

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA OBSTRUCCION BRONQUIAL

Dr. ORLANDO DIAZ PATIÑO*

La obstrucción bronquial se debe a contracción del músculo liso, a engrosamiento inflamatorio de la pared de las vías aéreas, a un aumento en la cantidad de secreciones en el lumen y a reducción de la tracción radial del pulmón. Algunos de estos mecanismos pueden ser modificados farmacológicamente. Las drogas empleadas en el tratamiento de la obstrucción bronquial se clasifican en dos grupos generales: los broncodilatadores y los antiinflamatorios. En la Tabla 1 se muestran los broncodilatadores para terapia en aerosol disponibles, y en la Tabla 2 algunas características farmacológicas útiles.

Tabla 1. Medicamentos broncodilatadores y antiinflamatorios disponibles para terapia en aerosol

Medicamento	Inhalador* (·g)	Polvo* (·g)	Solución (mg/ml)
Salbutamol	100	200-400	5
Fenoterol	100-200	—	1
Terbutalina	—	500	—
Salmeterol	25	—	—
B. de ipratropio	20	—	0,25
B. de oxitropio	100	—	—
Beclometasona	50-100-250	100-200	—
Fluticasona	50-125-250	—	—
Flunisolida	250	—	—
Budesonida	200	100-200-400	—
Cromoglicato	5.000	20.000	—
Nedocromil	20.000	—	—

No están consideradas las asociaciones de fármacos
* Dosis unitaria.

BRONCODILATADORES

Beta-agonistas

Los fármacos beta-agonistas producen broncodilatación estimulando directamente los receptores beta 2 en el músculo liso de toda la vía aérea. Debido a que estos receptores se encuentran también en los mastocitos, los beta-agonistas previenen su degranulación. Sin embargo, estos medicamentos no tienen influencia significativa sobre la inflamación crónica del asma.

Actualmente no se recomiendan los beta-agonistas no selectivos en el tratamiento de la obstrucción bronquial, aunque la adrenalina, que es el fármaco más representativo de este grupo, todavía es usado ocasionalmente. Su acción no dura más de 30 minutos, debido a que es rápidamente metabolizada por las enzimas monoaminoxidasa y catecol-o-metiltransferasa. Se utiliza por vía subcutánea como medicamento de segunda línea durante las crisis asmáticas en aquellos pacientes que no muestran buena respuesta inicial a beta-agonistas inhalados, pues algunos de ellos pueden obtener una broncodilatación adicional.

Los beta-agonistas selectivos estimulan predominantemente receptores beta 2. En nuestro país están disponibles salbutamol, fenoterol, terbutalina y salmeterol. La duración de la acción de los tres primeros es cercana a las 4 horas. Salmeterol, en cambio, es una formulación relativamente reciente que posee una acción más prolongada, igual o superior a 12 horas. Todos tienen una potencia broncodilatadora similar. La acción más

* Instructor de Medicina, Departamento de Enfermedades Respiratorias

Tabla 2. Algunas características farmacológicas de los medicamentos broncodilatadores

Fármaco	Inicio de acción (min)	Duración de acción (horas)
Salbutamol	2-10	4-6
Fenoterol	3-4	4-6
Terbutalina	5-15	4-6
Salmeterol	10-20	12
Ipratropio	3-30	6-8

prolongada que la de los beta-agonistas no selectivos se debe a que no son inactivadas por la vía normal de las catecolaminas.

La forma de administración usual es la inhalatoria, la que se trata en el capítulo correspondiente. La administración intravenosa no es recomendable, porque no ha demostrado ser superior a la administración inhalatoria y sus efectos adversos son más frecuentes.

Los efectos adversos son comunes a todos los beta-agonistas. Se observan con más frecuencia con el empleo de beta-agonistas no selectivos, son dosis-dependientes y se explican por estimulación de receptores beta extrapulmonares:

a) Arritmias, particularmente en sujetos con antecedentes de este trastorno, debido a estimulación de receptores beta 1 miocárdicos y beta 2 auriculares;

b) Hipoxemia, por aumento de la perfusión de zonas mal ventiladas, particularmente durante el tratamiento de las crisis, por lo que en estas circunstancias se recomienda administrar los beta-adrenérgicos concomitantemente con oxígeno;

c) Temblor, que constituye el efecto adverso más común y se debe a estimulación de receptores beta 2 en el músculo esquelético;

d) Hipokalemia, probablemente secundaria a estimulación de la secreción de insulina, y especialmente relevante en pacientes con hipokalemia previa o con uso simultáneo de otros fármacos que producen hipokalemia (teofilina, corticoides).

