

5. Fármacos antiasmáticos

6. Fármacos antitusígenos, expectorantes y mucolíticos

7. Uso de inhaladores en la enfermedad pulmonar

unidad

**TRES**

ACTUALIZACIÓN DE FÁRMACOS DE USO FRECUENTE

# 5 fármacos

## antiasmáticos

Alfredo Serrano Ruiz

### Introducción

---

El asma bronquial es una enfermedad respiratoria crónica, caracterizada por la inflamación de las vías respiratorias, que provoca una hiperrespuesta bronquial ante diferentes estímulos y una obstrucción bronquial reversible y variable.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la presencia de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos que cursan de forma intermitente, pero con predominio nocturno o de madrugada y son desencadenadas por diversos estímulos, entre los que se encuentra una amplia variedad de antígenos, infecciones o el simple ejercicio. Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares de atopia son aspectos que deben tenerse muy en cuenta.

187

### Fisiopatología

---

Los trastornos funcionales característicos del asma son la hiperrespuesta bronquial y la obstrucción variable de las vías aéreas, si bien, también se pueden observar otras alteraciones, aunque menos típicas.

► Hiperrespuesta bronquial. Es el resultado de la inestabilidad del tono muscular de las vías aéreas, por la que los bronquios se estrechan con facilidad y de manera exagerada a concentraciones variables de estímulos físicos, químicos o biológicos. En los asmáticos, la inhalación de un estimulante colinérgico produce la caída progresiva del FEV<sub>1</sub>, mientras que en sujetos no asmáticos la caída es inferior y se produce en meseta. El mecanismo de la broncoconstricción es selectivo para cada agonista: la metacolina o la histamina estimu-



lan directamente el músculo liso, el ejercicio y el estímulo hiper o hipoosmolar lo hacen indirectamente liberando sustancias activas de las células efectoras (mastocitos) y la bradisinina actúa excitando las neuronas sensoriales no mielinizadas. Recientemente se ha introducido la adenosina-5 monofosfato, un agente broncoconstrictor que actúa indirectamente al estimular los receptores de adenosina en los mastocitos y libera sus mediadores. Se ha postulado que este estímulo se relaciona con los mecanismos alérgicos de la constricción.

El estudio de la hiperrespuesta tiene un marcado interés en clínica e investigación, pero en el ámbito asistencial los agentes empleados se limitan a la metacolina (u otro colinérgico, como el carbachol), histamina, frío y ejercicio (hiperrespuesta inespecífica); o bien, a alérgenos y productos ocupacionales (hiperrespuesta específica).

188

La hiperrespuesta se explica sólo en parte por la inflamación bronquial, ya que no responde totalmente a los glucocorticoides. Probablemente dependa también de cambios crónicos en la estructura bronquial y de factores hereditarios subyacentes.

► **Obstrucción bronquial.** Se produce por constricción del músculo liso bronquial, edema y exagerada secreción mucosa. De forma característica, a diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades bronquiales, es reversible.

El mecanismo típico de la obstrucción es el de la reacción inmediata dependiente de IgE, con liberación de histamina, prostaglandinas y leucotrienos. Se produce de forma aguda en la fase inicial de la inhalación de alérgenos y contaminantes aéreos y en personas sensibles a antiinflamatorios no esteroideos (AINÉs) tras ejercicio o tensiones psíquicas. En otras ocasiones es más subaguda, con un mayor componente inflamatorio, debido al incremento de la permeabilidad microvascular y a la cascada inflamatoria tardía. En las crisis más graves, la luz bronquial se ocluye con tapones intralumini-

