

SECCIÓN IV:

CAPÍTULO 24:

FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO FARMACOLOGÍA DEL ASMA BRONQUIAL

M. Valsecia- L. Malgor

INTRODUCCIÓN FISIOPATOLÓGICA

Aunque el asma es una enfermedad reconocida desde la antigüedad y de relativa alta incidencia todavía existe una falta de claras definiciones clínicas respecto de su fisiopatología. Es por eso que aún hoy no existe una hipótesis unificada que explique completamente la etiopatogenia y la fisiopatología del asma bronquial que posibilite la aplicación racional de la terapéutica farmacológica.

Recientemente se ha aceptado la hipótesis de que el asma bronquial es una enfermedad básicamente inflamatoria de las vías aéreas, reversible, crónica y que cursa con un cuadro de hiperreactividad bronquial (HRB) que ocasiona broncoconstricción y que puede ser prevenida y es tratable farmacológicamente.

Clínicamente el asma puede ser definido como un cuadro de disnea intermitente. Fisiológicamente es un cuadro obstructivo reversible de las vías aéreas y farmacológicamente un cuadro broncoconstrictivo que responde al tratamiento con fármacos β_2 agonistas.

El cuadro de HRB puede ponerse en evidencia en tests diagnóstico-terapéuticos que demuestran una exagerada respuesta constrictora del músculo liso bronquial a dosis bajas de agentes como la histamina o la metacolina. En la fisiopatología intervienen elementos figurados de la sangre, factores humorales, y autacoides y mediadores químicos. Los mastocitos juegan un rol muy importante en la respuesta a la interacción antígeno-anticuerpo (Ag-IgE). Los mediadores químicos liberados, algunos bien conocidos y otros sospechados son las prostaglandinas, importantes en la génesis del proceso inflamatorio, los leucotrienes sobre todo el LTD₄ y LTB₄, que

son agentes quimiotácticos de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos. También es importante el factor activador plaquetario (PAF) y la liberación de acetilcolina y algunos neuropéptidos como la sustancia P y la neuroquinina A que provocan broncoconstricción y aumento de la permeabilidad capilar y por lo tanto edema e incremento de las secreciones. La descamación epitelial inducida por la inflamación y por la acción de proteasas de eosinófilos es también un importante factor ya que además de la pérdida de las funciones del epitelio como barrera para infecciones y otras agresiones exógenas deja también expuestos los nervios sensoriales que por reflejo axónico incrementan la broncoconstricción y las secreciones.

CLASIFICACIÓN DE DROGAS ANTIASMÁTICAS

A-DROGAS BRONCODILADORAS

1-Agonistas β_2 adrenérgicos:

! *Salbutamol o Albuterol (Ventolin)

*Salbutamol o albuterol (Ventolin)

Salmeterol (Abrilar) (dura 12 hs, útil en asma nocturno)

Fenoterol (Berotec)

Terbutalina (Bricanyl)

Procaterol (Bron Novo)

Clembuterol (Bronq-C)+

Isoproterenol (Zantril)+ (no selectivo)

+ alta incidencia de efectos colaterales

2-XANTINAS : Oral o parenteral.

*Teofilina anhidra (Drilyna)

Teofilina etilendiamina (Aminofilin)

3-ANTIMUSCARÍNICOS (Inhalatorios)

*Bromuro de Ipratropium (Atrovent)

4-BLOQUEANTES CÁLCICOS (Vía inh/oral o parenteral), inhiben la contracción inducida por ejercicio, frío, etc.

Nifedipina (Adalat)

B-DROGAS ANTIINFLAMATORIAS

1-CORTICOIDES:

Vía inhalatoria:

*Beclometasona (Propavent)

Budesonide (Neumotex)

Fluticasona (Flixotide)

Flunisolida (Flunitec)

Vía sistémica: (oral-i.v. -i.m)

*Dexametasona (Decadrón)

Betametasona (Celestone)

Prednisona (Deltisona)

2- ESTABILIZADORES DE MASTOCITOS

o Cromonas:

Cromoglicato disódico (Intal -inhalatorio)

Nedocromil (Tilade)

AGENTES ANTILEUKOTRIENES:

Antagonistas del receptor LTD4

Zafirlukast (Accolate) v.o. 2dosis/d

Montelukast 1dosis/d/ oral

Inhibidores de lipoxigenasa

Zileutón

El avance en el conocimiento de la fisiopatología del asma ha permitido importantes adelantos en la terapéutica farmacológica. Así por ejemplo se están desarrollando inhibidores específicos de la formación de leucotrienos, tromboxanos y antagonistas del PAF, adenosina y otros mediadores químicos.