Evidencia reciente sugiere que el uso regular de los fármacos beta-agonistas podría incrementar la morbilidad en el asma, dificultando el control adecuado de la enfermedad e incrementando la hiperreactividad bronquial, inconvenientes que se evitarían, en cambio, con su uso "según necesidad".

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos son antagonistas específicos de los receptores muscarínicos. Su uso clínico ha recuperado importancia en la medida que se ha podido disponer de derivados

de la atropina que carecen de los efectos adversos de ésta. El bromuro de ipratropio y el bromuro de oxitropio son los dos anticolinérgicos disponibles. Debido a que la acción del vago sólo interviene parcialmente en los mecanismos que determinan la broncoconstricción en asmáticos, no son medicamentos de elección en este grupo de enfermos. Es necesario tener presente, sin embargo, que se les ha descrito un efecto aditivo con los fármacos beta-agonistas que puede ser útil cuando el control de la enfermedad es difícil, así como también su duración de acción más prolongada puede ser de utilidad para controlar síntomas nocturnos. En cambio, su efecto es superior a los beta-adrenérgicos y teofilina en pacientes con LCFA, lo que sugiere que en estos casos la obstrucción bronquial es mediada preponderantemente por mecanismos colinérgicos. Están disponibles en aerosoles presurizados y, en el caso del bromuro de ipratropio, también en solución para nebulizar. El inicio de su acción es lento, generalmente máximo a los 30-60 minutos y puede persistir hasta por 8 horas.

Sus efectos adversos sistémicos son infrecuentes, porque virtualmente no existe absorción. A diferencia de la atropina, no producen cambios en el *clearance* mucociliar ni en las características de las secreciones, incluso administrados en dosis altas. El bromuro de ipratropio puede precipitar un glaucoma agudo en pacientes de edad avanzada al ser utilizado con nebulizador, debido a su acción directa sobre los ojos. También se han comunicado varios casos de broncoconstricción paradójica, especialmente al ser utilizado mediante nebulización, lo que se debería a la hipotonicidad de las soluciones nebulizadas y a los aditivos antibacterianos. Ocasionalmente, la broncoconstricción se puede observar también al emplear aerosoles presurizados, pero el mecanismo exacto en estos casos se desconoce.

Teofilina

La teofilina es una metilxantina, alcaloide natural relacionado a la cafeína. Es un relajante directo del músculo liso bronquial. El mecanismo exacto por el cual actúa se desconoce. Se ha postulado que podría inhibir la enzima fosfodiesterasa, pero para ello se requieren dosis muy superiores a las terapéuticas. Por esta razón, actualmente se piensa que su acción se debe con mayor probabilidad a una inhibición de los receptores de adenosina, efecto que se logra a dosis usuales; los receptores de adenosina son moduladores de los receptores adrenérgicos que controlan la actividad de adenilciclase y, por lo tanto, la concentración citoplasmática de AMPc, que causa relajación del músculo liso. Existen evidencias que la teofilina actuaría también como antagonista de prostaglandinas broncoconstrictoras, interfiriendo con la movilización de calcio en el músculo liso de la vía aérea y aumentando la liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal, pero no hay suficientes argumentos para pensar que estos efectos sean relevantes en concentraciones terapéuticas. La teofilina tiene otros efectos no relacionados con su acción broncodilatadora, cuya trascendencia clínica no ha

podido ser demostrada: es cronótrope e inótrope cardíaco positivo, aumenta la contractilidad diafragmática y su resistencia a la fatiga, estimula el centro respiratorio y posee un efecto diurético de corta duración.

Su principal vía de eliminación es hepática. La vida media puede variar ampliamente: es prolongada en mayores de 50 años, en pacientes con insuficiencia hepática, neumonía, insuficiencia cardíaca o LCFA y durante la administración concomitante de otros fármacos, como eritromicina, ciprofloxacino, alopurinol y cimetidina (pero no ranitidina); es más acelerada en niños y en fumadores. Existe una estrecha relación entre el efecto broncodilatador y la concentración plasmática de teofilina. Los niveles plasmáticos útiles recomendados varían entre 10 y 20 $\mu\text{g/ml}$, aunque sobrepasados los 10 $\mu\text{g/ml}$ ya se ha logrado la mayor parte de la broncodilatación, de manera que niveles más altos aumentan poco el efecto terapéutico y mucho el riesgo de toxicidad. Para administración intravenosa se utiliza la aminofilina, que es una mezcla constituida por un 80% de teofilina y un 20% de etilendiamina.

