

ASMA BRONQUIAL

CONCEPTOS BÁSICOS GENERALES

- El asma es una enfermedad que está aumentando en prevalencia como resultado de la predisposición genética y las interacciones con el medio. Es una de las enfermedades crónicas más comunes en la niñez.
- El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas del pulmón, para la cual todavía no hay cura o prevención primaria. Muchos factores inmunohistopatológicos incluyen infiltración celular de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos tipo 2 (Helper), mastocitos y células epiteliales.
- El asma se caracteriza por variables grados de obstrucción de las vías aéreas que se presentan en forma intermitente o en forma persistente, debido a la inflamación de las paredes bronquiales, acompañadas de constricción del músculo liso.
- El proceso inflamatorio del asma debe ser tratado con corticosteroides, donde los corticosteroides inhalados poseen mayor eficacia y perfiles de seguridad para el tratamiento y manejo a largo plazo.
- La constricción del músculo liso bronquial puede ser prevenida o tratada más eficazmente con agonistas de receptores adrenérgicos beta 2.
- Teniendo en cuenta la variabilidad de la respuesta a las medicaciones, la terapéutica que se requiera debe ser analizada en forma individual y basada en evidencias y manejo de las guías existentes.
- Establecer la educación del paciente como un gran desafío en el cuidado del asma, es esencial para óptimos resultados y para incluir mejor conocimiento y técnicas de manejo más útiles para el paciente.

DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA DE SALUD

El asma es una afección inflamatoria crónica de las vías aéreas, caracterizada por sibilancias, opresión torácica, acortamiento de la respiración y tos, sensación de falta de aire, aumento de la frecuencia respiratoria y limitación en la espiración de aire.

- Muchos cuadros sintomáticos se pueden parecer al cuadro semiológico del asma, pero no se correlacionan con el proceso patológico específico o en la respuesta al tratamiento.

- El diagnóstico debe realizarse considerando los síntomas y en especial las limitaciones al flujo de aire, y documentado por la acción reversible al actuar un broncodilatador.
- El cuadro asmático usualmente se asocia a hiperactividad e inflamación de las vías aéreas.
- La evidencia o certeza en el diagnóstico es recomendable hacerla antes de comenzar algún tratamiento, si se hace después se dificulta su diagnóstico¹⁻².

PREVALENCIA

Según la encuesta realizada por el Ministerio de Salud de la Nación (2015) unas 871.000 personas, aproximadamente el 6% de la población (5,98%), de entre 20 a 40 años de edad, es asmática en nuestro país. Este valor aumentaría si se considera a las personas de menor edad. Por encima de 40 años el diagnóstico se hace más difícil por su diagnóstico diferencial con EPOC. Esta es una enfermedad respiratoria crónica que afecta a unos 300 millones de personas en el mundo, que prevalece en los niños y puede llegar a ser mortal.³⁻⁴⁻⁵

DESARROLLO NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El asma es una enfermedad que se presenta con variadas características de complejidad y heterogeneidad y puede iniciarse en un curso clínico progresivo, o estable y aún con remisiones espontáneas, de comienzo en la niñez o en la edad adulta. Factores genéticos o ambientales son importantes en el desarrollo y gravedad de la enfermedad. Por lo tanto las medidas de control ambiental son de gran utilidad. El factor a controlar es el proceso inflamatorio, por lo tanto los corticosteroides inhalados son de esencial importancia terapéutica, así como los broncodilatadores son importantes para mejorar la sintomatología, producto de la broncoconstricción reactiva. Sin embargo, las causas

1. Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21:1-7.

2 Reddel HK, Hurd SS, FitzGerald JM. World Asthma Day. GINA 2014: a global asthma strategy for a global problem. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2014; 18:505-6

3 Ministerio de Salud: <http://www.msal.gob.ar/prensa/index.php/noticias-de-la-semana/2656-casi-900000-personas-padecen-asma-segun-el-primer-estudio-sobre-prevalencia-efectuado-en-el-pais>
sthash.GTOAY5aG.dpuf

4 Global Burden of Asthma. [www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA Burden Summary](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Burden_Summary).

5 Akimbami L J, Moorman JE, Bailey C et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States 2001; 2010, NCHS Data Brief 2012; 94:1-8

subyacentes no desaparecen, a pesar de los tratamientos. Por otra parte, el uso de corticosteroides en forma prolongada y en dosis máxima pueden conducir a importantes efectos adversos: osteoporosis, cataratas, supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y la relación posible sobre alteración del ritmo de crecimiento cuando es utilizado en niños.-

En el 80% de las personas asmáticas, los síntomas se iniciaron antes de los cinco años de edad, muchas veces pasa inadvertido. En aquellos niños con asma inicialmente solamente el 25% serán asmáticos en el adulto, siendo la severidad del asma su capacidad de persistir en la edad adulta. La atopía es el factor de riesgo más importante para desarrollar el asma. La respuesta inmune y el desarrollo de IgE antígeno específica resultan esenciales en la atopía. Los factores que incrementan el riesgo de asma pueden dividirse en aquellos causantes de la enfermedad y aquellos que provocan los síntomas asmáticos, los primeros son propios del huésped, fundamentalmente genéticos, y los segundos dependientes del medio ambiente.⁶

Factores del desarrollo de asma⁷
Factores dependientes del huésped
<ul style="list-style-type: none"> • Factores genéticos: <ul style="list-style-type: none"> Genes que predisponen a la atopía Genes que predisponen a la hiperrespuesta bronquial • Obesidad • Sexo
Factores medioambientales
<ul style="list-style-type: none"> • Alérgenos • Infecciones (de predominio viral) • Tabaquismo pasivo • Polución • Dieta • Clima

FISIOPATOLOGÍA

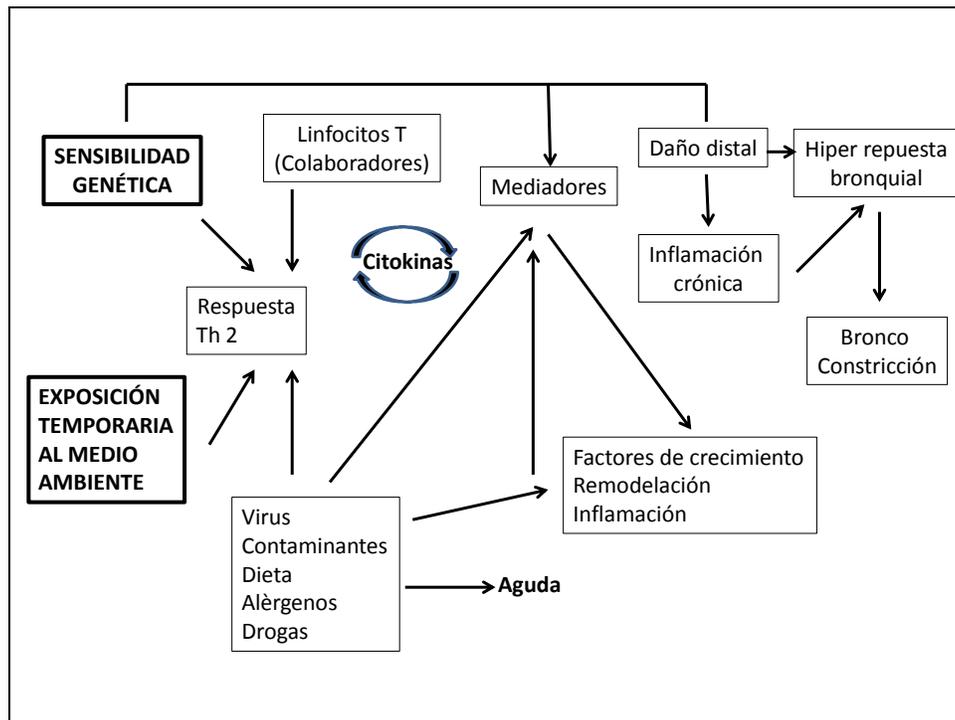
Se considera el asma una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, en cuya patogenia participan diversos factores celulares y mediadores de la inflamación (como se

⁶ Busse WW, Lemanske RF. Asthma NEJM 2001; 344: 350-362

⁷ Fixman ED, Stewart A, Martin JG. Basic Mechanisms of development of airway structural changes in asthma. Eur. Respir. J. 2007; 29: 379-389

observa en el cuadro anterior), condicionados por antecedentes genéticos y desencadenantes ambientales (contaminantes, virus, dieta, alérgenos, medicamentos) que dan una reacción inicialmente aguda pero a través de otros mediadores el proceso finalmente es crónico, con daño celular distal que conduce a la inflamación crónica, con hiper respuesta bronquial (secretora con edema de vías aéreas) y bronco constricción dependiendo de la obstrucción variable al flujo aéreo, el cual puede ser total o parcialmente reversible en respuesta a broncodilatadores⁸.

En los procesos de exacerbación la hipersecreción y el edema, son muy importantes durante el episodio agudo. Por otra parte el engrosamiento de las paredes bronquiales, proceso denominado de “remodelación” es un cambio de gravedad, ya que significa el no regreso totalmente a su estado inicial normal mediante el tratamiento habitual, que culmina con la hiper reactividad bronquial, debido a una excesiva contractibilidad de la musculatura bronquial y a un desacoplamiento de la contracción de la vía respiratoria debido a la inflamación⁹.



⁸ American Lung Association. Trends in Asthma Morbidity and Mortality American Lung Association Epidemiology and Statistics. Unit Research and Program Series, Summary 2009. <http://www.lungusa.org>

⁹ Busse WW, Lemanske RF. Asthma N. Engl J of Med 2001; 344: 350-362

Clasificar la gravedad del asma en los pacientes que actualmente no están tomando medicamentos de control a largo plazo

Un informe de expertos de USA conjuntamente con la OMS¹⁰ tiene en consideración la clasificación de la gravedad clínica del asma y de acuerdo a su gravedad, considerar un tratamiento escalonado. Teniendo en cuenta tres grandes síntomas:

- a) Frecuencia de síntomas respiratorios diurnos
- b) Frecuencia de síntomas respiratorios nocturnos
- c) Estado de la función pulmonar

Considerando la situación clínica antes mencionada, se pueden definir cuatro categorías de enfermedad:

- 1) Asma intermitente
- 2) Asma persistente leve
- 3) Asma persistente moderada
- 4) Asma persistente grave

A partir de estos cuatro estadios, se establecen pautas de control y tratamiento escalonado de la enfermedad:

	Componentes	Niños de 0-4 y de 5-11 años de edad			
		Intermitente	Persistente		
			Leve	Moderada	Severa
Discapacidad	Síntomas	<=2 días/semana	>2 días/semana pero no diariamente	Diariamente	Durante todo el día
	Despertar nocturno (0-4 años)	0	1-2 por mes	3-4 por mes	>1 por semana
	5-11 años	<=2 por mes	3-4 por mes	>1 por semana pero no en la noche	A menudo 7 por semana
	Uso de SABA para control de Sx	<= 2 días por semana	>2 días por semana pero no diariamente	Diariamente	Varias veces al día
	Interferencia con la actividad normal	Ninguna	Limitación menor	Algo de limitación	Extremadamente limitado
	Función pulmonar	FEV ₁ >80%	FEV ₁ >80%	FEV ₁ 60-80%	FEV ₁ <60%
	5-11 años	FEV ₁ /FVC>85% (>0.85)	FEV ₁ /FVC>80% (>0.80)	FEV ₁ /FCV 75-80%(0.75.080)	FEV ₁ /FVC<75% (<0.75)