A-DROGAS BRONCODILADORAS

1-AGONISTAS β_2 ADRENÉRGICOS: El prototipo de estos agentes es el **salbutamol**, los agonistas β_2 adrenérgicos son los más efectivos broncodilatadores. Fue comprobado que en las vías aéreas del hombre y en los mastocitos solo hay receptores β_2 , por ello **NO** se justifica el empleo de agentes no selectivos sobre dichos receptores como el ISOPROTERENOL, que en cambio puede producir mayor incidencia de efectos colaterales, sobre todo cardiovasculares, aunque se utilice la vía inhalatoria.

Como vimos anteriormente en la clasificación el grupo de agentes β_2 selectivos y con actividad broncodilatadora incluye a: Salbutamol, terbutalina, fenoterol, procaterol y salmeterol.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción molecular de estos agentes es ahora bien comprendido. La estimulación

del receptor β_2 en el músculo liso alveolar lleva a la activación de la enzima adenilciclase con aumento del AMPc intracelular, esto lleva a la activación de la enzima **proteinkinasa A**, esta enzima inhibe la fosforilación de la miosina y disminuye la concentración de Ca^{++} iónico intracelular, llevando a una relajación.

Los agonistas β_2 relajan los músculos lisos de las vías aéreas desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales, actuando como antagonistas funcionales y protegiendo contra cualquier agente broncoconstrictor, también inhiben la liberación de mediadores de los mastocitos en las vías aéreas y la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas colinérgicas de las vías aéreas.

Los β_2 agonistas no inhiben la respuesta retardada a los alérgenos ni la subsecuente hiperreactividad bronquial. El tratamiento a largo plazo con estos agentes no disminuye la hiperreactividad bronquial (HRB) y en algunos casos puede causar incremento "rebote" de la misma cuando se suspende el tratamiento, esto podría deberse a que los β_2 agonistas no inhiben a los macrófagos ni a los eosinófilos, que serían las células involucradas en estos fenómenos.

Efectos farmacológicos y usos terapéuticos:

El prototipo de los β_2 agonistas inhalatorios es el salbutamol, posee una acción rápida (minutos) y su efectos duran 3 a 6 hs en el asma no severo. La biodisponibilidad es semejante en casi todos los β_2 agonistas, salvo el salmeterol que posee una vida media de 12 horas y estaría indicado en el tratamiento de los síntomas nocturnos.

El efecto broncodilatador por vía oral es dependiente de la concentración plasmática, su acción comienza a los 30 minutos y dura 3-6 horas. La administración oral no es conveniente debido al incremento de efectos colaterales.

2 mg de salbutamol por vía oral son equivalentes a 200 μ g de salbutamol por vía inhalatoria.

En resumen, los β_2 agonistas **inhalatorios** estarían indicados para el alivio rápido de la broncoconstricción y constituyen el tratamiento de elección para las exacerbaciones agudas del asma. También previenen la broncoconstricción producida por el ejercicio y otros estímulos.

Actualmente se acepta que en el tratamiento a largo plazo los agonistas β_2 deben asociarse a otros antiinflamatorios inhalatorios (beclometasona, cromoglicato), para tratar el componente inflamatorio responsable de la hiperreactividad bronquial.

Efectos colaterales No son frecuentes cuando se utilizan los β_2 agonistas por vía inhalatoria, sin embargo pueden aparecer cuando se utilizan por vía oral o en nebulizaciones. Los efectos colaterales más comunes son temblor, taquicardia y palpitaciones. Para estos efectos suele desarrollarse tolerancia con la administración crónica, pero **NO** para los efectos broncodilatadores. A dosis altas, estos agentes pueden producir hipopotasemia, menos frecuentemente pueden observarse arritmias, aunque es difícil relacionar las mismas con la muerte súbita que ocasionalmente pueden padecer los enfermos asmáticos. La terapéutica con β_2 agonistas debe ser prudente y controlada médicamente.

2-XANTINAS: Teofilina

La teofilina posee menores efectos broncodilatadores que los agonistas β_2 adrenérgicos. Aunque ha sido droga de primera línea en el tratamiento del asma, actualmente se la introduce en el tratamiento como un "broncodilatador *adicional*". No se usa por vía inhalatoria, puede administrarse por vía oral o i.v. como por ejemplo la aminofilina en el asma agudo severo. Algunos derivados de la teofilina como la difilina, oxtrifilina son menos potentes, más tóxicos y no tienen ventajas en la absorción ni en la biodisponibilidad.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción antiasmático es desconocido. Inicialmente se pensó que el efecto broncodilatador era debido a inhibición de fosfodiesterasa con incremento de los niveles de AMPc, sin embargo se demostró que se necesitan altos niveles plasmáticos que exceden el rango terapéutico de 10-20 mg/l. Se propuso otro mecanismo de acción, como el bloqueo de receptores A_1 de

adenosina, que tampoco ocurre en las dosis terapéuticas y además la emprofilina que es un potente broncodilatador derivado de la teofilina no bloquea los receptores de adenosina. Otro probable mecanismo de acción sería la inhibición de la liberación de calcio y de catecolaminas.