Para administración oral, la teofilina está disponible en forma de tabletas y soluciones de absorción rápida y de tabletas o cápsulas de absorción lenta y acción sostenida. Después de su administración oral, la liberación y absorción de teofilina depende de su formulación. Los jarabes y las tabletas no recubiertas alcanzan sus niveles máximos en 1-2 horas, pero los niveles posteriores son erráticos, por lo que su uso no se recomienda. Las tabletas y cápsulas de liberación sostenida, en cambio, alcanzan sus niveles máximos a las 4 horas, siendo más estables porque se absorben a una velocidad constante.

La medición del nivel plasmático durante la administración oral de teofilinas de absorción retardada debe hacerse después de 3 a 4 días de terapia, ya que se requiere un mínimo de 3 a 4 vidas medias para alcanzar el estado de equilibrio. La muestra de sangre debe tomarse 6 horas después de la ingestión de la última dosis para determinar su efecto máximo y al cabo de 12 horas, si interesa conocer el nivel mínimo.

Los efectos colaterales más comunes son gastrointestinales (epigastralgia, náuseas, vómitos y diarrea), pero los efectos adversos mayores se producen sobre el sistema cardiovascular (taquicardia, arritmias supraventriculares y ventriculares) y el sistema nervioso central (cefalea, irritabilidad y convulsiones).

ANTIINFLAMATORIOS

Corticosteroides

Constituyen el tratamiento antiinflamatorio estándar en el asma. Una serie de estudios ha demostrado que son capaces de modificar aspectos característicos de la inflamación crónica de la vía aérea de esta enfermedad. Así, se sabe que el tratamiento prolongado reduce el número de células inflamatorias en la mucosa y submucosa de la vía aérea (mastocitos, eosinófilos y linfocitos) y que estos cambios morfológicos se asocian a una mejoría clínica y a una disminu-

nución de la hiperreactividad bronquial. Los corticoides actúan uniéndose a un receptor específico del citoplasma de célula blanco; el complejo corticoide-receptor es transportado al núcleo donde se une a secuencias específicas de determinados genes; esto resulta en un aumento o disminución de la transcripción del gene y, como consecuencia, en un aumento o disminución de la síntesis de proteínas. A través de este proceso, los corticosteroides afectan la cascada inflamatoria a distintos niveles:

- a) inhiben la transcripción de los genes de las citoquinas;
- b) previenen la secreción de citoquinas;
- c) aumentan la degradación intranuclear de citoquinas;
- d) inhiben la respuesta celular a las citoquinas, como es la expresión de moléculas de adhesión, el aumento de la sobrevivencia de las células inflamatorias y el aumento de la liberación de mediadores por parte de los mastocitos; y,
- e) estimulan la producción de lipocortina, que inhibe la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico.

No se sabe a ciencia cierta cuál de estas acciones está relacionada de una manera más relevante a la eficacia terapéutica de los corticosteroides en el asma. Los corticosteroides son también útiles en un subgrupo de pacientes con LCFA.

Pueden ser administrados por vía inhalatoria, oral o intravenosa. Los corticoides administrados dos veces al día con aerosoles presurizados de dosis fija o en inhaladores de polvo micronizado, son los antiinflamatorios de elección para asmáticos adultos. En pacientes con LCFA los corticoides inhalados pueden ser útiles por sí solos o ayudando a reducir las dosis de corticoides orales.

Los corticoides disponibles en nuestro país son dipropionato de beclometasona, budesonida, fluticasona y flunisolida. Los dos primeros son los más antiguos y ampliamente usados; no se ha establecido una clara diferencia de potencia y frecuencia de efectos colaterales entre ambos. Tienen escaso efecto sobre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal con dosis de hasta 1600 $\mu\text{g/día}$. Fluticasone, en cambio, parece poseer una potencia mayor, ofreciendo la ventaja de un metabolismo de primer paso cercano al 100%, lo que significa que la droga absorbida por vía gastrointestinal tendría menos efectos adversos. Los efectos colaterales más comunes de la administración inhalatoria son locales: candidiasis orofaríngea y disfonía; ambos problemas se solucionan usando espaciadores y lavado bucal después de cada tratamiento. Con dosis muy elevadas pueden aparecer efectos adversos sistémicos, similares a los observados durante el empleo crónico oral.