nales formados por exudados y restos mucosos espesos, lo que explica la peor respuesta a broncodilatadores y glucocorticoides. La obstrucción se traduce en la caída del FEV<sub>1</sub>, de los flujos mesoespiratorios y del índice FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada (FVC)(%). Es característico del asma que estas alteraciones reviertan a los pocos minutos de inhalar un AA-β2. La capacidad pulmonar total (TLC) aumenta con la obstrucción y se normaliza al mejorar el FEV<sub>1</sub>. Como en otras enfermedades obstructivas, la medida de la FVC suele ser inferior a la de la capacidad vital lenta 107 pero, en el asma, la diferencia desaparece con broncodilatadores, con los que la FVC puede aumentar en mayor proporción que el FEV<sub>1</sub> y ocasionar un descenso paradójico del índice FEV<sub>1</sub>/FVC (%). En los pacientes con asma, el FEV<sub>1</sub> tiende a reducirse a un ritmo mayor que en la población sana y, en fases avanzadas con gran inflamación y cambios estructurales (remodelado), la obstrucción es poco reversible y responde menos a los broncodilatadores y los glucocorticoides. Las alteraciones funcionales debidas a la inflamación afectan a la vía aérea en toda su extensión, incluido el pulmón distal. En el asma leve, con FEV<sub>1</sub> dentro de los límites de referencia, se ha demostrado un aumento de las resistencias periféricas por afección de pequeñas vías aéreas. Este hecho explica la persistencia de alteraciones gasométricas después de las crisis a pesar de la normalidad del FEV<sub>1</sub>. En la variante de asma nocturna se han evidenciado alteraciones en el parénquima.

La elevada prevalencia y el carácter crónico del asma ocasionan que resulte una enfermedad "cara" para la sociedad, especialmente en los países industrializados.

En Estados Unidos se estima que el tratamiento del asma consume entre el 1 y el 2% del total de los recursos destinados a la salud pública. En general, se considera que un 50% del coste total de la enfermedad está ocasionado por los costes directos (los recursos consumidos), como compra de fármacos, salarios del personal médico y visitas a los servicios sanitarios (urgencias, ingresos hospitalarios, etc.) y el otro 50%



por los indirectos (los recursos perdidos), que incluyen los gastos por bajas laborales, incapacidades laborales, jubilaciones anticipadas y muertes prematuras. En este sentido, la mayor edad de los pacientes y el asma persistente grave se correlacionan positivamente con un mayor coste.

El impacto sanitario, social y económico del asma bronquial es muy importante, ya que en la infancia afecta al rendimiento escolar, en la edad adulta afecta al rendimiento laboral y en los pacientes de edad avanzada puede llegar a ser incapacitante y reducir la expectativa de vida si no se adoptan las medidas oportunas.

La enfermedad asmática genera un número elevado de consultas en atención primaria, frecuentación de los servicios de emergencia, hospitalizaciones, asistencias domiciliarias y supone un 10% de gasto del capítulo dedicado a los recursos farmacéuticos.

190

Durante los últimos años se ha registrado un aumento de la morbilidad y de la mortalidad por asma bronquial. Los estudios más recientes han puesto de manifiesto el infradiagnóstico y el tratamiento inadecuado en muchos casos, lo que unido a la falta de cumplimiento terapéutico por parte de un gran número de pacientes y el escaso conocimiento y/o adiestramiento en las técnicas de administración de los fármacos necesarios, hacen del asma bronquial una enfermedad con fracasos terapéuticos frecuentes que se observan en sus exacerbaciones y en su mal control, cuando, paradójicamente, ambos aspectos pueden prevenirse con un tratamiento adecuado y continuado.

Por tanto, aunque queda claro que el diagnóstico, la evaluación, el tratamiento y el seguimiento del paciente asmático son importantes, no lo son menos la formación de los profesionales, la participación de enfermería, la coordinación con otros niveles asistenciales y, sobre todo, la educación sanitaria del asmático. Estos aspectos son esenciales para obtener un buen control de esta patología.



La alta prevalencia del asma junto a la necesidad de una atención integral y continuada hacen de la atención primaria el ámbito idóneo para el diagnóstico precoz, el tratamiento y el seguimiento de la mayoría de las personas con asma bronquial.

El asma es una enfermedad crónica cuyo curso se extiende a todas las etapas vitales y una proporción importante de las personas que padecen asma sufre sus primeros síntomas en los primeros años de vida.

Los motivos que determinan la persistencia de los síntomas aún no están bien establecidos, pero posiblemente incluyen la atopia y los antecedentes familiares de atopia, la exposición pasiva al tabaco, la presentación tardía de los primeros síntomas, la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS) en los primeros meses de vida, el bajo peso al nacer y la prematuridad, la gravedad y la frecuencia de los episodios y la reducción persistente de la función pulmonar en la infancia.