La teofilina a diferencia de los agonistas β_2 adrenérgicos, inhibe la respuesta tardía a los alérgenos, sugiriendo esto una acción antiinflamatoria que inhibiría el edema submucoso de la respuesta tardía, pero no previene la hiperreactividad bronquial por exposición a alérgenos o en pacientes con asma. Tampoco inhibe la liberación de mediadores de los eosinófilos, que son proteínas básicas tóxicas para las células epiteliales de los bronquios.

Efectos farmacológicos y usos terapéuticos: Debido a los menores efectos broncodilatadores de la teofilina y la relación efectos adversos/efectos terapéuticos y las numerosas interacciones con otras drogas, la indicación de este agente ha sido limitada al tratamiento de las crisis nocturnas de broncoespasmo, que no alcanzan a ser controladas con agonistas β_2 inhalatorios u orales. También se indican en las **crisis asmáticas severas** para prevenir la fatiga muscular del diafragma e incrementar la fracción de eyección del ventrículo derecho. En niños que tienen dificultad para utilizar los inhaladores (2-5 años) se puede utilizar teofilina. También pueden indicarse para disminuir la disnea de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en los raros casos de apnea prolongada de los lactantes de pre-término.

Efectos colaterales El mayor problema de la terapéutica con teofilina es el desarrollo de efectos colaterales. La medición de niveles plasmáticos podría ser útil para hallar la dosis óptima, pero no es práctica; aunque algunos pacientes con concentraciones plasmáticas óptimas también desarrollan efectos colaterales. Los más comunes son náuseas, vómitos, cefaleas. Los efectos más serios son las arritmias y las convulsiones que se observan con dosis elevadas o por interacciones con otras drogas. Fueron descritas recientemente anomalías del EEG y trastornos del aprendizaje en niños que reciben teofilina crónicamente.

Interacciones farmacológicas Algunos factores son capaces de incrementar los niveles plasmáticos de teofilina hasta niveles tóxicos, como ocurre en infecciones virales, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, ancianos, obesos. También pueden ocurrir interacciones por administración conjunta con otros agentes como eritromicina, cimetidina, ciprofloxacina y otras quinolonas, anticonceptivos orales.

Otros factores hacen necesario aumentar la dosis, debido a un clearance aumentado como por ejemplo en los fumadores o en niños cuando se utilizan agentes antiepilépticos como fenobarbital o fenitoína que son inductores enzimáticos.

La combinación de Teofilina + $\beta 2$ estimulantes NO es sinérgica en el asma.

3-ANTIMUSCARÍNICOS

Las drogas anticolinérgicas se usaron por mucho tiempo en la terapéutica del asma, pero sus efectos indeseables eran numerosos. La aparición de derivados cuaternarios de atropina como el BROMURO DE IPRATROPIUM que no se absorbe hacia la circulación han renovado el interés por estas drogas.

Mecanismo de acción: Los agentes anticolinérgicos bloquean los receptores muscarínicos en el músculo liso bronquial, inhibiendo el tono vagal y bloqueando el reflejo colinérgico broncoconstrictor, produciendo así broncodilatación. En las vías aéreas predominan los receptores muscarínicos M3, pero el Ipratropium no es selectivo para este tipo de receptor. El desarrollo de nuevos agentes bloqueadores selectivos M3 sería de mayor utilidad terapéutica.

Estos agentes solo inhiben el componente broncoconstrictor de las terminales colinérgicas (en cambio los agonistas $\beta 2$ adrenérgicos inhiben la broncoconstricción independientemente del factor espasmógeno involucrado). Por ello los antimuscarínicos son menos efectivos que los agonistas $\beta 2$ en el tratamiento del asma crónico. Sin embargo los dos tipos de agentes pueden ser igualmente efectivos en la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC), donde el tono vagal es el único elemento reversible.

Efectos farmacológicos y usos terapéuticos: Los antimuscarínicos se pueden utilizar combinados con agonistas $\beta 2$ adrenérgicos. El comienzo del acción del ipratropium es más lento (1 hora), pero su acción es más prolongada que los $\beta 2$ agonistas (8 horas). El ipratropium es más útil en pacientes con síntomas bronquíticos y en exacerbaciones del asma pero siempre combinado con estimulantes $\beta 2$.

Efectos colaterales: Los efectos anticolinérgicos sistémicos como: sequedad bucal, visión borrosa y retención urinaria no ocurren con el bromuro de ipratropium porque se absorbe muy poco. Puede ocurrir sequedad de mucosa en las vías aéreas, de poca importancia. Ocasionalmente puede causar broncoespasmo cuando se utiliza por nebulización, debido a los aditivos como el cloruro de benzalconio o a la hipotonicidad de la solución.