	Exacerbaciones	Intermitente	Persistente		
Riesgo	0-4 años	0-1 por año	>= 2 en 6 meses o >=4 episodios sibilantes/1año de duración > 1 día		
	5-11 años	0-2 por año	>2 en 1 año		
	Paso recomendado para iniciar el tratamiento	Paso 1	Paso 2	Paso 3 y considerar un período corto de corticosteroides orales	
	Componentes	Jóvenes >= 12 años de edad y Adultos			
		Intermitente	Persistente		
Discapacidad			Leve	Moderada	Severa
	Síntomas	<=2 días/semana	>2 días por semana pero no diariamente	Diariamente	Durante todo el día
	Despertar nocturno	<= 2 por mes	3-4 por mes	>1 por semana, pero no en la noche	A menudo 7 por semana
	Uso de SABA para control de Sx	<= 2 días a la semana	>2 días/semana pero no >1 por día	Diariamente	Varias veces al día
	Interferencia con la actividad normal	Ninguna	Limitación menor	Algo de limitación	Extremadamente limitado
	Función pulmonar*	FEV ₁ > 80% FEV ₁ /FVC normal	FEV ₁ >80% FEV ₁ /FVC normal	FEV ₁ 60-80% FEV ₁ /FVC reducida 5% (0.05)	FEV ₁ <60% FEV ₁ /FVC reducida >5% (>0.05)
	Exacerbaciones	Intermitente	Persistente		
Riesgo	Paso recomendado para iniciar el tratamiento	0-2 por año Paso 1	>2 en 1 año Paso 2	Paso 3 y considerar un período corto de corticosteroides orales	Paso 4 o 5 de orales

SABA: Agonistas β de acción corta

*FEV₁/FVC normal: 8-19 años 85% (0.85); 20-39 años 80% (0.80); 40-59 años 75% (0.75); 60-80 años 70% (0.70)

¹⁰ National Asthma Education and Prevention Programme. Experts Panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. 2007; publication 97-4051

Criterios de control del asma

	NIVELES DE CONTROL DEL ASMA			
Control clínico del asma	Características síntomas diarios	Controlada Ninguno (<2/semana)	Parcialmente controlada* >2/semana >3/semana	No controlada Tres o más características del asma parcialmente controlada presentes en una semana
	Limitación de actividades	Ninguna	Alguna	
	Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Alguno 1noche/semana	
	Medicación de rescate	Ninguno (<2/semana)	>2/semana >3/semana	
	Función pulmonar	Normal	<80% del valor personal	
Control del riesgo	Función pulmonar	FEV ₁ >80% FEV ₁ /FVC >80%	FEV ₁ 60%-80% FEV ₁ /FVC 75%-80%	FEV ₁ <60% FEV ₁ /FVC<75%
	Crisis exacerbaciones que requieren tratamiento con corticoides sistémicos	Ninguna	Una o más/año. Ante una crisis, debe revisarse inmediatamente el tratamiento para asegurar que es el adecuado. Crisis de asma en los dos últimos años.	Una en alguna semana. Por definición, una crisis significa que el asma no está controlada
	Efectos adversos relacionados con el tratamiento	Los efectos adversos pueden variar en intensidad; el nivel de intensidad no se correlaciona con el nivel de control, pero debe tenerse en cuenta en la evaluación general del riesgo.		
*Si cualquiera de las características está presente en una semana.				

Principales variables espirométricas en la valoración del asma:

- FVC – Capacidad Vital Forzada: Es el volumen de aire que puede ser espirado, con el máximo esfuerzo y rapidez partiendo de una inspiración máxima. Se expresa en litros.
- FEV₁ – Volumen espiratorio forzado en el primer segundo partiendo de una inspiración máxima: Se expresa en litros/segundo. Refleja las alteraciones de las vías aéreas superiores.
- Relación FEV₁/FVC: Es el porcentaje de la FVC que se espira en el primer segundo. Es el parámetro útil para identificar una obstrucción.
- FEF_{25-75%}: Es el flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC: Es un índice muy sensible para reflejar la obstrucción de las pequeñas vías aéreas, aunque es muy variable, lo que le resta utilidad.
- FEM o pico flujo PEF: Flujo máximo conseguido durante la espiración forzada: Se expresa en litros/segundo. Es dependiente del esfuerzo, pero de poca variabilidad y de gran utilidad en la práctica clínica.

Evaluación de la severidad del cuadro asmático

La severidad del cuadro asmático es evaluada retrospectivamente, considerando los niveles de tratamiento requeridos para el control de los síntomas y las exacerbaciones.

1. Asma leve (pasos 1 y 2 del cuadro 7) con tratamiento a demanda y/o tratamiento de baja concentración de ICS (antagonista de receptores de leucotrienos o cromoglicatos de menor efectividad).
2. Asma moderada: Puede ser bien controlada con bajas dosis de corticosteroides inhalados/bloqueantes beta de acción prolongada (ICS/LABA) (paso 3 del cuadro).
3. Asma severa (paso 4 y 5 del cuadro 7): Se controla con altas dosis de ICS/LABA a fin de que no pase a asma no controlada.

Manejo del asma aguda

La podemos clasificar según su sintomatología y gravedad del cuadro en:

1. Asma Aguda Moderada:

- El paciente está alerta y puede hablar.
- La respiración en el adulto \leq 25 rpm; en el niño de 2 a 5 años \leq 40; de 5 a 12 años \leq 30.

- Pulso (latidos/minuto) adultos < 110; niños 2 a 5 años <= 140; 5 a 12 años <= 125.
- Saturación de oxígeno arterial >=92%.
- Pico Flujo (PEF) > 50%; niños de 5 a 12 años >= 50%.

Tratamiento:

- Inhalar con equipo MDI, agonistas beta 2 de acción corta, con espaciador de volumen grande. 2-10 puffs de salbutamol de 100 microgramos, repetir a 10-20 minutos si es necesario.

Con nebulizador: salbutamol 5 mg (niños menores de 5 años: 2,5 mg, de 5 a 12 años: 2,5 a 5mg, se puede repetir cada 10-20 minutos de ser necesario).

- Prednisolona 40-50 mg por boca al menos por 5 días. Niños: 1-2 mg/kg (máximo 40 mg) hasta tres días (aunque se puede extender si es necesario).

Monitorear la respuesta cada 15-30 minutos. Si es atendido en el domicilio y no hay respuesta en 3-4 horas, internar al paciente.

2. Asma aguda severa

- Dificultades para hablar y comunicarse, por alteración en la respiración.
- Respiración frecuencia por minuto > 25; niños de 2 a 5 años > 40 y de 5 a 12 años > 30.
- Pulso latidos por minuto > 110, niños de 2 a 5 años > 140 y de 5 a 12 años > 125.
- Saturación de oxígeno arterial >= 92%, niños menores a 12 años < 92%.
- Pico Flujo (PEF) 33-50%, niños de entre 5 y 12 años: 33-50 %.

En estas condiciones el paciente debe estar internado.

Tratamiento:

- Oxigenoterapia con alto flujo.
- Inhalar agonistas beta 2 de acción corta en inhalador MDI con espaciador de gran volumen y/o nebulización con oxígeno. Igual que como fue descrito para el tratamiento de asma moderada.

- Prednisolona por vía oral (igual dosis que para asma moderada) o Hidrocortisona (succinato) 100 mg cada 6 horas intravenosa, y luego de ser posible volver a la vía oral con Prednisolona; niños: 4 mg/kg máximo 25 mg para niños menores a 2 años; 2 a 5 años: 50 mg y de 6 a 12 años: 100 mg.

Monitoreo cada 15-30 minutos

Si la respuesta es pobre:

- Inhalación con Ipratropio (bromuro) vía nebulizador con oxígeno, 500 microgramos cada 4-6 horas. Niños menores de 12 años: 250 microgramos. Repetir cada 20-30 minutos las primeras dos horas y luego cada 4-6 horas si es necesario.

Si el cuadro no mejora:

- Considerar agonistas beta 2 por vía intravenosa, aminofilina o sulfato de magnesio.

3. Asma en el adulto con riesgo de vida

Síntomas:

- Casi silencio pulmonar, cianosis,
- esfuerzo respiratorio debilitado
- Bradicardia, arritmia, hipotensión, confusión o coma.
- Pico flujo < 33%. Saturación de oxígeno arterial < 92%.
- Requiere internación hospitalaria inmediata.

Tratamiento:

- Hidrocortisona intravenosa 400 mg/día en 4 dosis divididas inmediatamente.
- Prednisolona oral 40-50 mg diarios en los siguientes 5 días.
- Nebulización con oxígeno desde el mismo momento del diagnóstico y obligatorio en el traslado en ambulancia.
- Nebulización con agonistas beta 2 y nebulización con ipratropio, mantenerse con el paciente hasta el arribo de la ambulancia. Si no es posible la nebulización dar

un puff de beta 2 utilizando un espaciador de volumen grande y repetirlo cada 10-20 minutos.

- Internar al paciente.

MANEJO DEL ASMA CRONICO EN ADULTOS Y NIÑOS

Considerando la clasificación antes mencionada de asma intermitente y los tres pasos de asma persistente, se ha aceptado universalmente su tratamiento en pasos sucesivos de acuerdo a la sintomatología presentada y a las respuestas al tratamiento¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴. (Cuadro 1)

	ASMA INTERMITENTE		ASMA PERSISTENTE		
ELECCION PREFERIDA PARA CONTROLAR	PASO 1	PASO 2 Baja dosis de ICS	PASO 3 Baja dosis de ICS/LABA***	PASO 4 Media/alta ICS/LABA	PASO 5 Referido al agregado del tratamiento. Ej. anti-IgE
Otras opciones para controlar	Considerar bajas dosis de ICS	Antagonistas de los receptores de leucotrienos* (LTRA) Teofilina a bajas dosis**	Media/alta dosis de ICS.	Agregado de ipratropio**** Alta dosis de ICS+LTRA (o + teof.*)	Agregado de ipratropio. Agregado de bajas dosis de OCS
TRATAMIENTO DE CONTROL	Agonista beta2 de corta duración (SABA) cuando sea necesario		SABA cuando sea necesario o bajas dosis de ICS/formoterol*****		

* Montelukast (un antagonista de receptores de leucotrienos) puede ser agregado a los corticosteroides inhalados pero ha demostrado ser menos efectivo

** En niños de 6 a 11 años, teofilina no está recomendada.

*** Salmeterol + fluticasona (o Budesonida)

**** Ipratropio (tiotropio)

***** Salmeterol (formoterol).

ICS Corticosteroides inhalados

SABA Agonista beta 2 de acción corta

LABA Agonista beta 2 de acción larga

¹¹ Global Initiative for Asthma (GINA). 2015

¹² British National Formulary. 70. Sept 2015

¹³ National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook. Version 1.0. Melbourne: National Asthma Council Australia, 2014. Available at www.asthmahandbook.org.au (<http://www.asthmahandbook.org.ar.au>) [Accessed 6 March 2015]

¹⁴ Global Initiative for Asthma (www.ginasthma.org) 2015

RECORDAR:

- * Proveer guías para el propio manejo y propio monitoreo con un plan de acción escrito y una revisión que se realice regularmente.
- * Tratar los factores de riesgo modificables y comorbilidades, (tabaquismo, obesidad, ansiedad)
- * Asesorar acerca de la falta de terapias farmacológicas y estrategias por ejemplo la actividad física, la pérdida de peso, evitar sensibilizadores cuando corresponda.
- * Como primera medida chequear diagnóstico, técnicas inhalatorias y adherencia. Luego si los síntomas no se controlan y existen exacerbaciones o riesgo a las mismas. Considerar pasos ascendentes en el tratamiento
- * Considerar pasos descendentes en el tratamiento si los síntomas son controlados por 3 meses y existe bajo riesgo para exacerbaciones.