El corticoide oral más utilizado en nuestro país es la prednisona, que se convierte a prednisolona en el hígado. Se administra en dosis única en la mañana, haciendo coincidir su administración con el aumento diurno normal de cortisol, para inducir menor supresión suprarrenal. Sin embargo, su efecto antiinflamatorio puede ser mayor al utilizarse por las tardes, lo que debe tenerse presente cuando hay escasa respuesta clínica. El tratamiento durante días alternos tiene la ventaja de reducir la frenación suprarrenal, pero el inconveniente de disminuir el efecto del tratamiento. Los corticoides orales son irremplazables como tratamiento de primera línea durante las

exacerbaciones del asma o la LCFA. En las crisis graves que requieren hospitalización son sustituidos por formulaciones intravenosas. El tratamiento crónico se justifica en aquellos pacientes que no responden al uso máximo de las demás estrategias terapéuticas. Los efectos colaterales más frecuentes son bien conocidos e incluyen supresión suprarrenal, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, desmineralización ósea, cataratas y úlcera péptica, entre otros. Estos efectos adversos son más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Cromonas

El cromoglicato de sodio es un derivado sintético de las cromonas que posee actividad antiinflamatoria en el asma bronquial. Su modo de acción no está completamente aclarado. Durante muchos años se pensó que era básicamente un estabilizador de los mastocitos, pero otras drogas estabilizantes más potentes tienen poco efecto en el asma, razón por la que este mecanismo tendría importancia secundaria. Por este motivo se han buscado explicaciones alternativas, como un efecto inhibitorio sobre macrófagos y eosinófilos, lo que explicaría que bloquee la respuesta inflamatoria tardía frente a un alérgeno y que su administración prolongada reduzca la hiperreactividad bronquial. El nedocromil sódico tiene un mecanismo de acción semejante a cromoglicato. Los estudios clínicos realizados no han demostrado que en tratamientos a largo plazo existan diferencias significativas entre ambos.

Estos dos medicamentos son agentes profilácticos y, al igual que los corticosteroides, deben administrarse en forma regular. El inicio de la actividad profiláctica de ambos puede requerir 4 a 6 semanas antes de hacerse evidente. El cromoglicato sódico se administra 4 veces al día en dosis de 20 a 40 mg diarios cuando se emplea el inhalador de dosis fija y 80 mg diarios al utilizar el polvo micronizado. En cambio, la dosis diaria y la frecuencia de administración de

nedocromil no están completamente aclaradas, habiéndose empleado 2 ó 4 veces al día y en dosis variables entre 8 y 16 mg diarios en los ensayos clínicos.

Ambos medicamentos son efectivos sólo en el asma leve, y pueden reemplazar a los corticoides inhalados en estas circunstancias. Proveen también protección contra el asma inducida por el ejercicio. Aunque se ha señalado que el nedocromil puede disminuir el requerimiento de corticosteroides inhalados en pacientes que emplean altas dosis, es imposible predecir quiénes responderán adecuadamente. Ambos están disponibles en forma de aerosoles presurizados de dosis fija y cromoglicato está disponible además en inhaladores de polvo micronizado.

Son extremadamente seguros, pues sólo en raras oportunidades tienen efectos adversos. El principal efecto indeseado de cromoglicato es la tos que provoca el polvo micronizado. En el caso de nedocromil, el principal problema es su sabor amargo; ocasionalmente produce cefalea y náuseas.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

- 1.- Barnes P J. Airway pharmacology. En: Textbook of respiratory medicine. Murray JF, Nadel JA, editores. 1994, Saunders Company, Philadelphia, págs.: 285-296.
- 2.- Barnes P J. Autonomic pharmacology of the airways. En: Pharmacology of the respiratory tract. Experimental and clinical research. Fan Chung K, Barnes PJ, editores. 1993, Marcel Dekker, New York, págs.: 415-455.
- 3.- Gross N J. Ipratropium bromide. N Engl J Med 1988; 319:486-494.
- 4.- Barnes N C. Advances in inhaled steroid therapy. Eur Respir Rev 1994; 4: 295-300.
- 5.- Mc Fadden E R. Dosages of corticosteroids in asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1306-1310.
- 6.- Edwards A M, Stevens M T. The clinical efficacy of inhaled nedocromil sodium in the treatment of asthma. Eur Respir J 1993;6: 35-41.