El asma puede comenzar a cualquier edad, aunque es más frecuente en los niños (es la primera patología crónica en la infancia). En España, según los distintos estudios llevados a cabo, se acepta una prevalencia del 5%, con tasas del 10% en los niños y del 3-4% en los adultos. La incidencia estimada es de 100.000 nuevos casos cada año. Las remisiones del asma ocurren predominantemente en la segunda y tercera décadas de la vida.

La prevalencia de la enfermedad asmática varía de unas zonas geográficas a otras. Distintos estudios han podido demostrar que dentro de una misma región geográfica el asma es más frecuente en zonas urbanas que en el medio rural.

El fenómeno por el que el asma tiene una prevalencia mayor en los varones durante la infancia y en la mujer a partir de los 30-40 años es todavía desconocido.



### Alteraciones fisiopatológicas básica en el asma

- ▶ Inflamación de la mucosa y submucosa bronquial: consiste en una infiltración celular por eosinófilos, linfocitos T, macrófagos y basófilos, que se acumulan en la mucosa y submucosa bronquial. Estas células liberan localmente diversas sustancias químicas conocidas como mediadores. La inflamación se considera actualmente el componente fundamental en la fisiopatología del asma, ya que de ella derivan las demás alteraciones.
- ▶ Obstrucción de la luz bronquial: la causa fundamental de la obstrucción bronquial es el broncoespasmo o broncoconstricción, que se debe a una contracción excesiva del anillo de músculo liso que rodea los bronquiolos.

Esta contracción muscular excesiva se debe a su vez al estímulo de algunos mediadores liberados por las células inflamatorias. La producción excesiva de moco por las células inflamadas de la mucosa contribuye también a la obstrucción bronquial

- ▶ Reactividad anormal del bronquio ante diversos estímulos: la mayoría de los pacientes asmáticos sufren broncoespasmo en presencia de diversos estímulos como alérgenos ambientales (pólenes), sustancias irritantes (humos, productos químicos, contaminación, etc.), fármacos, aditivos alimentarios, aire frío, ejercicio físico, etc.

## Clasificación, factores de riesgo, diagnóstico y clínica del asma

---

### Clasificación

El asma se puede clasificar por su etiología y por su frecuencia, gravedad y patrón de obstrucción al flujo aéreo.

### Clasificación etiológica

Se basa en la identificación o no de un agente casual.

### ***Asma extrínseca, alergia o atópica***

Los principales agentes causales son los alergenitos inhalados, entre los que destacan antígenos de ácaros del polvo, pólenes, pelo de animales, hongos, etc. Frecuentemente, se asocia con historia personal y/o familiar de enfermedad alérgica.

### ***Asma intrínseca o criptógena***

Cuando no se puede identificar ninguna causa ambiental en su génesis.

### **Clasificación basada en la clínica**

Dado que el tratamiento farmacológico del asma depende de su gravedad, es preciso establecer una clasificación de la misma de acuerdo a los síntomas clínicos, frecuencia y evaluación de la capacidad ventilatoria.

De acuerdo a estos tres criterios, se distinguen tres tipos de asma: leve, moderada y grave, haciendo mención especial a su frecuencia (intermitencia), ya que ésta puede expresarse en los momentos de actividad con mayor o menor gravedad, requiriendo en ese momento el tratamiento correspondiente en cada caso.

### ***Asma leve***

Se considera leve el asma que cumple las siguientes condiciones:

- ▶ Presenta síntomas clínicos leves (tos y/o disnea) que no limitan la actividad física.
- ▶ Requiere tratamiento "de rescate" (dos de corta duración y no más de dos inhalaciones a la semana).
- ▶ La capacidad ventilatoria es normal en las intercrisis (medida mediante espirometría o flujo máximo espiratorio, *peak expiratory flow* [FEM]).

### ***Asma moderada***

Se considera asma moderada aquella que cumple una de las siguientes condiciones:



- ▶ Presenta síntomas clínicos en una de las siguientes modalidades:
  - ▶▶ Síntomas leves pero frecuentes (dos o tres días por semana).
  - ▶▶ Los síntomas afectan a su actividad habitual.
  - ▶▶ Síntomas ocasionales pero desencadenados fácilmente por estímulos poco intensos (ejercicio, risa, inhalación de aire frío o irritantes, etc.)
  - ▶▶ Frecuencia de asma nocturna escasa (más de una semana).
  