4-BLOQUEANTES DE LOS CANALES CÁLCICOS

Estos agentes producen un efecto espasmolítico sobre la musculatura lisa bronquial, inhiben la broncoconstricción producida por el ejercicio, pero no modifican el tono basal bronquial, ni la degranulación de mastocitos pulmonares, y son poco efectivos en la broncoconstricción inducida por metacolina, histamina o alérgenos. Estos agentes representan un nuevo enfoque en el tratamiento del asma, no son drogas de primera línea, pero son útiles en pacientes anginosos con hiperreactividad bronquial y en los que, están contraindicados los β bloqueantes y los β estimulantes.

B- DROGAS ANTIINFLAMATORIAS

Debido a que la **inflamación** tiene un rol central o importante en la patogénesis el asma, es importante el uso de agentes antiinflamatorios en las vías aéreas respiratorias como los corticoides o el cromoglicato, que son drogas que no poseen efecto broncodilatador inmediato, pero alivian los síntomas inmediatamente.

1-CORTICOIDES

Los corticoides son muy efectivos para bloquear o suprimir la inflamación produci-

da por el asma, pero su indicación por vía sistémica debe ser cautelosa por la gran cantidad de efectos adversos que producen. La aparición de corticoides **inhalatorios** ha sido uno de los mayores avances en los últimos años, permitiendo utilizar esteroides inhalatorios como drogas de primera línea en la terapéutica del asma crónico. Los esteroides por esta vía pueden contribuir a controlar la enfermedad sin producir, en general, efectos sistémicos o supresión adrenal.

En las exacerbaciones se utilizan corticoides por vía sistémica (oral o parenteral), en cortos periodos en dosis equivalentes a 30 mg/día de metilprednisolona; (0.17 a 0.25 mg/kg/d de betametasona) en crisis severas se pueden utilizar dosis mayores como 60-80 mg de metilprednisolona o equivalentes.

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos: El mecanismo de acción no se conoce bien, pero los corticoides actúan en varios componentes de la respuesta inflamatoria en el asma. A diferencia de los β_2 agonistas adrenérgicos, los corticoides no inhiben la liberación de mediadores de los mastocitos de pulmón, pero sí inhiben la liberación de mediadores de macrófagos (MIF) y eosinófilos (proteínas básicas irritantes epiteliales). Esto explicaría por que los corticoides no bloquean la respuesta celular inmediata a alérgenos. La reducción de la hiperreactividad bronquial es gradual, lo mismo que la respuesta celular tardía, pudiendo tardar más de tres meses en algunos casos.

Los esteroides por inhalación son más efectivos que por vía oral para disminuir la hiperreactividad bronquial, esto sugiere una acción sobre las células en la luz de las vías aéreas. La administración inhalatoria crónica también disminuye la respuesta inmediata a alérgenos y previene el asma inducido por ejercicio. Estos efectos benéficos podrían deberse a una disminución de mastocitos en las vías aéreas, debido a una reducción de interleukina 3 (IL3) que es una linfocina trófica de los mastocitos. Los esteroides también disminuyen la formación de otras citocinas que son importantes en el asma.

Se vio que los esteroides reducen el aumento brusco de permeabilidad vascular (leakage) causado por mediadores inflamatorios en las vías aéreas, posiblemente por

un efecto directo sobre las células endoteliales. Los esteroides también inhiben el influjo de células inflamatorias en el pulmón, después de la exposición a alérgenos y reducen la eosinofilia que se produce en sangre periférica. Además los corticoides inducen la síntesis de una proteína, la **lipocortina o macrocortina**, esta proteína inhibe la síntesis de fosfolipasa A2, llevando a una reducción de la producción de prostaglandinas y leucotrienos que son importantes mediadores de la inflamación como vimos.

Los corticoides pueden prevenir el desarrollo de **tolerancia** a los agonistas β_2 adrenérgicos en tratamientos crónicos, debido a que son capaces de revertir la **down regulation** del receptor β_2 pulmonar, posiblemente por incrementar la transcripción de la proteína receptora.

Indicaciones terapéuticas: Los esteroides por vía inhalatoria han probado ser uno de los mayores avances en el manejo del paciente asmático. La beclometasona es activa inhalatoriamente y puede controlar la enfermedad sin producir en general efectos sistémicos ni supresión suprarrenal en dosis farmacológicas recomendadas. Los esteroides por inhalación se utilizan 2-4 veces por día, aproximadamente 500 μ g/día.

Debido a que la inflamación tiene un rol central en el asma, los esteroides inhalatorios pasaron a ser drogas de 1ª línea en el asma crónico.

Los esteroides por vía oral o parenteral solo son necesarios en las crisis severas y en los estados de mal asmático. En estos casos la droga más utilizada es la prednisona o la prednisolona o la betametasona.

Efectos colaterales Son escasos los efectos colaterales que aparecen con la corticoterapia inhalatoria. Generalmente ocurren en dosis altas y por efecto inmunosupresor local: Por ejemplo puede aparecer candidiasis orofaríngea, disfonía y ocasionalmente infecciones graves a pseudomonas u otros agentes infecciosos. En niños las dosis bajas de esteroides inhalatorios son efectivas, pero dosis altas 400 μ g/día pueden producir supresión suprarrenal. Es por ello que en los niños a veces es preferible otra terapia antiinflamatoria.

toria al comienzo, como por ejemplo cromoglicato disódico.