TRATAMIENTO DEL ASMA Y CONTROL DE SINTOMAS

Los medicamentos utilizados para el tratamiento del asma son clasificados de acuerdo a sus principales efectos:

- 1 Relajantes del músculo liso bronquial (broncodilatadores) agonistas beta 2 de acción corta (salbutamol).
- 2 Antiinflamatorios de las vías aéreas (corticosteroides).
- 3 Medicamentos combinados o de acción broncodilatadora y antiinflamatoria (agonistas beta 2 de acción larga más corticosteroides): salmeterol, formoterol, fluticasona, betametasona.

Control rápido de síntomas

Los agonistas beta 2 de acción rápida como el salbutamol por vía aérea inhalada es la terapia indicada para revertir los síntomas agudos de broncoconstricción. Todo paciente con síntomas asmáticos debe disponer de un broncodilatador de acción rápida, si los síntomas se presentan con una frecuencia de igual o más de 2 días por semana o 2 o

más veces por mes durante la noche despertando al paciente, el tratamiento de control se hace necesario¹⁵

Los agonistas beta 2 de acción corta actúan dentro de los cinco minutos, con un pico de acción de 30-60 minutos y una duración de acción de 4-6 horas¹⁶.

Con el uso regular de los agonistas beta-2 de acción corta por cuatro o más veces por día, su potencia medida por la capacidad espiratoria máxima no declina pero se acorta levemente su duración de acción¹⁷. Con esquemas de tratamiento de cuatro veces al día no producen mejores resultados comparados con el uso a demanda o necesidad, e incluso en ciertas variantes genóticas puede tener efectos adversos importantes¹⁸

Por lo tanto, los agonistas beta-2 de acción rápida son recomendados a ser utilizados a demanda para mejorar los síntomas frente a la broncoconstricción o para anticiparse a un cuadro posible de broncoconstricción especialmente el ejercicio.

En pacientes con moderada a severa broncoconstricción, puede observarse una curva dosis respuesta en relación a la dosis inhalada de agonistas beta-2; con dosis muy altas de 4000 microgramos de salbutamol¹⁹ se observan efectos adversos del tipo simpaticomiméticos: temblores, ansiedad, taquicardia y pequeño descenso de niveles de potasio y magnesio en sangre. Con las dosis usuales de 2 puffs (200 microgramos) por administración, son infrecuentes los efectos adversos mencionados.

Los agonistas beta-2 de acción corta también se encuentran en tabletas o formas líquidas, pero no son recomendables, a pesar de su comodidad de uso, especialmente en niños; esta vía tiene un comienzo de acción más tardío y menos potente, y está asociada a más efectos adversos cardiovasculares²⁰.

¹⁵ Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD., National Heart, Lung and Blood Institute. 2007 (NIH publication N° 07-4051. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>)

¹⁶ Israel E, Drazen JM, Liggett SB et al, The effects of polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol [salmeterol] in asthma. Am. J of Respir. Crit Care Med 2000; 162:75-80

¹⁷ Lipworth BJ, Struthers AD, Mc Devitt DG. Tachyphylaxis to systematic but not to airway responses during prolonged therapy with high doses inhaled salbutamol in asthmatics. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140: 586-592

¹⁸ Israel E, Drazen JM, Liggett SB et al, The effects of polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol [salmeterol] in asthma. Am. J Respir Crit Care Med 2000; 162:75-80.

¹⁹ Lipworth BJ, Struthers AD, Mc Devitt DG. Tachyphylaxis to systematic but not to airway responses during prolonged therapy with high doses inhaled salbutamol in asthmatics. Am. Rev. Resp. Dis. 1989; 140: 586-592

²⁰ Nathan RA, Beta-2 agonist therapy: oral versus inhaled delivery. J. Asthma 1992; 29:49-54

Control a largo plazo de síntomas

Alcanzar un buen control del asma requiere analizar varios factores:

1. Evitar los estímulos del medioambiente desencadenantes del desarrollo y mantenimiento de síntomas, broncoconstricción y la inflamación crónica de las vías aéreas, monitoreo de los síntomas y en algunos casos inmunoterapia o tratamiento medicamentoso, hasta lograr disminuir la frecuencia de ataques, corticosteroides sistémicos y otras medidas preventivas. Los corticosteroides inhalados son los medicamentos con mayor efecto e impacto para el control definitivo del cuadro.

Corticosteroides inhalados

En el análisis anatomopatológico de vías aéreas de asmáticos, se observa una importante diferencia entre aquellos tratados y no tratados con corticosteroides: en los tratados es mucho menor observar las lesiones típicas del asma, menor infiltración de mastocitos, eosinófilos o linfocitos T, con menor hiperplasia y lesiones de la mucosa o submucosa epitelial con descenso de la vascularidad, mostrada en el desarrollo natural de la enfermedad²¹. Con la supresión del proceso inflamatorio de la vía aérea, la respuesta de hiperreactividad bronquial, con broncoconstricción disminuye de dos a cuatro veces (factor de sensibilidad)²². Con menores síntomas, aumento de la función pulmonar, mejoramiento de la calidad de vida, menos cuadros de exacerbación internación hospitalaria y muerte²³. Los corticosteroides también previenen la declinación de la función pulmonar observada en muchos pacientes con asma. Los corticosteroides inhalados suprimen pero no curan la inflamación asmática cuando el tratamiento con corticosteroides es suprimido, a las dos semanas, se observa un retorno a la hiperreactividad bronquial, eosinofilia (esputo)²⁴. No todos los pacientes se mejoran con los corticosteroides, y diferentes respuestas se observan en pacientes fumadores o en pacientes con deficiencias genéticas²⁵.

Solamente el 20% de la dosis inhalada alcanza la vía aérea. El resto es absorbido por vía gastrointestinal y rápidamente metabolizado en hígado, no observándose efectos clínicos importantes sistémicos con dosis medias y en forma crónica. A dosis altas (>1000

²¹ Chanez P, Bourdin A, Vachier I et al. Effects of inhaled corticosteroids on pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac Soc.* 2004; 1: 184-190

²² Hachtela T, Järvinen M, Kava T et al. Comparison of a beta-2 agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid. *N. Engl. J. Med* 1991, 325: 388-392

²³ Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 332-336

²⁴ Sovijärvi AR, Haahtela T, Ekroos HJ et al. Sustained reduction in bronchial hyperresponsiveness with inhaled fluticasone propionate within three days in mild asthma: time course after onset and cessation of treatment. *Thorax* 2003; 58: 500-504

²⁵ Tantisira KG, Lake S, Silverman ES et al. Corticosteroid pharmacogenetics; association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13 (13): 1353-1359

microgramos/día de betametasona) aumenta el riesgo de trastornos en piel, cataratas, presión intraocular alta y pérdida acelerada ósea, y expectativa de menor crecimiento en niños de 1 cm por año²⁶. Sin embargo, algunos estudios sugieren que dichos niños que siguen recibiendo steroids por tiempos prolongados, igualmente alcanzan un crecimiento predecible normal²⁷.

Los efectos adversos más frecuentes se observan a nivel laringe y faringe con dolor de garganta, voz ronca, tos y candidiasis, por eso se recomienda el enjuague bucal después de una inhalación.

El corticosteroide inicialmente indicado fue la betametasona pero se utilizaba cuatro veces al día. Posteriormente, compuestos más potentes como Fluticasona, Budesonida en dosis dos veces diarias solas o en combinación con agonistas beta-2 de larga acción como formoterol o salmeterol.

El uso de dosis altas de corticosteroides inhalados son efectivos en el control del asma severo persistente²⁸. Estrategias de dosificación deben ser consideradas, con dosis y combinaciones crecientes (paso a paso) hasta alcanzar los objetivos, para luego ir disminuyendo también paso a paso a niveles lo más bajos posible sin alteraciones o exacerbaciones de síntomas.

Broncodilatadores agonistas beta de larga acción

Son potentes broncodilatadores, con efectos similares a los antagonistas beta-2 de acción corta. Los agonistas beta-2 de larga acción, poseen un alto grado de afinidad a receptores Beta 2 adrenérgicos, con efectos adversos del tipo de estimulación simpaticomimética con calambre y taquicardia, y su actividad se manifiesta por más de 12 horas; su uso continuo resulta en moderada taquifilaxia sobre el efecto de máxima dilatación bronquial, y el efecto protector sobre la broncoconstricción inducida por el ejercicio se pierda rápidamente con el uso regular²⁹.

El hecho que los agonistas beta-2 de larga acción puedan producir mejoramientos sustanciales de la función pulmonar, ha conducido al error de muchos clínicos a usarlos sin combinarlos a los corticosteroides, lo cual conduce a la no supresión del fenómeno inflamatorio, y a inaceptables riesgos de broncorreactividad con alto grado de exacerbaciones y agravamiento de la enfermedad. Por lo tanto, los agonistas Beta-2 de

²⁶ Sharek PJ, Bergman DA. The effects of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000, 106 (1) E: 8

²⁷ Agertolt L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with inhaled budesonide on adults height in children with asthma. *NEJ Med* 2000; 343: 1064-1069

²⁸ Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide at different doses for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 4: CD003271

²⁹ Nelson JA, Strauss L, Skowronski M et al. Effects of long-term salmeterol treatment on exercise- induced asthma. *N Engl J. Med* 1998; 339: 141-146

larga acción no deben nunca usarse solos, sin el agregado concomitante de un corticosteroide.³⁰

Efectivamente, la combinación de corticosteroides más agonistas beta 2 de larga duración ha probado ser muy efectiva en reducir los síntomas diarios y nocturnos, mejorando la función pulmonar, reducción de exacerbaciones y minimizando con el tiempo las dosis de corticosteroide inhalado³¹.

Por otra parte, se ha demostrado que los corticosteroides mejoran los receptores beta, permitiendo mejor respuesta a los agonistas beta-2 en el pulmón. La mayor desventaja es el ajuste de dosis de los corticosteroides inhalados sin la necesidad de cambios en los agonistas beta-2 como suele ocurrir durante un cuadro de exacerbación de la enfermedad; se requiere cambios del equipo inhalador, o utilizar por separado el inhalador de corticosteroide. Los grandes beneficios observados en pacientes con moderado a severo cuadro asmático, utilizando agonistas beta-2 de larga duración más el corticosteroide deben ser analizados teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el estudio “Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial” (SMART Study)³², donde el agregado de Salmeterol al tratamiento usual del asma estaba asociado a un aumento de riesgo fatal y no fatal de ataques asmáticos, en comparación con la terapia “sola”. Estos datos han sido muy disidentes; el efecto fue atribuido a que el salmeterol podría producir en ciertos casos, en especial en Afroamericanos con ciertas características genéticas, cambios electrocardiográficos, especialmente prolongación del QT y alteraciones con depresión de la onda ST, pero esto podría ocurrir a dosis más altas de las recomendadas para Salmeterol, como se utiliza en el SMART³³. Como estos resultados siguen siendo inciertos, se ha recomendado agregar una advertencia en el envase y en la hoja del prospecto del Salmeterol y Formoterol, con la recomendación de utilizar los agonistas beta-2 de larga acción en aquellos casos donde los corticosteroides solos hayan fracasado.

