

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Farmacoterapia en el asma Bronquial

[Todos los derechos reservados](#)

[Fecha de publicación 24/05/09](#)

-Dra. Maritza Gómez Chávez
Esp. 1er. grado en alergología.
Master en Ciencias en Longevidad Satisfactoria
Hospital 10 de Octubre

-Dr. Pedro Núñez Blanco
Esp. 1er grado de Medicina Interna.
Esp 2 do grado de MGI
Prof. Auxiliar de Medicina Interna
Master en Ciencias en Longevidad Satisfactoria

-Lic. Maureen Núñez Gómez
Prof. Asistente de Lic. Enfermería facultad 10 de Octubre

-Maritza Núñez Gómez
Alumna de 6to año de medicina Hospital Miguel Enríquez

Asma:

¿Qué entendemos por asma?

Pues no es más que un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias o la respuesta exagerada de traquea y bronquios a estímulos externos que lleva consigo edema de la mucosa bronquial, hipersecreción de moco que puede ceder con medicamentos o espontáneamente

Objetivos en el tratamiento del asma:

- Controlar sintomatología
- Evitar exacerbaciones
- Mejorar la función pulmonar
- Evitar efectos adversos de medicamentos
- Prevenir cambios irreversibles de la función pulmonar
- Prevenir la mortalidad por asma

Factores a tener en cuenta en el tratamiento de asma:

- Control ambiental
- Inmunoterapia
- Tratamiento farmacológico

Si bien sabemos que el control ambiental es importante, así como la inmunoterapia que también se ha demostrado que es muy efectiva y específicamente mucho más en edades tempranas de la vida, pero lo más importante en el tratamiento del asma, es el tratamiento farmacológico y dentro de estos medicamentos tenemos que hay medicamentos aliviadores y controladores

Dentro de los aliviadores encontramos:

- Bronco dilatadores beta 2 agonistas de acción corta (por vía oral)
- Esteroides sistémicos
- Anticolinérgicos
- Metilxantinas

beta2 agonistas de acción corta por vía inhalatoria

Medicamentos controladores:

- 1. Esteroides
 - Inhalatorios
 - Sistémicos
- 2. Cromonas
 - Intal (Cromoglicato de sodio)
 - Tilade (Nedocromil sódico)
- 3. Metilxantinas
- 4. beta2 inhalables de larga acción
- 5. Modificadores de los leucotrienos

Ahora bien, dentro de los beta2 agonistas tenemos los de acción no selectiva y los de acción selectiva beta1 y beta2

Dentro de los de acción no selectiva tenemos la adrenalina y la efedrina

La adrenalina: De ella podemos decir que estimula la respiración produciendo una fuerte acción broncodilatadora por relajación de la musculatura lisa bronquial tiene gran toxicidad dando sensación de miedo, ansiedad, cefalea pulsátil, tensión, inquietud, temblor, debilidad, palpitaciones.

A grandes dosis puede producir hemorragia cerebral e hipertensión arterial

Efedrina: Actúa sobre alfa y beta receptores, se da por vía oral, de acción más prolongada. Los efectos cardiovasculares son parecidos a los de la adrenalina. Da taquifilaxia aumento de la presión sistólica y también la diastólica, relajación de la musculatura lisa bronquial, las reacciones tóxicas son parecidas a la de la adrenalina con efectos sobre el SNC dando insomnio.

Dentro de los medicamentos de acción selectiva podemos encontrar la Isoprenalina y la Orciprenalina. La Isoprenalina (isoproterenol) agonista beta 2 tiene acción sobre los betas receptores, no sobre los alfa receptores. Su principal acción sobre corazón, músculo liso y la tensión arterial.

Toxicidad: taquicardia, cefaleas, rubor de la piel, palpitaciones, dolor anginoso, náuseas y temblor.

Queremos recordar que hace más de 30 años según la literatura consultada en Inglaterra se introdujo un nebulizador que de isoproterenol que contenía 5 veces más que la habitual de la droga, para tratamiento del asma rebelde y se vio en esta época un aumento notable de la mortalidad por asma.

Llegamos así a los beta 2 agonistas de acción corta entre ellos tenemos:

- Salbutamol
- Metaproterenol
- Terbutalina
- Fenoterol

-Salbutamol: (ventolin) beta2 selectivo tiene de 100 a 200 mcg por dosis.

Broncodilatador inmediato según la literatura carece de acción sobre corazón y la tensión arterial pero si puede dar taquicardia, temblor, cefalea, tos, irritación orofaríngea. El máximo de dosis que puede darse es hasta 1200 mcg al día también viene en tabletas de 2 mg.