Los esteroides por vía sistémica (oral o parenteral) producen efectos colaterales conocidos como: osteoporosis, aumento de peso, diabetes metacorticoidea, hipertensión arterial, miopatías, trastornos psiquiátricos, estrías atróficas de piel.

En forma práctica podemos decir que cuando los GC deben administrarse por tiempos prolongados, se debe indicar la dosis menor que permita obtener el efecto deseado, es decir controlar el asma.

Cuando el objetivo es aliviar síntomas que implican riesgo mortal como por ejemplo en crisis severas de asma o en el estado de mal asmático, la dosis debe ser elevada para controlar la crisis. Si no mejora, la dosis debe duplicarse o triplicarse. Una sola dosis de GC, incluso elevada, carece de efectos nocivos.

La interrupción abrupta de la terapia prolongada de corticoides se asocia con un riesgo elevado de insuficiencia suprarrenal, que puede poner en peligro la vida del paciente. La reducción debe hacerse gradualmente y con estrecho control del paciente.

2-CROMONAS

Cromoglicato disódico:

Este agente utilizado en aerosol puede prevenir y controlar el asma, en muchos pacientes, aunque es menos efectivo que los esteroides inhalatorios.

Mecanismo de acción: No se conoce completamente. Este agente inhibe la degranulación de los mastocitos, por ello bloquea la respuesta inmediata a alérgenos o al ejercicio y también la respuesta posterior de hiperreactividad bronquial, las evidencias experimentales sugieren que el cromoglicato además puede actuar sobre otras células inflamatorias como macrófagos y eosinófilos y también es capaz de inhibir respuestas neurales mediadas por bradikinas en las fibras C sensoriales de las vías aéreas.

Efectos farmacológicos y usos terapéuticos:

El cromoglicato protege contra varios estímulos broncoconstrictores directos como el ejercicio. No es efectivo en todos los pacientes, pero es común que

los niños padezcan asma predominantemente alérgico y respondan mejor que los adultos a este agente. Es una droga antiinflamatoria de primera línea en niños: se utilizan en general, 2 mg en aerosol o 20 mg en polvo inhalatorio; 4 veces al día, debido a que posee pocos efectos colaterales. Como vimos anteriormente los esteroides inhalatorios son más efectivos en adultos y por ello son de elección en estos pacientes.

Efectos colaterales: son muy raros y poco frecuentes. El cromoglicato es bien tolerado incluso en niños muy pequeños. El efecto colateral más común es debido a la **irritación** que produce el polvo al ser inhalado, esto es menos frecuente cuando se utiliza aerosol en lugar de polvo inhalatorio.

Las recientes investigaciones enfatizan el componente inflamatorio del asma, esto hace importante la terapia antiinflamatoria y se prefiere la vía inhalatoria, ya que con menor dosis los agentes actúan más rápido y con menos efectos adversos.

De acuerdo con todos los conceptos emitidos precedentemente se puede llegar a la conclusión de que el asma es en realidad una enfermedad multifacética que tiene numerosas alternativas fisiopatológicas. Por ejemplo un grupo de pacientes puede padecer un asma intermitente mediado por el fenómeno alérgico y la presencia de anticuerpos que desencadenan broncoespasmo. En ellos es terapéuticamente útil evitar el contacto con alérgenos y la administración de broncodilatadores o cromoglicato. En otro grupo de pacientes asmáticos se puede observar una condición inflamatoria bronquial como mecanismo fisiopatológico principal del cuadro bronquial. En estos la administración de corti-

SEVERIDAD DEL ASMA	DROGA
Asma inducido por ejercicios	β2 agonistas o Cromoglicato
Asma inducido por IgE	β2 agonistas o Cromoglicato evitar alérgenos
Asma intermitente simple	β2 agonistas o Cromoglicato
Asma crónico	Beclometasona o Cromoglicato y β2 agonistas si se requiere
Asma dependiente de corticoides sistémicos cuando son requeridos	Corticoides inhalados β2 agonistas y corticoides
Asma potencialmente fatal	Corticoides sistémicos e inhalados permanentes

coides antiinflamatorios es esencial para su control terapéutico. Otro grupo de pacientes puede padecer la forma más severa de enfermedad asmática que puede llamarse **Asma potencialmente fatal**.

Estos pacientes requieren un tratamiento intensivo y un estrecho control médico ya que en general los episodios de asma grave son recurrentes.