Es muy importante distinguir formoterol de salmeterol, fundamentalmente diferencias farmacocinéticas. El formoterol posee un tiempo de inicio de acción de aproximadamente cinco minutos, mientras que el salmeterol lo hace entre 15 a 20 minutos. De allí que la combinación formoterol más corticosteroides pueda ser indicada para la liberación rápida

³⁰ Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV et al. Long-activity beta 2 agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285 (20): 2583-2593

³¹ Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations, J. Allergy Clin. Immunol. 2007, 119 (2): 344-350

³² Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER et al. SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual Pharmacotherapy plus salmeterol. Chest. 2006; 129 (1): 15-26

³³ Williams C. Cause of Death in the SMART trial Chest 2006; 130 (3): 929-930

de síntomas o para uso regular en el control a largo plazo. El formoterol es un agonista total mientras que el salmeterol es un agonista parcial.

- Los LABA (long-acting beta-agonists) se deben usar solamente en conjunto con corticoides inhalados y se debe reservar su uso para el tratamiento del asma persistente (moderada o grave).
- Para garantizar que los pacientes que reciben LABA para el tratamiento del asma reciban el tratamiento más seguro, es necesario que se utilicen los productos que incluyan ambos principios activos en combinación a dosis fijas.
- Se propone que en el manejo del asma, se deberían utilizar exclusivamente los LABA en forma de productos combinados con corticoides inhalados.
- La única combinación aprobada para el tratamiento en niños menores de 8 años es fluticasona propionato más salmeterol (FDA 2011).
- Luego de varias reuniones entre expertos, especialistas y representantes de la industria y fabricantes de LABA, se llegó a la conclusión de que es necesaria la puesta en marcha de cinco ensayos clínicos (en adultos y en niños) con el fin de obtener datos de seguridad comparando LABA más glucocorticoides inhalados versus glucocorticoides inhalados solos.
- A pesar de que existieron desacuerdos entre expertos, la FDA ha obligado a los fabricantes que incluyan en el etiquetado la advertencia que estos medicamentos están contraindicados sin un corticoide inhalado, y que sólo se deberían utilizar durante el mínimo tiempo posible³⁴.

Terapia anti IgE

El anticuerpo monoclonal, omalizumab, es el primer agente de origen biológico disponible para tratar el asma. Su acción es unirse a la porción IgE que posee alta afinidad sobre receptores de superficie de mastocitos y basófilos. Cuando se inyecta reduce los niveles de IgE hasta un 95%; clínicamente relevante para inhibir las reacciones alérgicas de vías aéreas pulmonares³⁵.

El omalizumab está indicado en tercera línea, en asma severa persistente, cuando los LABA más corticosteroides no han dado resultados o cuando están contraindicados. El omalizumab es administrado instantáneamente, la dosis apropiada está en relación a la concentración basal de IgE expresada en UI/ml y del peso corporal. En base a estos valores, podrán ser necesarios en cada administración de 75 a 600 mg de Omalizumab en 1 a 4 inyecciones. Si el valor de IgE es menor a 76 UI/ml, es muy probable no lograr

³⁴ Folia Doc, diciembre de 2012. Fundación Femeba

³⁵ Milgrom H., Fick RB. Jr., Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. N.Engl J Med 1999; 341(26): 1966-1973

beneficios con el tratamiento monoclonal. La dosis máxima es de 600 mg de Omalizumab cada dos semanas, y los tratamientos son prolongados con un mínimo de 12 a 16 semanas. El precio del Omalizumab (Xolair 150 mg fco. Amp) es de \$ 9838,34. (K@iros 2015).

Modificadores de leucotrienos

Son antagonistas de receptores de leucotrienos. Tienen la capacidad de bloquear la acción a nivel de los receptores (C4, D4 y E4), produciendo broncodilatación que se manifiesta después de varias horas de su administración, observándose disminución de la eosinofilia. Sin embargo, cuando se miden estos resultados en forma indirecta sobre la inflamación (eosinofilia en el esputo, o niveles de óxido nítrico exhalado) comparado con placebo, los resultados son muy variables.

Se observa algún beneficio con el uso de Montelukast en asma moderada, pero los corticosteroides siguen siendo el tratamiento de primera línea³⁶.

Otro estudio que explora la eficacia de Montelukast versus corticosteroides en moderada a severa y con exacerbaciones, cuando se utiliza Montelukast versus placebo, se reduce el número de exacerbaciones. (OR=0,60 (CI 95% 0,49-0,74) con un NNT=17.

Sin embargo, Montelukast fue inferior frente a corticosteroides inhalados (OR=1,63, CI 95% 1,29-2.0), y cuando se utilizó LABA más ICS (OR=3,94, CI 95% 1,64-9,48).

³⁶ Massingham K., Fox S., Smaldone A.: Asthma Therapy in Pediatric Patients: A systematic Review of Treatment with Montelukast versus inhaled corticosteroids. J of Pediatric Health Care 2014 (28): 51-62

MEDICAMENTOS ESENCIALES PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA

BRONCODILATADORES

AGONISTAS SELECTIVOS BETA 2

Los agonistas beta 2 selectivos son los broncodilatadores disponibles para el tratamiento del asma aguda y la prevención del asma inducida por ejercicio. Los síntomas leves a moderados de asma responden rápidamente a la inhalación de estos agentes. Estos fármacos pueden ser de duración de acción corta (salbutamol) o prolongada (salmeterol). Los agentes de acción prolongada, no deben ser utilizados para el tratamiento de un ataque agudo y cuando se considere su indicación, deben adicionarse a los glucocorticoides pero no reemplazarlos.

Selectividad relativa, potencia y duración de acción de los Agonistas Beta adrenérgicos

Agente	Selectividad			Duración de Acción		
	$\beta 1$	$\beta 2$	Potencia $\beta 2$	Broncodilatación (horas)	Protección (horas)	Actividad Oral
Isoproterenol	++++	++++	1	0.5 - 2	0.5 - 1	No
Salbutamol	+	++++	2	4 - 8	2 - 4	Si
Terbutalina	+	++++	4	4 - 8	2 - 4	Si
Formoterol	+	++++	0.12	≥ 12	6 - 12	Si
Salmeterol	+	++++	0.5	≥ 12	6 - 12	No

1. SALBUTAMOL

GRUPO FARMACOLOGICO-FARMACODINAMIA:

Agonista adrenérgicos beta 2 selectivos de acción corta. Al unirse al receptor beta 2, estimula la proteína Gs que lleva a la activación de la adenililciclase que cataliza la conversión del ATP en AMP cíclico. El aumento del AMP cíclico relaja el tono muscular de las células musculares lisas en la pared bronquial. También incrementa la conductancia del potasio en la célula, de manera que al aumentar el ingreso de potasio hiperpolariza la célula y facilita una relajación muscular no dependiente del AMP cíclico. Tiene un efecto adicional estabilizante de la membrana del mastocito e inhibe discretamente la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas por el mastocito. No tiene un efecto antiinflamatorio y no inhibe la respuesta tardía a la estimulación antigénica¹.

INDICACIONES-EFICACIA:

Asma y otros síntomas asociados con obstrucción de las vías aéreas (EPOC).² Salbutamol por vía inhalatoria, utilizado a demanda de los síntomas, es el tratamiento de elección en el asma aguda por su rápido comienzo de acción. Asma por ejercicio administrado 20 a 30 minutos antes de la práctica.

La utilización de broncodilatadores agonistas beta 2 ha demostrado su eficacia en el tratamiento del ataque agudo de asma moderado a severo en varios ensayos clínicos randomizados y abiertos.³

SEGURIDAD - EFECTOS ADVERSOS

Puede producir temblor fino (particularmente de manos) causado por estimulación del receptor adrenérgico beta 2 en el músculo esquelético. Se suele desarrollar algún grado de tolerancia al efecto con el tratamiento prolongado. El incremento de la frecuencia cardíaca es menos frecuente con los beta 2 selectivos como el salbutamol. Sin embargo producen taquicardia refleja por el efecto vasodilatador derivado de la estimulación beta 2 en los vasos periféricos. El riesgo de producir arritmias cardíacas se circunscribe más a los pacientes con cardiopatías. En las crisis asmáticas puede haber una transitoria caída de la pO₂, estimada en 5 mm Hg, producida por vasodilatación no selectiva del lecho vascular pulmonar, que puede incrementar la alteración de la relación ventilación/perfusión (se aconseja O₂).⁴ La estimulación beta-2 puede causar respuestas metabólicas agudas como: hiperglucemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. El uso regular de agonistas beta-2 puede producir hiperreactividad bronquial y deterioro del control de la enfermedad. Hay dudas sobre el aumento de mortalidad producido con el uso regular de beta-2 de acción corta. Se registró aumento de mortalidad con el uso de fenoterol hace algunos años.⁵ Sin embargo persisten dudas sobre si esto puede atribuirse al medicamento o a un control inadecuado de la enfermedad que obliga al uso más frecuente del agonista beta-2.

CONVENIENCIA - FARMACOCINÉTICA

Administrado por vía inhalatoria comienza a actuar en 1 a 5 minutos, el pico de acción es en 30 a 60 minutos y su efecto se agota en 2 a 6 horas.¹ La vía oral tiene una absorción errática y produce más efectos colaterales que la inhalatoria. Por esta razón siempre se prefiere la vía inhalatoria. Sin embargo en niños menores de 5 años con dificultades en el manejo de dispositivos inhalatorios, la nebulización puede ser una alternativa. Se puede administrar en aerosol con o sin aerocámara. Solo accede al parénquima un 10 a 12 % de la dosis administrada.⁴ El resto se deposita en grado variable en la boca, faringe y laringe y es responsable de la mayoría de los efectos colaterales. También se puede administrar en nebulización. Las dosis por esta vía son 10 a 12 veces mayores.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al salbutamol o a alguno de sus excipientes.

