1977.

3. THIRINGER, G. y SVEDMYR, N.: Comparison of infused and inhaled Terbutaline in patients with asthma. *Scand. J. Resp. Dis.*, 57: 17, 1976.



M. CORRALES Y COLS. — COMPARACION DE LA ACCION BRONCODILATADORA DE LA TERBUTALINA ADMINISTRADA POR VIA ORAL Y EN AEROSOL

4. CORRALES, M., DE VEGA, A., PAYO, F. y PALENCIANO, L.: Espirometría y ple-tismografía corporal en la valoración de bron-codilatadores. *Arch. Bronconeumol.*, 12: 193, 1976.
5. ULMER, W.T.: Analysis of changes in airways resistance during quiet breathing in obstructive lung disease. En *Bronchitis III*, pag. 235, N.G.M. Orié y R. van der Lende (Edi-tores). Royal van Gorcum (Assen, Holanda), 1970.
6. GAYRARD, P., OREHEK, J. y CHAR-PIN, J.: Stimulation et blocage β -adrenergique dans l'asthme. *Respiration*, 32: 294, 1975.
7. FORMGRÉN, H.: The therapeutic va-lue of oral long-term treatment with Terbu-taline (Bricanyl) in asthma. *Scand. J. Resp. Dis.*, 56: 321, 1975.
8. THIRINGER, G. y SVEDMYR, N.: Eva-luation of skeletal muscle tremor due to bron-chodilator agents. *Scand. J. Resp. Dis.*, 56: 93, 1975.
9. SVEDMYR, T., LARSSON, S. y THIRIN-GER, G.: Development of «resistance» in β -adre-nergic receptors of asthmatic patients. *Chest*, 69: 479, 1976.
10. PATTERSON, I.C. y CROMPTON, G.K.: Use of pressurised aerosol by asthmatic patients. *Brit. Med. J.*, 76, 1976.
11. OREHEK, J., GAYRARD, P., GRI-MAUD, Ch. y CHARPIN, J.: Patient error in use of bronchodilator metered aerosols. *Brit. Med. J.*, 1: 76, 1976.
12. PIERCE, A.K. y SANDFORD, J.P.: Bacterial contamination of aerosols. *Arch. Intern. Med.* 131: 156, 1973.