-Metaproterenol: (alupent) agonista beta 2 adrenergico, dosis 20 mg por inhalación su efecto dura 5 horas.

Se usa en asma asociada a bronquitis y enfisema.

Toxicidad: taquicardia, hipertensión arterial, temblor, palpitaciones, náuseas, vómitos.

-Terbutalina: (Bricanil) se usa por vía oral e inhalatoria dura su efecto de 1 a 7 horas.

Vía oral – dosis 2,5 mg a 5 mg cada 6 horas.

Vía inhalatoria – 500 mcg por aplicación, dosis mas fuerte 6000 mcg por día.

Efectos secundarios: actúa a nivel del aparato cardiovascular, da nerviosismo, temblor, cefalea, taquicardia, palpitaciones, nauseas, vómitos, sudoración, son reacciones leves que van disminuyendo paulatinamente.

-Albuterol: (proventil) dosis de 2 a 4 mg por vía oral.

Dosis de 3 a 6 mg Por inhalación.

Su efecto mínimo se alcanza entre 30 y 40 minutos, tiene las mismas manifestaciones secundarias que el salbutamol.

Hay otros beta2 adrenergicos de acción corta como el procaterol, el pilbuterol y el fenoterol. Aunque no son tan usados como los antes mencionados, en realidad el uso de los beta2 adrenergicos es muy importante tanto los de acción corta como los de acción prolongada, pues ellos tienen gran afinidad por los receptores beta2 de la membrana celular del músculo liso bronquial de forma que al unirse a ellos se activa la enzima adenilciclasa y aumenta la producción AMP cíclico intracelular lo que provoca una relajación de la musculatura lisa bronquial y bronquiolar. Son broncodilatadores muy potentes cuyo principio básico fundamental es la relajación de la musculatura lisa del aparato respiratorio dando broncodilatación, reducción de la permeabilidad vascular inhibe la liberación de los mediadores espasmogénicos de los mastocitos y basófilos como histamina, leucotrienos, prostaglandinas D2 y neurotransmisores colinérgicos, además disminuye la secreción de mucus y aumenta el aclaramiento mucociliar.

Los beta 2 de acción prolongada:

Entre ellos tenemos el salmeterol y formoterol persiste su acción por 12 horas pero se diferencia en el inicio de su acción broncodilatadora.

El formoterol es de 1 a 3 minutos alcanzando su broncodilatación máxima de 1 a 3 horas; mientras que el salmeterol inicia su acción entre 10 y 20 minutos y alcanza su broncodilatación máxima de 3 a 4 horas.

Estos medicamentos se usan en el tratamiento de mantenimiento del asma persistente, casi siempre asociado a un corticoide inhalable; y en la práctica hemos visto que estos pacientes mejoran notablemente tanto que a veces su sintomatología desaparece.

El salmeterol lo podemos encontrar con el nombre de Serevent en presentación de 50 mcg por inhalación y el fenoterol en 12 mcg por inhalación y si la presentación es un turbohaler 4,5 a 9 mcg por dosis.

El salmeterol lo podemos encontrar en unión con la fluticasona con el nombre de Seretide o Advair (diskus) en dos disposiciones – 50 mcg de salmeterol y 100 mcg de fluticasona o 50 mcg de salmeterol y 250 mcg de fluticasona.

Se dice que la actividad broncodilatadora prolongada del salmeterol es porque una cadena lateral de su molécula interactúa con un locus externo de la membrana del receptor adrenérgico beta2 y de ahí la broncodilatación.

El propionato de fluticasona se une a un receptor glucocorticoide intracelular para formar un complejo activo receptor esteroideo este a su vez forma un dímero que migra hacia el núcleo y se une a secuencias específicas del ADN para modificar la transcripción de muchos genes proinflamatorios ejerciendo su potente actividad antiinflamatoria. También se ha demostrado que los beta2 de acción prolongada y los corticoides interactúan haciendo entre sí más beneficiosa su acción, disminuye los síntomas nocturnos las exacerbaciones cada vez son más leves. Además los efectos secundarios son mínimos pero pueden dar irritación faríngea en un 6% y candidiasis en un 4%.

Otra combinación de beta2 adrenérgicos de acción prolongada y corticoides inhalables es

La de Formoterol y Budesonida

existen dos presentaciones:	Formoterol	4.5mcg
	Budesonida	80 mcg por inhalación
	Formoterol	4.5 mcg
	Budesonida	160 mcg por inhalación

Se usa una inhalación cada 12 horas.

Puede presentarse en forma de turbohaler y como efectos adversos vemos en irritación orofaríngea, palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblor, dolores de cabeza, candidiasis, disfonía, aftas.