- ▶ Requiere tratamiento “de rescate” casi diariamente (más de dos inhalaciones por día).
- ▶ La capacidad ventilatoria está sólo ligeramente alterada ( $FEV_1 > 80\%$  teórico o FEM 20% variabilidad) durante las situaciones clínicas de máxima estabilidad.

### **Asma grave**

Se considera asma grave aquella que cumple dos de las siguientes condiciones:

- ▶ Presenta síntomas clínicos continuos (tos, disnea y tirantez torácica) con agudizaciones intensas y frecuentes que limitan la capacidad física del paciente o existe asma nocturna frecuente.
- ▶ Requiere tratamiento broncodilatador diariamente (más de cuatro veces al día).
- ▶ La capacidad ventilatoria está alterada de forma acentuada ( $FEV_1 < 60\%$  o FEM  $> 30\%$  variabilidad).

### **Factores de riesgo**

Los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo del asma se pueden clasificar en tres tipos: la existencia de una predisposición genética o de atopia, factores ambientales y factores desencadenantes.

### **Genéticos**

La genética del asma es compleja y aún están por definir los factores involucrados. A pesar de ello, el riesgo relativo de padecer asma entre los familiares de primer grado es entre 2,5 y 6 veces mayor.

### Ambientales

Son los que interactúan con los factores genéticos de la persona para favorecer o frenar la aparición del asma. Sin embargo, el factor de riesgo no es sinónimo de factor causal. Entre otros factores ambientales cabe destacar:

- ▶ **Alérgenos:** son el factor ambiental de mayor riesgo en el asma, pero la alergia no es necesariamente la causa del asma. Los alérgenos más habituales son los ácaros, los epitelios de animales, las esporas de hongos, los pólenes y los alérgenos ocupacionales.
- ▶ **Hipótesis de la higiene:** se ha puesto de manifiesto en numerosas ocasiones que el hecho de convivir en la infancia con varios hermanos, el contacto con procesos infecciosos, la asistencia a guarderías, el contacto con animales y con el polvo se relacionan con una menor prevalencia de asma. Todos estos hechos parecen ser más eficaces si concurren en las primeras semanas o meses de vida, ya que se modula el sistema inmunitario, para que responda el modelo TH<sub>1</sub> (antiinfeccioso) y no el TH<sub>2</sub> (proalérgico).
- ▶ **Nutricionales:** el cambio en el modo de elaborar los productos alimenticios parece coincidir con un aumento de la prevalencia del asma. Se ha pasado de consumir alimentos frescos y de preparación sencilla a alimentos muy elaborados y precocinados, con un elevado contenido de sodio y grasas saturadas y con déficit de magnesio y vitamina C.
- ▶ **Tabaco:** el hábito de fumar materno y la convivencia con fumadores incrementa el riesgo de padecer asma en un 37% en la etapa infantil y hasta un 13% en la edad adulta. El tabaco provoca alteraciones en las vías aéreas y un descenso progresivo de la capacidad respiratoria, produce una irritación constante en unos bronquios hiperreactivos, empeora la evolución de la enfermedad y hace menos eficaz el tratamiento. Por ello es imprescindible motivar al fumador para que logre la deshabituación, así como promover un entorno libre de humo.
- ▶ **Contaminación ambiental:** algunos contaminantes ambientales, como las partículas procedentes de la combustión del gasóleo,



tienen la capacidad de potenciar la agresividad de los alérgenos, que actúan como un factor desencadenante de una crisis asmática.

### Desencadenantes

- ▶ **Directos:** son aquellos que pueden provocar una exacerbación del asma, ya sea por un aumento de la inflamación o por un broncoespasmo. Pueden variar entre pacientes e incluso de un momento a otro. Los más frecuentes son las infecciones respiratorias virales, el humo, los aerosoles, determinados olores fuertes y los cambios meteorológicos.
- ▶ **Indirectos:** el ejercicio físico, ciertas condiciones atmosféricas, los irritantes inespecíficos, ciertos fármacos (AINEs) y aditivos alimentarios, los factores emocionales extremos y la presencia de enfermedades o situaciones concomitantes, pueden ser causa de una agudización del asma.