DROGAS BRONCODILADORAS AGONISTAS BETA 2 ADRENÉRGICOS

ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
Son los broncodilatadores más eficaces. Acción inmediata por vía inhalatoria. Mínima tolerancia con el uso prolongado. Produce inhibición de la degranulación mastocitaria. Los de vida media prolongada como el salmeterol pueden usarse en el asma nocturno.	No inhiben la respuesta inflamatoria tardía. No disminuyen la HRB. La suspensión brusca puede incrementar la HRB. Vida media de 3-5 hs (usar c/4-5 hs). Efectos colaterales: taquicardia, hipokalemia, hipotensión aparecen con la vía sistémica (oral o parenteral).

TEOFILINA (oral, i.v., i.m., supositorios)

ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
Posee efectos inotrópicos sobre músculos respiratorios, haciéndolos resistentes a la fatiga en las crisis severas	Efecto broncodilatador débil. La dosis terapéutica es cercana a la tóxica. Su concentración es afectada por múltiples factores: Insuficiencia cardíaca, hepática, drogas como eritromicina, quinolonas, cimetidina, incrementan su concentración en plasma. No actúa sobre la iHRB, ni sobre los mastocitos. Efectos adversos: arritmias, convulsiones, reflujo gastroesofágico, anomalías EEG y trastornos del aprendizaje.

IPRATROPIUM (Inhalatorio)

ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
Útil en enfisema bronquial crónico con tono vagal aumentado. Escasos efectos adversos	Efecto broncodilatador débil y selectivo, sobre broncoconstricción por reflejo colinérgico (raro en asma humano). No actúa sobre células inflamatorias, ni neuropéptidos.

CORTICOIDES (Inhalatorios, oral, parenteral)

ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
Inhalatorios son de 1ª línea en el asma crónico (no severo ni mal asmático) suprimen la inflamación, a largo plazo disminuyen los mastocitos por inhibir la linfocina estimulante del crecimiento mastocitario. Inhibe el MIF y factor quimiotáctico de eosinófilos. Inhibe la síntesis de Pgs, Lts y PAF. Inhibe la liberación de mediadores de macrófagos y eosinófilos, no así de mastocitos a corto plazo.	No es broncodilatador, la disminución de la hiperreactividad bronquial demora de 1-3 meses, la respuesta es dosis dependiente. Efectos colaterales: Inhalatorios: disfonía, candidiasis orofaríngea, raramente pseudomonas. Sistémicos: A dosis altas y por T prolongado: osteoporosis, aumento de peso, retención hidrosalina, hipertensión, diabetes, miopatía, fragilidad de la piel, cataratas, etc.

CROMOGLICATO (inhalatorio)

ASPECTOS POSITIVOS	ASPECTOS NEGATIVOS
De primera elección en niños, pocos efectos adversos	Menor efectos que esteroides en adultos

Aplicaciones clínicas de antagonistas del receptor de leucotrienes (LTD4) :

ZAFIRLUKAST MONTELUKAST

El Zafirlukast (Accolate, comp. oral) es un antagonista selectivo del receptor de leucotrienes, efectivo para el tratamiento del asma bronquial, se ha ensayado por vía

oral en dosis de 20 mg 2 veces al día y en dosis inhaladas 400 mcg habiendo reducido el asma inducido por ejercicio.

Mecanismo de acción: Zafirlukast es un potente antagonista competitivo, reversible del receptor **LTD₄**, (También puede bloquear el receptor C4 y el E4, Smith et al, 1990; Makker et al, 1993, Florez, Farmacología Humana 1998)

Existen escasos datos farmacocinéticos de Zafirlukast, niveles plasmáticos máximos ocurren 2-4 hs después de una dosis oral y persisten 12 hs, se recupera en orina sin cambios.

Es un agente bien tolerado. Se han relatado potenciales efectos adversos luego de la administración oral como: cefalea, somnolencia, faringitis, rinitis, gastritis, elevación de enzimas hepáticas, y exacerbación del asma.

Recientemente se han comunicado 6 casos a la FDA del síndrome de **Churg-Strauss**, probablemente producidos por zafirlukast. Con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor muscular, anorexia y pérdida de peso. Las alteraciones pulmonares en general dominan el cuadro clínico. Los pacientes pueden experimentar vasculitis primariamente en los pulmones. Se observan manifestaciones cutáneas como púrpura y nódulos cutáneos y subcutáneos. También se pueden producir un daño mayor de órganos incluso la muerte. Los análisis de laboratorio indican una intensa eosinofilia, con más de 1000 cel/ul. (se debe tratar corticoides, si no remite con ciclofosfamida-prednisona en días alternos)

Aplicaciones clínicas: El zafirlukast oral ha demostrado eficacia en el manejo del asma, reduciendo los síntomas y la necesidad de beta agonistas, tiene eficacia comparable al cromoglicato de sodio. Aunque se necesita experiencia para determinar cual es su lugar en la terapéutica del asma y otras enfermedades (enfermedades cutáneas no alérgicas y alérgicas)

El zafirlukast, un antagonista del receptor de los leucotrienos, es modestamente efectivo para el tratamiento de mantenimiento del asma leve a moderada. Si se toma con alimentos disminuye notablemente la biodisponibilidad. Puede tener interacciones problemáticas con otros fármacos (probablemente porque inhibe la

metabolización de otros fármacos, como warfarina y corticoides; por otro lado la terfenadina, eritromicina, teofilina inhiben la metabolización de zafirlukast). Los corticoides inhalados siguen siendo el tratamiento de elección>

Otro antagonista del receptor de leucotrienos el **montelukast** recientemente aprobado estaría ensayándose en niños menores de 12 años, en los estudios se incluyen niños de 2 a 12 años de edad.. Se administra una sola vez al día vía oral.