En el tratamiento del asma también tenemos medicamentos anticolinérgicos, entre ellos el Bromuro de Ipratropio o atrovent.

Produce broncodilatación por reducción del tono vagal pero también bloquea la broncoconstricción causada por irritantes inhalados, o sea es un broncodilatador alternativo, no se usa en crisis de asma, más bien se utiliza en pacientes que te describen que los otros broncodilatadores le dan taquicardia y temblor.

Se usa dos inhalaciones 4 veces por día

40mcg/dosis no exceder de 320 mcg/día.

Contraindicado en pacientes sensibles a la atropina, debe usarse en bronquitis crónicas. Como manifestaciones secundarias podemos ver tos, resequedad de la boca, midriasis y retención urinaria.

Las Metilxantinas

Entre ellas encontramos teofilina, cafeína y teobromina la más usada la teofilina broncodilatador muy potente, actúa disminuyendo la actividad de la fosfodiesterasa y aumenta la concentración de $3'5'$ amp cíclico por lo que mantiene broncodilatación.

Actualmente tenemos las Teofilinas de acción prolongada muy útiles pero tienen que tener en cuenta que el tratamiento solo resulta eficaz si los niveles plasmáticos de la teofilina se mantienen en forma constante entre 10 y 20 mcg/ml. Se da a dosis de 6mg /kg como dosis de ataque.

Su presentación es variable lo mismo en tabletas que en capsulas y pueden tener 100mg, 200mg, 365mg, y hasta 600mg.

Medicamento antiinflamatorios inhalables: entre ellos tenemos los cromónas y entre estos el Intal (cromoglicato de sodio) y el Tilade (Nedocromil sódico).

El Intal viene con presentación de capsulas (20mg) o en spray (cartuchos presurizados 7,5mg por aplicación).

Se utiliza según criterio médico 3 o 4 veces por día.

El Tilade o Nedocromil sódico es 40 10 veces más potente que el Intal pues reduce a largo plazo la reactividad de las vías aéreas en pacientes no atópicos, no tiene efectos adversos.

En los medicamentos ayudan a.

- 1- Estabilizar la membrana del mastocito
- 2- Inhibe la obstrucción de las vías aéreas
- 3- Disminuye la fosforilación de la proteína 78 KDA

El Intal se ve más utilizado en niños los cuales resuelven muy bien y también en el asma provocada por ejercicios.

Medicamentos antiinflamatorios (esteroides inhalables)

Estos medicamentos son actualmente los más efectivos en el tratamiento del asma persistente muy usada en el mundo entero.

Esta acción antiinflamatoria tiene lugar cuando el glucocorticoide se une de una forma reversible al receptor, inhibiendo así a la fosfolipasa A2 esto provoca una

reducción de mediadores de la inflamación tales como prostaglandina leucotrienos y el PAF (factor activador plaquetario)

A corto plazo no actúan de forma directa sobre los factores que producen la obstrucción bronquial (broncostricción), hipersecreción de moco y edema de la mucosa tampoco inhiben la interacción de los mastocitos en el pulmón por lo cual no actúan en la respuesta inmediata, pero si lo hacen con los macrófagos, eosinófilos y la activación de los linfocitos T por eso bloquea la respuesta inflamatoria tardía y revierte la inflamación. Si debemos señalar que si reducen HRB (hiperreactividad bronquial) pero después de tres meses de tratamiento.

Entre estos antiinflamatorios esteroideos tenemos.

- Beclometasona
- Fluticasona
- Budesonida

La beclometasona podemos encontrarla con diferentes nombres Beclomet, Becloasma, Blecoforte, Decasona, Becotide etc, y tiene diferentes formas de administración:

- dosis bajas -----200 a 500 mcg
- dosis media----500 a 1000 mcg
- dosis máxima-menos de 1000mcg

La fluticasona también con otros nombres como Flixotide, Flusonal, Inalacor etc. También con diferentes formas de administración:

- dosis baja-----100 a 200 mcg
- dosis media-----250 a 500 mcg
- dosis alta-----más de500 mcg

La Budesonida o Pulmicort o Pulmitan o Ribujet también en diferentes formas de presentación y administración puede encontrarse en forma de spray y turbóhaler Se administra:

- dosis baja -----200 a 400 mcg
- dosismedia-----400 a 800 mcg
- dosis alta ----- menos de 800 mcg