PRECAUCIONES

Puede producir hipopotasemia sobre todo cuando se administra por vía sistémica.¹ Deben monitorearse las concentraciones plasmáticas de potasio en asma grave.^{3,5}

INTERACCIONES

La administración con corticoides, diuréticos tiazídicos, diuréticos de alta eficacia o teofilina puede incrementar el riesgo de hipopotasemia.^{3,6} Por vía parenteral puede aumentar los riesgos cardiovasculares de atomoxetina, utilizada para trastornos del déficit de atención con hiperactividad puede reducir las concentraciones de digital.³

EMBARAZO - LACTANCIA

Es de particular importancia que durante el Embarazo el asma sea bien controlada. Salbutamol debe administrarse preferiblemente por vía inhalatoria para minimizar la exposición del feto.³

Dado que probablemente salbutamol se excreta por la leche materna, debe evitarse su administración durante la lactancia, a no ser que los beneficios esperados sean mayores que los posibles riesgos para el lactante.^{7,8}

POSOLOGÍA - DOSIS

Vía inhalatoria, aerosol, adultos: 100-200 mcg (1 a 2 puffs) 3 a 4 veces por día.^{3,9} Niños: 100 mcg (1 puff) eventualmente aumentar a 200 microgramos (2 puff) si es necesario, 2 a 4 veces por día. Profilaxis asma inducido por ejercicio: adultos 200 mcg (2 puff). Niños: 100 mcg (1 puff), aumentar a 200 mcg (2 puff) si es necesario. Nebulización, adultos y niños se puede administrar una dosis de 2,5 mg (10 gotas) repetidos hasta cuatro veces diarias, se puede incrementar a 5 mg si es necesario, dosis máxima: 40 mg diarios.³ Niños menores de 18 meses: 1,25- 2,5 mg hasta cuatro años de edad: 100mcg/kg hasta tres cuatro veces por día; 2-6 años: 1-2 mg tres a cuatro veces al día; 6-12 años 2 mg tres a cuatro veces por día. Vía Oral, adultos: 4 mg tres a cuatro veces al día. Niños: 2-6 años 1-2 mg 3 a 4 veces al día, 6-12 años 2 mg 3-4 veces al día.³

Precio K@iros 2015:

Salbutol MDI 100 mcg aer x 200 dosis: \$39,80 (precio más barato)

Flutivent + Aeromed 125/25 mcg dos HFA Aer. p/Inhalar x 150 dosis + Espaciador: \$179,83 (precio más caro)

BIBLIOGRAFÍA

1. Respiratory System. Selective beta 2 agonists. British National Formulary. 61 ed. London: BMA; 2011.
2. Schaek D. Asthma pathophysiology and evidence based treatment of severe exacerbations. Am. J. Health Syst Pharm. 2006; 63 (suppl 3): 5-13.
3. WHO. Model Formulary 2008. [en línea] http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf
4. Morris D. Tratamiento de la crisis asmática. En: Lee B w, Hsu SI, Stasiar D S, editores. Medicina basada en la evidencia. Madrid: Marbán libros; 2000. p. 200.
5. Barnes PJ. Farmacología pulmonar. En: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° ed. México: McGraw-Hill; 2012 cap 36 p. 1031-1065.
6. Spitzer W. et al. The use of fenoterol and the risk of death. N Eng J Med 1992; 326:503-11.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Centro de Información de Medicamentos. Fichas técnicas de salbutamol. <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

8. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/vademecum/vademecum.asp
9. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, Lazarus SC, Lemanske RF, Martin RJ, Peters SP, Sorkness C, Szefer SJ. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. Asthma Clinical Research Network. N Engl J Med. 1996;335(12):841-7

Comparación de los corticoides: Farmacodinamia/Farmacocinética

Corticosteroides Sistémicos	Potencia antiinflamatoria	Potencia mineralocorticoide	Duración de actividad biológica (horas)	Vida media de eliminación (horas)
Hidrocortisona	1	1	8-12	1.5 - 2
Prednisona	4	0.8	12-36	2.5 - 3.5
Metilprednisolona	5	0.5	12-36	3.3
Dexametasona	25	0	36-54	3.4 - 4

Corticosteroides Inhalados (ICS)	Afinidad de unión al Receptor	Biodisponibilidad oral	Clearance sistémico (L/h)	Vida media (horas) (IV/Inhalado)
Beclometasona dipropionato/Beclometasona 17-monopropionato	0.4/13.5	20/40	150/120	(0.5/2.7)/(UK/2.7)
Budesonida	9.4	11	84	2.8/2
Fluticasona propionato	18	<=1	66	7.8/14.4
Furoato de mometasona	23	<1	53	5.8/UK

2. SALMETEROL + FLUTICASONA

GRUPO FARMACOLÓGICO - FARMACODINAMIA

La combinación de salmeterol (agonista beta 2 de acción prolongada) y fluticasona (corticosteroide) fue diseñada para mejorar la función pulmonar y el control que se produce por cualquiera de los agentes cuando se utilizan solos.¹

Salmeterol se une al receptor beta-2 al igual que salbutamol, por lo que comparten su mecanismo de acción. La diferencia reside en la duración del efecto que es de 12 horas.²

El mecanismo subyacente a su prolongada duración parece relacionarse a su elevada liposolubilidad. Luego de unirse al receptor, salmeterol se disocia lentamente del receptor. Los receptores beta 2 del músculo liso bronquial son relativamente resistentes a la desensibilización, mientras que los receptores de los mastocitos y linfocitos son desensibilizadas a la exposición continua, esto explicaría por qué estos fármacos no son eficaces para la inflamación crónica del asma.³ El salmeterol de lento comienzo de acción, no afecta la capacidad de respuesta al salbutamol en los pacientes en crisis asmática.⁴ En la EPOC los agonistas adrenérgicos beta 2 de acción prolongada tienen efectos leves sobre los volúmenes espiratorios como el VEF1 que suele aumentar menos de un 10 %.⁵

Los corticoides inhalados son los fármacos de elección en el asma crónica. Pueden resolver una inflamación bronquial preexistente o impedir el posterior desarrollo de inflamación en el asma. Dado que no son capaces de revertir el broncoespasmo, no son útiles en el ataque agudo de asma.⁶ Son de utilidad en el manejo de enfermedades reversibles e irreversibles de las vías aéreas. Reducen de manera eficaz los síntomas y mejoran el funcionamiento pulmonar en pacientes con asma. Este uso también disminuye o elimina la necesidad de corticoides orales en pacientes con enfermedad más grave. A diferencia de los agonistas beta 2 y de la teofilina, el uso crónico de corticosteroides inhalados disminuye la hiperreactividad bronquial.

INDICACIONES - EFICACIA

Salmeterol no se indica solo, como monofármaco, sino conjuntamente con glucocorticoides inhalatorios para: obstrucción reversible de las vías aéreas, incluyendo asma nocturno y prevención del broncoespasmo inducido por ejercicio, en pacientes que necesitan terapéutica broncodilatadora de larga duración de acción, como en el asma moderado a severo persistente, si las dosis adecuadas de glucocorticoides inhalatorios no logran controlar la sintomatología.⁷ Varios corticosteroides y agonistas beta 2 de larga duración han demostrado efectividad en el tratamiento y control del asma.⁸

Los agonistas beta-2 de acción prolongada no parecen influir en la inflamación bronquial. Ellos son más efectivos cuando son combinados con glucocorticoides inhalados y esta terapia de combinación es el tratamiento de elección cuando dosis media de un glucocorticoide inhalado no logra controlar el asma persistente de moderado a grave. La adición de un agonista beta de acción prolongada a un régimen diario de glucocorticoide inhalado mejora los síntomas, disminuye los síntomas de asma nocturno, mejora la función pulmonar, disminuye el uso de agonistas beta-2 de acción corta, reduce el número de exacerbaciones, no incrementa el riesgo de hospitalizaciones relacionadas por asma, y alcanza el control clínico del asma en más pacientes, más rápidamente y con bajas dosis de glucocorticoide inhalados que los glucocorticoides inhalados cuando se administran solos.^{9,10} En el caso del asma existen evidencias científicas fuertes en favor del uso del tratamiento combinado de un agonista beta 2 de acción prolongada con un corticosteroide porque estos tienen acciones sinérgicas complementarias.^{3,11}

SEGURIDAD – EFECTOS ADVERSOS

El uso regular de agonistas beta 2 puede producir hiperreactividad bronquial y deterioro del control de la enfermedad (solo en pacientes que lo han recibido como monoterapia). Además se han notificado náuseas, mareos artalgia y rash.²

Diversos estudios han asociado el uso regular de los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada con un pequeño aumento, pero significativo, del riesgo de crisis de asma grave, de internaciones hospitalarias e incluso de muerte en pacientes asmáticos.^{11,12}

A pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios, estos resultados generan dudas razonables sobre la seguridad del uso regular de los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada. La Food and Drug Administration ha advertido de que su uso puede incrementar el riesgo de episodios graves de asma y muerte. Se debe vigilar

estrechamente el tratamiento en los pacientes asmáticos tratados con agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada; se deben retirar en aquellos pacientes que aumenten el uso de los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta, en los que no consigan un alivio efectivo de los síntomas y en quienes se manifieste un aumento de la inflamación bronquial. La relación beneficio/riesgo de los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada en el tratamiento de los pacientes asmáticos requiere una reevaluación en futuros estudios.¹²⁻¹⁴

La terapia con agonistas beta-2 de acción prolongada inhalados causa menos efectos adversos, tales como estimulación cardiovascular, temblor musculoesquelético e hipopotasemia, que la terapia oral. Existen datos que relacionan un posible incremento del riesgo de muerte relacionado a asma, asociado con el uso de salmeterol en un pequeño grupo de individuos; por ello, los agonistas beta de acción prolongada no deben ser usados como un sustituto de los glucocorticoides orales o inhalados, y deben ser usados únicamente en combinación con una dosis apropiada de glucocorticoide inhalado. Un meta análisis mostró incrementos muy pequeños en el número de muertes en pacientes que recibieron agonistas beta de acción prolongada con glucocorticoides inhalados, comparados con glucocorticoides solos. En la actualidad, los incrementos de dicho efecto son extremadamente pequeños, y deben sopesarse con los beneficios en la mejora del control del asma y en la reducción de las exacerbaciones.¹⁵

En un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial - SMART, 2006) en el cual compararon la seguridad de salmeterol o placebo adicionada a la terapia usual, salmeterol se asoció con un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma. No hay datos disponibles para determinar si la adición de un corticoide inhalado disminuye este aumento del riesgo de muerte asociado con el uso de los agonistas beta de acción prolongada. Por lo tanto, al tratar a pacientes con asma, la combinación de fluticasona/salmeterol (en polvo seco para inhalación o en aerosol para inhalación), sólo debe utilizarse en pacientes no controlados adecuadamente con corticoides inhalados, o donde la gravedad de la enfermedad justifique claramente el inicio del tratamiento con las dos terapias de mantenimiento (fluticasona/salmeterol). Una vez que el control del asma es alcanzado y mantenido, se debe evaluar al paciente en intervalos regulares, y si es posible, reducir la terapia sin pérdida de control del asma, manteniendo al paciente con un medicamento para el control del asma a largo plazo. No se debe usar de fluticasona/salmeterol en pacientes cuya asma se controla adecuadamente con dosis bajas o medias de corticoides inhalados.¹⁶

Fluticasona puede producir los efectos adversos citados en la sección 01.02.01, y raramente dispepsia, hiperglucemia y artralgia².

CONVENIENCIA - FARMACOCINÉTICA

Salmeterol por vía inhalatoria actúa a nivel pulmonar, y los niveles plasmáticos son muy bajos y difíciles de detectar. Se metaboliza principalmente por citocromo P450. Respecto a fluticasona ver sección 01.02.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a salmeterol o a alguno de sus excipientes. Respecto a los glucocorticoides ver sección 01.02.

PRECAUCIONES

Salmeterol no debe usarse como monofármacos, sino solo en conjunto con corticoides inhalados. Respecto a los glucocorticoides ver sección 01.02.

INTERACCIONES

Ketoconazol, aumenta el metabolismo de salmeterol. Los diuréticos aumentan el riesgo de hipokalemia dados junto con acetazolamida, diuréticos del asa, o tiazídicos. Los corticosteroides y la teofilina incrementan el riesgo de hipokalemia con altas dosis de simpaticomiméticos beta 2. Teofilina aumentan el riesgo de hipokalemia.² Las interacciones de los glucocorticoides figuran en la sección 01.02.