### Diagnóstico y clínica

El diagnóstico del asma bronquial se basa en la historia clínica, el examen físico y las pruebas de función pulmonar. Comprende secuencialmente la identidad, gravedad y etiología de la enfermedad.

- ▶ **Historia clínica:** los signos y síntomas guía son: disnea, sibilancias, tos seca e irritativa y opresión torácica. Es típico su empeoramiento por la noche y a primeras horas de la mañana.
- ▶ **Examen físico:** estos pacientes pueden presentar sibilancias, taquipnea, tiraje intercostal, alteraciones del ritmo cardíaco, cianosis o silencio auscultatorio.
- ▶ **Pruebas funcionales respiratorias:** las de mayor valor son la espirometría con test broncodilatadores y las pruebas de provocación bronquial inespecíficas.

### Fármacos antiasmáticos

---

Los objetivos del tratamiento del asma son conseguir:

- ▶ Hacer desaparecer los síntomas o reducirlos, de tal manera que no entorpezcan la actividad cotidiana.
- ▶ Mantener una capacidad ventilatoria normal o lo más cercana posible a la realidad.
- ▶ Prevenir las agudizaciones de la enfermedad y abreviarlas si ocurren.
- ▶ Prevenir los efectos secundarios de la medicación, empleando de manera apropiada el menor número de medicamentos y la dosis mínima de los mismos para conseguir los fines señalados en los tres apartados anteriores.

El tratamiento farmacológico se basa, fundamentalmente, en combatir la inflamación, para lo que se usan fármacos antiinflamatorios (corticoides, y en algún caso cromonas), mientras que los broncodilatadores se emplean como sintomáticos (también llamados de alivio o de rescate).

La vía inhalatoria es de elección para la administración de la mayoría de los fármacos. Es conveniente que los profesionales sanitarios dominen la técnica de utilización (para efectuar una educación sanitaria eficiente al asmático), las ventajas e inconvenientes y los criterios de elección de estos sistemas (Ver Capítulo 7 "Fármacos inhaladores").

El tratamiento ha de adaptarse al nivel de gravedad de la enfermedad y modificarse de forma escalonada, en función de ésta, para conseguir el control óptimo con la menor medicación posible.

### Broncodilatadores

Estos fármacos actúan directamente sobre el músculo bronquial, produciendo su relajación, por tanto, disminuyendo y eliminando el broncoespasmo característico de la crisis asmática. Tienen la ventaja de que actúan en menos tiempo que los antiinflamatorios (su efecto es casi instantáneo) pero son fármacos básicamente sintomáticos, ya que no actúan sobre la inflamación.



Dentro de los fármacos antiasmáticos se encuentran: los estimulantes  $\beta$ 2-adrenérgicos, los anticolinérgicos, las metilxantinas y los antagonistas de leucotrienos.

### Estimulantes $\beta$ 2-adrenérgicos

Son los broncodilatadores más potentes. Se prefiere la vía inhalatoria y según su vida media se pueden clasificar en dos grupos:

▶  $\beta$ 2-adrenérgicos de vida media corta: los más empleados son la terbutalina (Terbasmin®) y el salbutamol (Ventolin®).

#### ▶▶ Indicaciones:

- Como fármacos “de rescate” cuando aparecen síntomas.
- Durante las crisis asmáticas.
- En la prevención del asma de esfuerzo. Se administran 15 min antes del ejercicio.
- Para efectuar la prueba broncodilatadora.

#### ▶▶ Precauciones:

- Extremar las precauciones en pacientes con hipertiroidismo y cardiopatía isquémica, ya que puede provocar arritmias graves y aumento de consumo de oxígeno miocárdico, especialmente por vía parenteral.
- Puede alterar los niveles de glucosa en sangre, por lo que se recomienda especial cuidado en pacientes diabéticos, sobre todo si éstos están sometidos a terapia corticoesteróidea sistémica.
- Arritmias cardiacas asociadas a taquicardia.
- Antecedentes de ataques convulsivos.
- Primer trimestre del embarazo.

▶▶ Efectos secundarios: ansiedad, insomnio, náuseas y vómitos, temblor muscular, taquicardia, cefalea, etc.

▶  $\beta$ 2-adrenérgicos de vida media larga: para administración por vía

inhalatoria se dispone en la actualidad de dos fármacos: el salmeterol (50 g/12 h) y el formoterol (12,05-25 g/12 h).