Muchos estudios han demostrado que a dosis baja de corticoide inhalados ó sea de 250 mcg a 500 mcg mejoran significativamente los síntomas y la función pulmonar. En una dosis alta de corticoides inhalados puede incrementar notablemente el riesgo de sufrir efectos adversos por supuesto cuando es de forma mantenida. Se han visto casos que en dosis superiores a 1000 mcg por ejemplo de Budesonida se aumenta el riesgo de supresión suprarrenal, también en dosis alta se ha visto riesgo de catarata subcapsular, posterior y nuclear. También se puede alterar el metabolismo óseo y disminuye la densidad mineral ósea y no podemos dejar de mencionar la condición orofaríngea por esto y mucho más queremos recordar que debe usarse cámara de inhalación que disminuye el riesgo de sufrir tanto los efectos adversos locales como sistémicos producido por los glucocorticoides, debemos recordar una vez más que NO se producen efectos sistémicos cuando se utiliza a dosis de 500 mcg diario o dosis inferiores.

Si debemos tener presente que es mucho más ventajoso el uso de beta2 adrenérgico de acción prolongada con corticoides inhalados.

Por ultimo hablaremos de los inhibidores de los leucotrienos que como sabemos son componentes de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, específicamente entre ellas vemos:

- Zafirlukast (accolate)
- Montelukast (singulari)
- Zileuton (Zilo)
- Pranlukast

Y en este momento hay otros en estudios pues bien hablamos brevemente de cada uno de estos pues son objetivo de otro trabajo.

Del Zafirlukast o Accolate se usa para prevenir los ataques de asma, viene en tabletas de 20 mg y se usa cada 12 horas.

Es un potente medicamento que actúa inhibiendo LTC₄, LTD₄ y LTE₄ por tanto disminuye la obstrucción bronquial disminuye las exacerbaciones del asma.

Si se asocia a un broncodilatador beta adrenérgicos se ve mucho más su eficacia y todavía su efecto máximo si se asocia con inhaladores de corticoides los pacientes evolucionan magníficamente.

Si tenemos que tener presente que no se puede usar en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática; tampoco se debe dar en embarazadas o madres que estén lactando.

-Ocasionalmente puede producir ictero, además dolor en hipocondrio derecho, rash en piel y prurito.

-También puede producir cefaleas, náuseas y vómitos y no puede asociarse con Eritromicina ni Aminofilina pues decrece su concentración plasmática.

Montelukast (singulari)

Inhibidor potente a nivel Cy2 LT₁, LTD₄ viene en tabletas de 10 mg (se usa en dosis diarias)

- Muy usado en el control del asma por ejercicio.
- Puede darse en niños o partir de los 6 años (5 mg por día)
- Disminuye notablemente la inflamación a nivel bronquial y por tanto disminuye la obstrucción bronquial.
- Brinda una reducción comparable en la eosinofilia plasmática.
- Reduce exacerbaciones del asma.

Con todo medicamento se deben tener precauciones así que debemos tener presente que :

- No debe sustituirse repentinamente por esteroides inhalados u orales
- En raros casos pueden verse trastornos eosinofílicos, vasculitis (Síndrome de Churg-Strauss) usualmente en el marco de una reducción de esteroides orales. También puede dar náuseas, vómitos, astenia, fiebre, cefaleas y dolor abdominal pero solo en raros casos, debe mencionarse para que se conozca, pero por lo general es mejor tolerado que las demás inhibidores de los leucotrienos.

Pranlukast

Es un antagonista del receptor leucotrieno D-4 y se utiliza sobre todo para el tratamiento de asma sensible a la aspirina, se usa por lo general en dosis de 225mg diarios o 337.5mg diaria es bien tolerada, también se utiliza en asma moderada y mejora la función pulmonar (VEF1)

Mejora los síntomas del asma nocturna.

Como manifestación secundaria puede dar dolor abdominal, diarreas, cefaleas, disminución de la resistencia a las infecciones, prurito.

Zileuton (zylo)

Inhibe la formación de leucotrienos a nivel de la 5 lipooxigenasa viene en tabletas de 600mg y debe darse 4 veces por día.

Debe verse la función hepática antes y durante el tratamiento mueve la transaminasa y alarga el tiempo de protombina.

Si se da junto con warfarina, teofilina o terfenadina disminuye su concentración en sangre.

También da cefaleas y dispepsia.