EMBARAZO - LACTANCIA

Es de particular importancia que durante el embarazo el asma sea bien controlada. Salmeterol debe administrarse preferiblemente por vía inhalatoria para minimizar la exposición del feto.²

Dado que probablemente salbutamol se excreta por la leche materna, debe evitarse su administración durante la lactancia, a no ser que los beneficios esperados sean mayores que los posibles riesgos para el lactante.^{17,18} Respecto a los glucocorticoides ver sección 01.02.

POSOLOGÍA - DOSIS

Vía inhalatoria, adultos: 50 microgramos (2 puffs) cada 12 horas, hasta 100 microgramos (4 puff) 2 veces por día en obstrucción severas. Niños de 5 a 12 años: 50 microgramos (2 puffs) 2 veces por día.²

En el asma nocturna aplicar la dosis 30 minutos antes de acostarse.

Precio K@iros 2015:

Flutivent + Aeromed Aer. X 150 pulsaciones: \$164,48 (el más barato)

Seretide Diskus 50 mcg/500 mcg x 60 dosis: \$621,71 (el más caro).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fluticasone and salmeterol: Drug information. Lexicomp. Up to Date. [Monografía en internet 2012] [Acceso el 28 de Marzo 2012]. Disponible en: www.uptodate.com
2. Respiratory system. Selective beta 2 agonists. British National Formulary. 61 ed. London: BMA; 2011.
3. Barnes PJ. Farmacología pulmonar. En: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° ed. México: McGraw-Hill; 2012 cap 36 p. 1031-1065.
4. Korosec M. et al. Salmeterol does not compromise the bronchodilator response to Albuterol in acute Asthma. Am J Med 1999; 107:209-14.
5. Barnes P. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Eng J Med 2000; 343:269-280.
6. Cortijo J, Morcillo EJ. Fármacos broncodilatadores en el asma y la enfermedad pulmonar y obstructiva crónica. Velázquez, Farmacología Básica y Clínica 18° Edición. Editorial Médica Panamericana, 2008.
7. Ken KM, Lamer C, Mindus SM et al. Combination formeterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adult and children. Cochrane Database Syst. Rev. 2013, Dec 16, 12 CD 009019. Global initiative for asthma (GINA) (disponible en: www.ginasthma.org. 2014 Pocket Guide)
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
9. Advice on the management of chronic asthma is based on the recommendations of the British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (updated May 2011); updates available at www.brit-thoracic.org.uk

10. Expert panel report Bethesda MD. Guidelines for the diagnosis and management of Asthma. *Ann Int Med* 1998; 129:1036-43.
11. Barnes PJ. Scientific rationale for combination inhalers with a long-acting beta2 agonists and corticosteroids. *Eur Respir J*. 2002. 19:182-191.
12. Levenson M. Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis: statistical briefing package for joint meeting of the Pulmonary–Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee on December 10–11, 2008.
13. Kramer JM. Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists - The influence of values. *N Engl J Med* 2009; 360:1592-5.
14. Orriols R, Vallano A. Riesgo de los broncodilatadores agonista beta2-adrenérgicos de acción prolongada en el asma bronquial. *Med Clin (Barc)* 2007;128:352-4. Disponible completo en: <http://tinyurl.com/p56vxt>
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
16. Fluticasone propionate/salmeterol xinafoate. Drugdex® Evaluations. Micromedex®. Healthcare series. Available from: <http://www.thomsonhc.com/>
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Centro de Información de Medicamentos. Fichas técnicas de salbutamol. <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/vademecum/vademecum.asp

BRONCODILADORES ANTIMUSCARINICOS

Los antagonistas muscarínicos son eficaces broncodilatadores que inhiben competitivamente el efecto de la acetilcolina en los receptores muscarínicos. Son más efectivos en el alivio de la broncoconstricción asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que en el alivio del asma. La EPOC se caracteriza por un bloqueo persistente del flujo de aire. Se trata de una enfermedad subdiagnosticada y potencialmente mortal que altera la respiración normal y no es totalmente reversible. Los síntomas más frecuentes de la EPOC son disnea, expectoración anormal y tos crónica. La EPOC no se cura, pero hay varios tratamientos que pueden ayudar a controlar sus síntomas y a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1. IPRATROPIO BROMURO

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA

Antagonistas de los receptores colinérgicos de tipo muscarínico.

Es un anticolinérgico derivado de compuestos de amonio cuaternario. Produce broncodilatación de la misma manera que la atropina. A diferencia de ella tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento mucociliar por lo que no ocasiona acumulación de secreciones. Su acción broncodilatadora en los asmáticos es menor y más tardía que la producida por los agonistas adrenérgicos beta 2.¹

INDICACIONES - EFICACIA

Tratamiento del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En estudios comparativos ha mostrado más eficacia que los agonistas adrenérgicos beta 2.¹⁻³ En los pacientes con EPOC estables se puede comenzar con un esquema de administración regular de ipratropio como primer escalón terapéutico.¹ El uso combinado de beta 2 y anticolinérgicos logra un efecto adicional.¹⁻³ Su acción broncodilatadora en los asmáticos es menor y más tardía que la producida por los agonistas adrenérgicos beta 2.¹ Por ello se reserva para pacientes con crisis asmáticas severas con falta de respuesta.⁴

SEGURIDAD - EFECTOS ADVERSOS

El más frecuente es la sequedad bucal. Se puede producir constipación, tos, broncoespasmo paradójico, dolor de cabeza, náuseas, diarrea y vómitos, urticaria, alteraciones de la acomodación y glaucoma de ángulo estrecho, taquicardia, laringoespasma, exantema, reacción anafiláctica, angioedema en lengua, labios y cara, aumento de la presión intraocular, dolor ocular, midriasis, palpitaciones, taquicardia supraventricular, retención urinaria y fibrilación auricular.¹

CONVENIENCIA - FARMACOCINÉTICA

Se absorbe escasamente por vía inhalatoria circunscribiendo su efecto sobre las fauces y la vía aérea. El efecto máximo se produce a los 30-60 minutos y dura entre 3 y 6 horas. El 90 % de la dosis es deglutida, pero la mayor parte se elimina por materia fecal.¹

CONTRAINDICACIONES - PRECAUCIONES - INTERACCIONES

Se debe usar con precaución en pacientes con hiperplasia prostática o con obstrucción del flujo vesical, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. En este último caso tener especial precaución cuando se usa ipratropio con salbutamol en nebulización.⁴

Los resultados de un estudio observacional³ y un metanálisis⁵ indican que los anticolinérgicos inhalados pueden aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio, o muerte cardiovascular en pacientes con EPOC, en su mayoría de sexo masculino y mayores de 65 años. También se encontró un aumento no significativo del riesgo de hemorragia cerebrovascular, por lo cual se requiere un seguimiento estrecho en pacientes con factores de riesgo.^{3, 5} Los efectos adversos cardiovasculares de este grupo de fármacos se consideran aún inciertos.⁶

Los beta-adrenérgicos y derivados de la xantina pueden potenciar su efecto broncodilatador. El bromuro de ipratropio puede acentuar los efectos anticolinérgicos de otros fármacos.⁷ Hipersensibilidad al bromuro de ipratropio, sustancias afines a la atropina o a alguno de los excipientes. No está indicado como monofármaco en el tratamiento inicial de episodios agudos de broncoespasmo donde se requiera una respuesta rápida.⁷

EMBARAZO - LACTANCIA

No se aconseja su uso durante el embarazo y la lactancia.⁴

POSOLOGÍA - DOSIS

Vía inhalatoria, adultos y niños mayores de 6 a 12 años, aerosol: 20 a 40 microgramos tres a cuatro veces por día (cada aplicación aporta 20 microgramos). Niños hasta 6 años: 20 microgramos tres veces por día. Solución para nebulizar: 250 a 500 microgramos, tres a cuatro veces por día. Niños menores a 5 años: 125 a 250 microgramos, hasta tres veces por día. Máximo: 1 mg por día. Niños hasta 12 años: 250 microgramos, hasta tres veces por día; máximo: 1 mg por día.⁴ EPOC en adultos: 250 a 500 microgramos 3 a 4 veces por día.⁸

Comienza a actuar en 30 a 90 minutos y su efecto dura 4 a 6 horas. En general se necesita una inhalación tres veces por día como esquema de mantenimiento.²

Precio K@iros 2015:

Aerotrop 20 mcg Aer. X 250 dosis c/ Adapt. Bucal: \$ 33,06 (el más barato)

Aerotrop 21 mcg/dosis Nasal Spray x 120 dosis: \$79,94 (el más caro)

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ. Farmacología pulmonar. En: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° ed. México: McGraw-Hill; 2012 cap 36 p. 1031-1065.
2. Campbell S. et al. For CPOD a Combination of Ipratropium and Albuterol is more effective than Albuterol base. Arch Int Med 1999; 159:156-62.
3. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 2008; 149:380-9.
4. Respiratory system. British National Formulary. 61 ed. London: BMA; 2011.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Centro de Información de Medicamentos. Fichas técnicas de bromuro de ipratropio. <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
6. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300:1439-50.
7. Prescripción saludable de medicamentos en tiempos de crisis (2). Butletí Groc 24 (4), 2011.
8. WHO. Model Formulary 2008. [en línea] http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf

OTROS BRONCODILADORES

El uso de las metilxantinas en el tratamiento del asma ha disminuido en función de la mayor eficacia de los agonistas beta adrenérgicos inhalatorios para el asma aguda y los corticoides en el asma crónico. Sin embargo, constituyen una alternativa de última línea eficaz y de bajo costo. Poseen la desventaja de su estrecho margen terapéutico.

1. TEofilina

GRUPO FARMACOLÓGICO-FARMACODINAMIA

Teofilina pertenece al grupo de las metilxantinas.

Es un inhibidor inespecífico de la fosfodiesterasa, enzima responsable de la degradación de AMP cíclico y GMP cíclico. Su inhibición produce aumento de los niveles de nucleótidos cíclicos en las vías aéreas y ocasiona un efecto relajante de la musculatura lisa de los bronquios. A concentraciones menores que las terapéuticas, ejerce un efecto antiinflamatorio sobre las vías aéreas.¹ Tiene un efecto antagonista adicional del receptor de la adenosina que es muy relevante en su acción broncodilatadora.² Otros efectos descritos de la teofilina son aumento del clearance mucociliar, aumento de la contractilidad diafragmática y estimulación del centro respiratorio. Además, se han propuesto otros mecanismos para teofilina como liberación de interleucina-10, efectos en la transcripción génica, activación de la histona desacetilasa, efectos en la apoptosis, etc.²

INDICACIONES - EFICACIA

La teofilina ha pasado a ser un fármaco de tercera línea de elección debido a su estrecho margen terapéutico. Se utiliza en pacientes con asma aguda severa como fármaco alternativo ante la falta de respuesta a los de primera línea. En EPOC se utiliza como alternativa en pacientes tratados con beta-2 y anticolinérgicos que no obtienen respuesta adecuada.^{2,3}

Este fármaco es de uso restringido, normatizado y/o utilizado por un especialista.