El **montelukast** es un antagonista del receptor de leucotrienos recientemente aprobado por la FDA (food and drugs administration) para prevención y tratamiento del asma en una sola toma diaria, para adultos y niños mayores de 6 años. Ha sido estudiado para el control crónico del asma no para el alivio de síntomas o episodios agudos. Siendo modestamente efectivo para el tratamiento de mantenimiento del asma ligera a moderada. (Pediatric News 32(4):1, 1998. © 1998 International Medical News Group) Montelukast, es la tercer droga aprobada como antagonista de leucotrienos, y es la primera en ser aprobada para chicos entre **6 y 14 años**. Aún no se han completado estudios en niños de 5 años o menores. Las otras 2 el zileuton y el zafirlukast solo fueron aprobadas para pacientes mayores de 12 años. Montelukast está siendo fuertemente promovido en USA tras su aprobación por la FDA.

Los corticoides inhalados siguen siendo el tratamiento de elección. Los modificadores de leucotrienos como montelukast serían una *alternativa* en situaciones en que los padres se rehusan a administrar a los chicos esteroides inhalatorios, el agregado de montelukast podría reducir la dosis de esteroides inhalatorios y potencialmente eliminar el uso de los esteroides.

La aprobación de esta droga fue basada en un estudio de 8 semanas de duración sobre 336 chicos de 47 centros de EEUU y Canadá, de 6-14 años de edad., quienes tenían una historia de asma intermitente o persistente. Después de 8 semanas mostraron mejoría en el volumen expiratorio forzado (FEV1), 8.7% versus 4.2% en pacientes con placebo, así como en la calidad de vida.

Montelukast fue administrado en tabletas masticables al acostarse (201 chicos vs 135 con placebo) Todos los chicos usaban salbutamol a demanda.

Al final de este estudio, los pacientes tratados con montelukast experimentaron una reducción del 12% del uso diario de beta 2 agonistas, comparado con un incremento del 8.2% en los que tenían placebo. También hubo reducción en las exacerbaciones. La mejoría con montelukast fue "no espectacular", es decir en el rango de mejoría del cromoglicato.

También hubo una reducción en el uso de esteroides inhalados y en la broncoconstricción inducida por el ejercicio en chicos de 6 a 14 años.

Los efectos colaterales observados en este ensayo clínico fueron debilidad, dolor de estómago, diarrea, mareos, cefalea o dolor bucal.

Conclusión:

Este agente es una herramienta farmacológica más para el tratamiento del asma. Su lugar en la terapéutica aún no ha sido totalmente establecido, debido a que se necesitan estudios que determinen su efectividad y seguridad en el tratamiento a largo plazo del asma en pediatría. Los modificadores de leucotrienos como montelukast son "antiinflamatorios razonables", aunque aún no se conoce la historia completa de sus acciones antiinflamatorias, por lo que aún no son drogas de primera línea para el tratamiento del asma.

Los corticoides inhalados siguen siendo el tratamiento de elección, los esteroides pueden prevenir cambios irreversibles en la función pulmonar

ASMA

INTERMITENTE: Los pacientes presentan episodios de enfermedad interpuestos con extensos períodos libres de síntomas. Los episodios son comúnmente disparados por infecciones respiratorias virales o por una exposición transitoria a un alérgeno o irritante ambiental.

CRÓNICA: Los pacientes experimentan síntomas diarios y si no se realiza un tratamiento continuo, carecen de períodos libres de síntomas.