El uso de todos estos medicamentos en la actualidad se usan según la clasificación del asma bronquial por etapas:

Etapa I- Asma bronquial intermitente

Etapa II-Asma bronquial ligera persistente

Etapa III-Asma bronquial moderada persistente

Etapa IV-Asma bronquial severa persistente

-En la etapa I (asma bronquial intermitente) no resulta imprescindible una medicación diaria

Se emplean beta adrenérgicos inhalados de corta acción según necesidad para alivio de los síntomas

-En la etapa II (A.B ligera persistente)

1-Beta 2 adrenérgicos igual que en la etapa I más

2- Antiinflamatorios:

Entre ellos

-Esteroides inhalados a bajas dosis ó

Intal 2 a 4 aplicaciones 3 o 4 veces por día ó

Nedocromil sódico y aplicación 3 o 4 veces por día

si no resuelve asociar con:

Broncodilatadores :

-Aminofilina de acción prolongada de 5 a 15 mg /ml

o sea 200 a 400 mg / día si aun así no resuelve se debe asociar alguno de estos medicamentos:

Zafirlukast (40 mg por día) o

Montelukast (10 mg por día) o

Zileuton (6000 mg 4 veces por día)

-En la etapa III (A.B moderada persistente)

1-Beta 2 adrenérgicos igual que en la etapa I y II más

Antiinflamatorios:

esteroides inhalados a dosis media (500 a1000mcg de BDP) ó

esteroides inhalados a dosis mayores más de 1000 mcg

más:

Broncodilatadores de acción prolongada como :

-Salmeterol o formoterol 2 aspiraciones cada 12 horas ó

-Aminofilina Acción prolongada 400 a 600 mg al día ó

-Cualquier inhibidor de leucotrienos

-Etapa IV (A.B severa persistente)

Beta2 adrenergicos (igual que en etapas anteriores)

más

antiinflamatorios:

Esteroides inhalados a dosis altas mayores de 1000 mcg

más

Broncodilatadores de A.P:
Salmeterol ó Formoterol ó

Teofilina de A.P 600 a 900 mg por día
más

Esteroides por vía oral en ciclo largo y repetir intento de reducir la dosis o mantener control con los demás medicamentos a dosis alta.

Hasta aquí hemos mencionado todos los medicamentos que se pueden usar y la forma de administrarlos en el asma bronquial. Pero si no quiero dejar de mencionar los que se usaran en el futuro para tratamiento del asma solo los enumeraremos para su conocimiento en estos momentos:

- 1-antagonistas sobre las posibles receptores del LTD4.
- 2-Inhibidores de 5 lipooxigenasa.
- 3-Bloqueadores de los receptores de los leucotrienos
- 4-anti interleucina 5
- 5-inhibidores selectivos de moléculas de adhesión de células vasculares
- 6-Aerosoles de acido desoxinucleico
- 7-Inhibidores de la fosfodiesterasa
- 8-Antagonista de las citocinas
- 9-anticuerpos monoclonales de FNT alfa
- 10-Inmunoterapia para inmunomodulación
- 11-activadores de los canales de K

Bibliografía

1-Barnes J.C. Pranlukast a novel leucotriene receptor antagonist: results of the first European placebo controlled, multicentre clinic study in asthma : 1,997,52:523-527

2-Lauren Cohn, Jack. A. : Asthma mechanisms disease persistence and progression. Annu Rev. Inmulog 2004, 22:789-815.

3-Karen M Gross M,D. New strategies in the medical management of a clinical pharmacology, 1998, 1-17.

4-Lakomski P. g Evaluation of the utilization. patters of leucotriene modifier in a large managed care health plan. J Manag Pharm., 2004: 10 (2): 115-21.

5-Hernandez Huet E Beta 2 adrenergicos y corticoides inhalados. Copyright 2002 E.U.R.O.M.E.D.I.C.E. Ediciones Medicas S.L 15-59.

6-Cavazos M. Tratamiento del adulto asmático. Rev. Alerg .Mex 1994 vol XLI(4): 14-15

7-Lombardo A. Asma bronquial actualización <http://www.ginasthma.com>.

8-Chung K. F. Zafirlukast drugs of today 1998, 34(4):375-388.

9-Bonicelli C. Zafirlukast. Lung biology in healt and disease 1998, 120:365-389.

10-Li` powork Brian J. Leucotriene receptor antagonist. Lancet 1999,353(91-46) 2nd Jan 57-62.

11-Drazen J. M Cecil tratado de medicina interna 20´ Edic Vol. (1)427-442.

12-Nelson H. Beta adrenergic agonist Middleton´s allergy. Principles e practice volt (1)803-821.

13-Barnes P. Theophyne and Phosphodiesteraz inhibitors Middleton´s Allergy Principles e Practice volt (1)823-833.

14-Wenzel E. S antileukotriene therapy Middleton´s Allergy Principals e Practice vol (1)943-956.

15-Blake K. Asthma Respiratory disease textbook of therapeutics: Drug and disease management sixth Edition 1996 651-682.
a novel tdmoc.42