SEGURIDAD - EFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas comunes, con concentraciones dentro del rango terapéutico, son taquicardia, palpitaciones, arritmias, hipotensión, ansiedad, mareo, temblor, náuseas, vómitos, irritación gástrica, diarrea, cefaleas, irritabilidad e insomnio. Se observan convulsiones a concentraciones plasmáticas mayores a 25 microgramos/ml y sobre todo mayores a 40 microgramos/ml.^{2,3}

CONVENIENCIA - FARMACOCINÉTICA

Es rápidamente absorbida por vía oral. Alcanza un pico de concentración en aproximadamente 2 horas.² Los alimentos interfieren con la velocidad de absorción de grado variable. Una dieta con alto contenido de proteínas y bajo contenido de carbohidratos aumenta el clearance de teofilina.⁴ Se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 60 %. Se metaboliza en el hígado por el sistema citocromo P-450. La vida media es de 7-11 horas en adultos.² En los pacientes con cirrosis hepática el metabolismo se ve disminuido, con aumento de las concentraciones séricas de teofilina, al igual que en la insuficiencia cardíaca.^{3,5} La teofilina tiene un margen terapéutico estrecho (entre 10 a 20 microgramos/ml).

CONTRAINDICACIONES

Porfiria, hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.⁶

PRECAUCIONES

Los pacientes que reciben teofilina, deben ser estrechamente controlados, realizando monitorización de sus niveles plasmáticos. En insuficiencia hepática, reducir la dosis. Se debe tener cuidado con su uso en ancianos, insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, hipertiroidismo, epilepsia, úlcera péptica, fiebre, riesgo de hipocalcemia.³

INTERACCIONES

Algunos antiepilépticos (fenobarbital, carbamazepina y fenitoína), y antituberculosos (rifampicina e isoniazida) aumentan su eliminación, disminuyendo su concentración en plasma. Por el contrario, eritromicina, cimetidina, ciprofloxacina y anticonceptivos, reducen su eliminación, con aumento de las concentraciones séricas y riesgo de toxicidad. El consumo de tabaco acelera su metabolismo. El uso concomitante con diuréticos tiazídicos y agonistas beta 2 (a altas dosis) predispone a la hipokalemia.³

EMBARAZO - LACTANCIA

Teofilina atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna. Se han notificado casos de apnea e irritabilidad fetal y neonatal.³

POSOLOGÍA - DOSIS

Vía oral, adultos, dosis inicial: 3 a 4 mg/kg, cada 6 horas. Los cambios en la dosificación se deben hacer de acuerdo a las dosificaciones estables en sangre (concentración de rango terapéutico: 10 a 20 miligramos/l).^{3,7}

BIBLIOGRAFÍA

1. Sullivan P. et al. Anti-inflammatory effects of low dose of Theophylline in Asthma. *Lancet* 1994; 343:1006-08.
2. Barnes PJ. Farmacología pulmonar. En: Brunton L, Lazo J, Parker K, editores. *Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12° ed. México: McGraw-Hill; 2012 cap 36 p.1031-1065.
3. Respiratory system. *British National Formulary*. 61 ed. London: BMA; 2011.
4. Parfitt K, editor. *Martindale: the complete drug reference*. 32nd ed. London: Pharmaceutical Press; 1999. p. 765.
5. Weimberger M. et al. Theophylline in Asthma. *N Eng J Med*. 1996;334:1380-88.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Centro de Información de Medicamentos. Fichas técnicas de teofilina. <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
7. Katzung B. *Farmacología básica y terapéutica*. 10° ed. México: Manual Moderno; 2007. p. 329-331.

2. AMINOFILINA

GRUPO FARMACOLÓGICO - FARMACODINAMIA

Pertenece al grupo de las metilxantinas. Aminofilina es una mezcla estable de teofilina y etilendiamina. Esta última le confiere mayor solubilidad en agua.¹ El mecanismo de acción es el mismo de la teofilina.

INDICACIONES - EFICACIA

Asma agudo severo que no responde al tratamiento con otros medicamentos. Los resultados han sido contradictorios, ya que mejora la función pulmonar dentro de las 6 horas de tratamiento, pero no disminuye en forma manifiesta los síntomas, el número de nebulizaciones, ni la estancia hospitalaria, y se asocia a un incremento significativo del riesgo de vómitos.²⁻⁴

Este fármaco es de uso restringido, normatizado y/o utilizado por un especialista.
--

SEGURIDAD - EFECTOS ADVERSOS

Aminofilina administrada por vía endovenosa rápida puede producir hipotensión, arritmias, muerte súbita, y especialmente convulsiones si es dada por vía intravenosa rápida. Etilendiamina puede causar reacciones alérgicas como urticaria, eritema, y dermatitis exfoliativa.¹ Al igual que la teofilina por vía oral, puede producir náuseas, vómitos, cefaleas, y dolor epigástrico.⁵

CONVENIENCIA - FARMACOCINÉTICA

Aminofilina por vía parenteral es 20 veces más soluble que la teofilina sola. La inyección endovenosa debe ser lenta, y por vía intramuscular es bastante irritante.¹ Las xantinas, se absorben rápidamente tras la administración por vía oral, rectal o parenteral. La teofilina se une a proteínas plasmáticas en un 60%. La vida media plasmática oscila entre 3 y 9 horas. Se metaboliza principalmente a nivel hepático por el CYP450. La tasa de metabolización hepática de teofilina varía de forma interindividual, afectándose por factores como la edad, el consumo de tabaco, las enfermedades concomitantes, la dieta y otros medicamentos, lo que puede dar lugar a variaciones similares en el aclaramiento, concentración sérica y semivida de eliminación del fármaco. Se elimina principalmente en forma de metabolitos y aproximadamente un 10% de forma inalterada por la orina.

CONTRAINDICACIONES

Porfiria, hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.¹

PRECAUCIONES

Los pacientes que reciben aminofilina, deben ser estrechamente controlados, realizando monitorización de los niveles plasmáticos de teofilina. Si se comenzó o se dejó de fumar, se debe ajustar la dosis de aminofilina.

INTERACCIONES

Algunos antiepilépticos (fenobarbital, carbamazepina y fenitoína y antituberculosos (rifampicina e isoniacida) aumentan su eliminación, disminuyendo su concentración en plasma. Por el contrario, eritromicina, cimetidina, ciprofloxacina y anticonceptivos, reducen

su eliminación, con aumento de las concentraciones séricas y riesgo de toxicidad. El consumo de tabaco acelera su metabolismo. El uso concomitante con diuréticos tiazídicos y agonistas beta 2 (a altas dosis) predispone a la hipocalcemia.¹

EMBARAZO - LACTANCIA

Aminofilina, al igual que teofilina, atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna. Se han notificado casos de apnea e irritabilidad fetal y neonatal.¹

POSOLOGÍA - DOSIS

Vía intravenosa, adultos: la dosis de carga es de 5 mg/kg. Se deben administrar en forma lenta en 20 a 40 minutos. La dosis de carga debe evitarse en los pacientes previamente tratados con teofilina por vía oral. La dosis de mantenimiento es de 0,5 a 0,6 mg/kg hora. Se debe reducir a 0,2 mg/kg en presencia de insuficiencia cardíaca. Niños, 6 meses a 9 años: 1 mg/kg/hora. Niños, 10 a 16 años: 0,8 mg/kg/hora. Se debe realizar monitoreo de los niveles plasmáticos.^{1,6}

BIBLIOGRAFÍA

1. Respiratory system. British National Formulary. 61 ed. London: BMA; 2011.
2. Manthous C. et al. Managing of severe Asthma. Am J Med 1995; 99:298-308.
3. Morris D. Tratamiento de la crisis asmática. En: Lee B w, Hsu SI, Stasior D S, editores. Medicina basada en la evidencia. Madrid: Marbán libros; 2000. p. 200.
4. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Aminofilina intravenosa para el asma grave aguda en niños menores de dos años que usan broncodilatadores inhalados (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus, 2008, N° 4. Oxford: Updated Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
5. Barnes PJ. Farmacología pulmonar. En: Brunton L, Lazo J, Parker K, editores. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° ed. México: McGraw-Hill; 2012 cap 36 p.1031-1065.
6. Parfitt K, editor. Martindale: the complete drug reference. 32nd ed. London: Pharmaceutical Press; 1999. p. 748.

CORTICOSTEROIDES

Los corticoides inhalados son los fármacos de elección en el asma crónica. Pueden resolver una inflamación bronquial preexistente o impedir el posterior desarrollo de inflamación en el asma. Dado que no son capaces de revertir el broncoespasmo, no son útiles en el ataque agudo de asma.¹ Son de utilidad en el manejo de enfermedades reversibles e irreversibles de las vías aéreas. Reducen de manera eficaz los síntomas y mejoran el funcionamiento pulmonar en pacientes con asma. Este uso también disminuye o elimina la necesidad de corticoides orales en pacientes con enfermedad más grave. A diferencia de los agonistas beta 2 y de la teofilina, el uso crónico de corticosteroides inhalados disminuye la hiperreactividad bronquial.

1. BECLOMETASONA DIPROPIONATO

GRUPO FARMACOLÓGICO - FARMACODINAMIA

Corticosteroide de uso inhalatorio.

Los corticosteroides por vía inhalatoria ejercen sus acciones principalmente a nivel local. Tienen efecto antiinflamatorio sobre las vías aéreas.² El mecanismo de acción es a través de la modulación e inhibición de la producción de citoquinas; inhibición de la síntesis de

eicosanoides; inhibición marcada de la acumulación de eosinófilos, basófilos y otros leucocitos en las vías aéreas; y por disminución de la permeabilidad vascular.³ A nivel molecular, el efecto de los glucocorticoides se lleva a cabo sobre la transcripción de genes en forma directa o a través de la interacción con otros factores de transcripción y coactivadores.⁴ En parte, su efecto puede ser debido a la potenciación de efectos cuando se administra concomitantemente con agonistas beta 2.⁵

INDICACIONES - EFICACIA

Está indicado en el tratamiento del asma crónico.³ Reduce la sintomatología diurna y nocturna al disminuir la frecuencia y gravedad de las crisis. Reducen la tasa de internación. Su uso permite una menor utilización de agonistas beta 2. En estudios observacionales se ha documentado que el uso de beclometasona reduce la mortalidad por asma.⁶ El alivio de los síntomas normalmente ocurre entre 3 a 7 días de iniciado el tratamiento. Son fármacos de primera línea en el tratamiento crónico, aunque no tienen efecto en las crisis asmáticas.^{3,7} En EPOC los corticosteroides inhalados pueden reducir las exacerbaciones cuando se dan en combinación con un agonista beta 2 de larga duración.⁷

SEGURIDAD - EFECTOS ADVERSOS

La mayor parte de ellos se produce a nivel local. Candidiasis orofaríngea, cuya incidencia se reduce con el uso de cámaras espaciadoras, porque permiten una mayor disposición a nivel pulmonar y menos disposición en orofaringe.^{3,6} Igual efecto beneficioso se obtiene enjuagándose la boca luego de la aplicación del fármaco.³ La disfonía se atribuye a una disquinesia de los músculos y cuerdas vocales.⁵ Puede producir efectos sistémicos debido a que en parte el medicamento alcanza la circulación sistémica. Se han notificado casos de reacciones alérgicas, broncoespasmo paradójico, ansiedad, depresión, disturbios del sueño, cambios de conducta, irritabilidad, hiperactividad y agresión. Administrados en dosis altas diarias (mayores a 1600 microgramos/día) y por periodos prolongados pueden suprimir la función del eje suprarrenal, y han sido asociados con crisis adrenal y coma en chicos.³ La velocidad de desarrollo podría disminuir, por lo que el crecimiento debe ser monitoreado. Altas dosis han sido asociadas con infecciones del tracto respiratorio como neumonías en pacientes de edad avanzada con EPOC. Pueden reducir la densidad mineral ósea y producir adelgazamiento de la piel. Se ha informado la producción de cataratas y glaucoma.^{7,8} En el caso de supresión del eje, no se debe interrumpir el tratamiento en forma brusca.