ESTACIONAL (ALÉRGICA): Los pacientes experimentan síntomas diarios durante la inhalación de alérgenos estacionales. Es más común al principio de la primavera y al fin del otoño. Los alérgenos varían dependiendo el área geográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. -Serafini, . "Fármacos utilizados en el tratamiento del asma" en Goodman y Gilman, Ed. Médica Panamericana. 9ª edición. 1996.
2. -Bousquet J., Michel F.B. "Epidemiology and treatment of asthma: The European View" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 15, 1991.
3. -Page C.P. "Platelets and asthma" en Annals of New York Academy of Sciences, Pag 38, 1991.
4. -Lichtenstein L. and Bochner B. "The role of Basophils in Asthma" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 48, 1991.
5. -Calhoun, W.Sedgwick, J. and Busse W. "The role of eosinophils in the Pathophysiology of Asthma" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 62, 1991.
6. -Williams T.J., Das A., von Uexkull C. and Nourshargh S. "Neutrophils in asthma" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 73, 1991.
7. -Morrison K.J., Vanhoutte, P.M. "Airway Epithelial Cells in the pathophysiology of Asthma" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 82, 1991.
8. -Piper, P.J., Conroy D.M., et al "Leukotrienes and inflammatory lung diseases" en Annals of the New York Academy of Sciences, pag. 112, 1991.
9. -Barnes J.P. "A new approach to the treatment of asthma" The New Engl. J. of Medicine, Vol. 321, N°22, pag. 1517-1527, 1989.
10. -Burrows B., Lebowitz M. "The β -agonist dilemma" The N.Engl.J. of Medicine. Vol. 326, N°8, pag.560-563, feb.1992.
11. -Spitzer W., Suissa S. et al "The use of β -agonist and the risk of death and near death from asthma" The N.Engl.J. of Medicine, Vol.326, N°8, pag:501-507, feb.1992.
12. -Reed C. "Aerosol steroids as primary treatment of mild asthma" . The N.Engl.J. of Medicine, Vol.325, N°6, pag:425-426, aug.1991.
13. -Garland L. The pharmacology of airway hyperreactivity" . TIPS, 338-340, aug.1984.
14. -Persson C. "Cromolinate, plasma exudation and asthma" TIPS, vol8, 202-203, june 1987.
15. -Ingram R. "Asthma and airway hyperresponsiveness". Ann.Rev.Med.vol.42, pag 139-150, 1991.
16. -Barnes P. and Chung F. "Questions about inhaled β_2 -adrenoceptor agonists in asthma". TIPS, Vol 13, pag. 20-23, january 1992.

GUIA EEUU e INGLATERRA PARA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL ASMA (1997)

Indicación	Tipo de droga	Ejemplos	Usos específicos
Control a largo plazo del asma	Corticoides inhalatorios	Beclometasona, budesonide, flunisonide, fluticasona, triamcinolona	Usados para prevenir síntomas a largo plazo, revierten la inflamación y disminuyen la necesidad de los corticoides por vía oral
	Corticoides orales	Metilprednisolona, prednisolona, prednisona	Usados para rápido control de asma persistente controlado inadecuadamente y para revertir la inflamación
	Beta agonistas de larga acción	Salmeterol inhal., salbutamol oral	Asociados a la terapéutica antiinflamatoria para controlar los síntomas a largo plazo (especialmente síntomas nocturnos) y prevención de broncoespasmo inducido por el ejercicio. No deben ser usados para el tratamiento de los síntomas agudos.
	Estabilizadores de los mastocitos	Nedocromil Cromoglicato sodio	Usados para la prevención de síntomas a largo plazo y como profilaxis de exposición al ejercicio o a alérgenos conocidos
	Metilxantinas	Teofilina	Usado para controlar síntomas a largo plazo, especialmente síntomas nocturnos
Alivio rápido de síntomas	Antagonistas de leucotrienos	Zafirlukast zileuton	Usados para control y prevención de síntomas a largo plazo en asma persistente moderado en pacientes mayores de 12 años de edad
	β-ag, inhal. corta acción	Biteltorol, pirbuterol salbutamol, terbutalina	Usados para alivio rápido de síntomas y como profilaxis del broncoespasmo inducido por el ejercicio
Tratam. Exacerbaciones	Anticolinérgicos	Bromuro de ipatropio	Usado para revertir el broncoespasmo agudo
	Corticoides orales	Metilprednisolona, prednisolona, prednisona	Usados para prevenir la progresión de exacerbaciones moderadas a severas

MANEJO DEL ASMA SEGÚN ESTADIOS DE ENFERMEDAD

Categoría de la enfermedad	SINTOMAS				Tratamiento diario y prolongado
	Frecuencia	Actividad física	Exacerbaciones	Nocturnos	
Intermitente LEVE Estadio 1	=< 2/semana	no se afecta entre las exacerbaciones	Infrecuentes con FEV normal entre exacerbaciones	2 episodios/ mes	No necesita medicación diaria
Persistente LEVE Estadio 2	>2/semana	Puede estar afectada	Ocasional	>2 episodios/ mes	dosis bajas de corticoides inhalatorios o/ estabilizadores mastocitos o/teofilina o/antagonistas LTs
Persistente Moderada Estadio 3	Diaria	Alguna limitación	> = 2 episodios/ semana	1 episodio/ semana	dosis medias de corticoides inhalatorios o/ dosis medias de corticoides inhalatorios + β-agonistas inhal de larga acción y cuando sea necesario: dosis media/alta de corticoides inhal + broncodilatador de acción prolongada
Persistente Severa Estadio 4	Continua	Limitada	Frecuente	>=2 episodios/ semana	dosis alta de corticoides inhal. + broncodilatador larga acción + corticoides VO tiempo prolongado