CONVENIENCIA - FARMACOCINÉTICA

Un 10% a 25 % del fármaco se deposita en la vía aérea. El resto se deposita en las fauces y se deglute. Se absorbe a través del tracto respiratorio y del aparato digestivo, sufriendo un fenómeno de primer paso en hígado que reduce su biodisponibilidad sistémica, razón que explicaría la escasez de efectos colaterales de este corticoide.³ Su vida media es de 15 horas, y la duración de su efecto es de 6 a 8 horas.⁴

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES

Se recomienda utilizar la dosis mínima que controle con eficacia el asma del niño, controlando cuidadosamente su crecimiento.⁹ No se recomienda su uso en pacientes con tuberculosis. El fumar o haber fumado previamente reduce su efectividad.⁷

INTERACCIONES

Interacción con mifepristona, posible reducción del efecto de beclometasona inhalada por 3-4 días.¹⁰

EMBARAZO - LACTANCIA

Se puede administrar en embarazadas, dado que el asma no controlada en embarazadas constituye un riesgo para el feto, que puede resultar en bajo peso al nacer o mortalidad perinatal.¹⁰

Puede ser administrada durante la lactancia.¹⁰

POSOLOGÍA - DOSIS

Vía inhalatoria, dosis estándar adultos: 100 a 400 mcg, dos veces por día. Niños menores de 12 años: 100 a 200 mcg dos veces al día. En casos severos iniciar con 0,4 a 1 mg dos veces al día en adultos. Niños de 5 a 12 años: 200-400 mcg dos veces por día. Niños: no se recomienda el uso de dosis elevadas.⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortijo J, Morcillo EJ. Fármacos broncodilatadores en el asma y la enfermedad pulmonar y obstructiva crónica. Velázquez, Farmacología Básica y Clínica 18° Edición. Editorial Médica Panamericana, 2008.
2. Wensel S. et al. New Approaches to anti-inflammatory therapy for Asthma. Am J Med 1998; 104:287-300.
3. Barnes PJ. Farmacología pulmonar. En: Brunton L, Lazo J, Parker K, editores. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° ed. México: McGraw-Hill; 2012 cap 36 p.1031-1065.
4. Hurlé MA. Fármacos antiasmáticos y broncodilatadores. Florez J. Farmacología Humana. 5° Edición, Elsevier Masson Ed., 2008.
5. Katzung B. Farmacología básica y terapéutica. 10a ed. México: Manual Moderno; 2007. p. 331-332.
6. Suissa S. et al. Low dose of inhaled Corticosteroids and the prevention of death for Asthma. N Eng J Med 2000; 343:332-36.
7. Respiratory system. British National Formulary. 61 ed. London: BMA; 2011. Disponible en: www.bnf.org/bn
8. Hanania N. et al. Adverse effects of inhaled corticoids in Asthma. Am J Med 1995; 98:196-207.
9. Sharek P, Bergman D, Ducharme F. Beclometasona para el asma en niños: efectos sobre el crecimiento lineal Cochrane Database of Systematic Review 2011 Issue 7. Art. N° CD001282. DOI: 10.1002/14651858.CD001282.
10. WHO Model Formulary 2008. [en línea] http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf

2. BUDESONIDA

GRUPO FARMACOLÓGICO - FARMACODINAMIA

Corticosteroide de uso inhalatorio.

El mecanismo de acción y las acciones farmacológicas son comunes a los corticoides inhalatorios.

INDICACIONES - EFICACIA

Tratamiento del asma crónico. La eficacia de los corticosteroides inhalados es la misma en dosis equivalentes.¹ Los corticoides inhalados constituyen el tratamiento de mantenimiento más efectivo para el asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios como para disminuir las exacerbaciones.² Se ha ensayado en pacientes con EPOC, pero los resultados no han sido confirmatorios de un efecto beneficioso.^{2,3} Crup.³ En EPOC, los corticosteroides inhalados pueden reducir las exacerbaciones cuando se dan en combinación con un agonista beta 2 de larga duración.³ Pero se deben equilibrar los efectos beneficiosos potenciales de los esteroides inhalados en la EPOC (reducción en la tasa de exacerbaciones, reducción en la tasa de disminución de la calidad de vida y posiblemente reducción en la tasa de disminución del VEF1) contra los efectos secundarios potenciales (candidiasis orofaríngea y ronquera y riesgo de neumonía).⁴

SEGURIDAD - EFECTOS ADVERSOS

Los eventos adversos son comunes a los de los corticoides inhalados.

CONVENIENCIA - FARMACOCINÉTICA

Entre un 10% a un 25% del fármaco se deposita en las vías aéreas, el resto se deposita en las fauces y se deglute. Se absorbe a través del tracto respiratorio y del aparato digestivo sufriendo un fenómeno de primer paso en hígado que reduce su biodisponibilidad sistémica, razón que explicaría la escasez de efectos adversos sistémicos.² En dosis altas, su biodisponibilidad sistémica es menor que la de beclometasona.¹

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la budesonida o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES

Se recomienda utilizar la dosis mínima que controle con eficacia el asma del niño, controlando cuidadosamente su crecimiento.⁵ No se recomienda su uso en pacientes con tuberculosis. El fumar o haber fumado previamente reduce su efectividad.³

INTERACCIONES

La concentración plasmática de budesonida inhalada aumenta por ketoconazol, itraconazol y ritonavir.⁶

EMBARAZO - LACTANCIA

Se puede administrar en embarazadas, dado que el asma no controlada en embarazadas constituye un riesgo para el feto, que puede resultar en bajo peso al nacer o mortalidad perinatal.⁷

Puede ser administrada durante la lactancia.⁷

POSOLÓGIA - DOSIS

Vía inhalatoria, dosis estándar adultos: 100 a 400 mcg dos veces por día. Niños menores de 12 años: 100 a 200 mcg dos veces al día. En casos severos iniciar con 0,4 a 1 mg dos veces al día en adultos. Niños de 5 a 12 años: 200-400 mcg dos veces por día. Niños: no se recomienda el uso de dosis elevadas.⁶ Pueden requerirse ajustes de dosis para cada dispositivo.³

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ. Farmacología pulmonar. En: Brunton L, Lazo J, Parker K, editores. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° ed. México: McGraw-Hill; 2012 cap 36 p.1031-1065.
2. Formulario Terapéutico para el primer nivel de atención. Ministerio de Salud de la Nación, Programa Remediar + Redes, COMRA (Confederación Médica de la República Argentina), 2012.
3. Respiratory system. British National Formulary. 61th ed. London: BMA; 2011. Disponible en [www.bnf.org]
4. Yang I, Clarke M, Sim E, Fong K. Corticosteroides inhalados para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 7. Art. No.: CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991 - See more at: <http://summaries.cochrane.org/es/CD002991/corticosteroides-inhalados-para-la-enfermedad-pulmonar-obstruccion-cronica-estable#sthash.Xxiao2Hq.dpuf>
5. Sharek P, Bergman D, Ducharme F. Beclometasona para el asma en niños: efectos sobre el crecimiento lineal Cochrane Database of Systematic Review 2011 Issue 7. Art. N° CD001282. DOI: 10.1002/14651858.CD001282.
6. Barnes PJ. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Eng J Med 2000; 343:269-280.
7. WHO Model Formulary 2008. [en línea] http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf

CROMOGLICATOS

En general la profilaxis con cromoglicato de sodio en el asma es menos efectiva que con corticosteroides inhalados. Los niños pueden responder mejor que los adultos, pero existen menos evidencia de eficacia especialmente en niños menores de 4 años. El cromoglicato de sodio no tiene valor para su uso en el tratamiento del ataque agudo de asma y solamente tiene cierto valor en la prevención del asma inducido por ejercicio cuando el mismo es inhalado media a una hora antes del ejercicio. El cromoglicato de sodio su modo de acción no es completamente conocido y puede tener cierto valor cuando el proceso asmático tiene claras evidencias de base alérgica.

CROMOGLICATO DE SODIO

GRUPO FARMACOLÓGICO - FARMACODINAMIA

Pertenece al grupo de los cromoglicatos.

Su mecanismo de acción no está claramente dilucidado. Inhibe la liberación de mediadores de los mastocitos bronquiales. Además produce supresión de la activación de péptidos quimiotácticos sobre neutrófilos, eosinófilos y monocitos. Otros efectos adicionales son inhibición del reflejo de la tos y el pasaje de leucocitos en las vías aéreas del asmático. La reducción de la hiperreactividad bronquial se manifiesta después de dos a tres meses de uso continuado.¹

INDICACIONES - EFICACIA

Profilaxis del asma, con menor eficacia que los corticoides inhalados, y profilaxis del asma inducida por el ejercicio.^{2, 3} Cromoglicato de sodio no es útil para prevenir los ataques agudos de asma.² No existen evidencias suficientes para asegurar que la eficacia de cromoglicato de sodio es mayor que la de placebo en el tratamiento profiláctico del asma en niños.⁴

SEGURIDAD - EFECTOS ADVERSOS

Tos, irritación de la garganta, sibilancias, broncoespasmo (incluyendo bronco-espasmo paradójico), edema laríngeo, dolor y tumefacción articular, neumonía eosinofílica, cefaleas, rash cutáneo y náuseas. Sin embargo, estos efectos son infrecuentes y bastante

bien tolerados. Una queja frecuente de los pacientes es sobre el mal sabor del medicamento.^{1,3}

CONVENIENCIA - FARMACOCINÉTICA

Administrado por vía inhalatoria ejerce su efecto a nivel local. Se absorbe menos del 1%. La concentración pico en plasma comienza a los 15 minutos de la inhalación. La vida media es de 45 a 100 minutos. Es eliminado por orina y bilis sin cambios.¹

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en hipersensibilidad conocida al cromoglicato sódico.⁵

PRECAUCIONES

Discontinuar en casos de neumonía eosinófilica. El retiro debe realizarse gradualmente para evitar recurrencias.³

INTERACCIONES

No han sido notificadas.⁵

EMBARAZO - LACTANCIA

No se ha demostrado que cromoglicato sódico genere problemas en el feto.⁶
Se desconoce si se excreta por la leche materna.⁶

POSOLÓGÍA - DOSIS

Vía inhalatoria, aerosol, en adultos y niños mayores de 5 años: 10 mg (2 puffs) cuatro veces por día, aumentando en casos graves o durante períodos de riesgo hasta 6 a 8 veces por día. Dosis de mantenimiento: 5 mg (1 puff) cuatro veces por día.³ En prevención de asma por ejercicio se debe administrar 30 minutos antes de la práctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ. Farmacología pulmonar. En: Brunton L, Lazo J, Parker K, editores. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° ed. México: McGraw-Hill; 2012 cap 36 p. 1031-1065.
2. WHO. Model Formulary 2008. [en línea] http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf
3. Respiratory system. British National Formulary. 61th ed. London: BMA; 2011.
4. van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, Tasche MJ, de Jongste JC, Ducharme F. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8 ;(4):CD002173.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Centro de Información de Medicamentos. Fichas técnicas de teofilina. <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
6. Formulario Nacional de Medicamentos (Cuba). Capítulo 25. Medicamentos que actúan en las vías respiratorias. Disponible en: <http://www.dmsgbc.sld.cu/formulario/respiratorias.htm>