También existen comercializadas formas retardadas por vía oral de terbutalina y salbutamol. No han de usarse como fármacos "de rescate".

▶▶ Indicaciones:

- Como tratamiento adicional a los corticoides inhalados.
- En la prevención del asma de esfuerzo (sólo la forma inhalada).

### Anticolinérgicos

El único anticolinérgico comercializado en España es el "bromuro de ipratropio" en forma inhalada (Atrovent®). En el asma, su efecto broncodilatador es menor que el producido por los estimulantes  $\beta_2$ -adrenérgicos y su inicio de acción es más lento (efecto máximo a los 30-60 min).

▶ Indicaciones:

- ▶▶ Como fármaco "de rescate" en niños menores de dos años.
- ▶▶ Como fármaco broncodilatador de segunda elección, sobre todo, en mayores de 65 años.
- ▶▶ Como fármaco "de rescate" en caso de intolerancia a los estimulantes  $\beta_2$ -adrenérgicos.

▶ Precauciones y efectos secundarios:

- ▶▶ Precaución en pacientes con glaucoma y en hipertrofia prostática.
- ▶▶ Puede aparecer sequedad de boca y aumento de la frecuencia cardiaca.
- ▶▶ Irritación de la garganta y tos.

### Metilxantinas (cafeína, teofilina y teobromina)

Aunque se han empleado desde hace mucho tiempo en el tratamiento del asma, su uso hoy en día está cada vez más cuestionado, ya que



son broncodilatadores de potencia media, con un estrecho margen terapéutico y con numerosas interacciones farmacológicas. La única indicada por vía oral es la teofilina en comprimidos de acción retardada.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa y la de los receptores de la adenosina, situados en la superficie celular.

► Farmacocinética:

► Absorción: su absorción por vía oral es rápida y completa y alcanza una biodisponibilidad del 95%. La velocidad de absorción puede interferirse por varios factores (los alimentos la retrasan, se absorbe más rápidamente la dosis diurna, el pH alcalino aumenta su absorción, etc.).

► Distribución: la teofilina, una vez absorbida, se distribuye equilibradamente entre los tejidos y el plasma, donde un 55% se une reversiblemente a las proteínas. El volumen de distribución está aumentado en niños prematuros y en pacientes con cirrosis hepática o acidosis. Disminuye con la obesidad, porque la teofilina no se difunde al tejido graso (se ha de ajustar la dosis según el peso ideal y no el real). Atraviesa la barrera hematoencefálica y la placentaria y pasa a la leche materna.

► Metabolismo: se metaboliza en un 90% en el hígado; el 10% restante se excreta por la vía renal de forma inalterada.

► Excreción: se elimina por vía renal. La vida media de eliminación varía entre las 4 h del niño y el adulto fumador y las 8 h del no fumador y pueden aumentarla circunstancias como la insuficiencia cardíaca y la hepática.

► Efectos adversos:

► La teofilina, a diferencia de otros broncodilatadores, tiene un estrecho margen terapéutico.

► Sus manifestaciones tóxicas pueden ser: alteraciones gastrointestinales, incluso con dosis terapéuticas, como vómitos, epigastral-

gia y diarrea; alteraciones nerviosas como temblor y agitación; cardiovasculares (arritmias), metabólicas y otras como erupciones cutáneas, reducción del tiempo de protombina, etc.

- ▶ Precauciones en el uso de la teofilina:
  - ▶▶ La teofilina se metaboliza en el hígado, por lo que los pacientes con insuficiencia hepática han de recibir una dosis menor. Lo mismo ocurre en la insuficiencia cardiaca congestiva.
  - ▶▶ Los fumadores por el contrario, la metabolizan más rápidamente, por lo que necesitan dosis mayores.
  
- ▶ Los efectos secundarios
  - ▶▶ Náuseas, vómitos y dolor abdominal, tanto si se usa la vía oral como rectal. Puede provocar toxicidad cardiovascular, en forma de taquicardia, taquiarritmias, e hipotensión, así como toxicidad del sistema nervioso central con excitación, insomnio, incluso convulsiones sobre todo en niños pequeños.
  - ▶▶ También puede producir hipopotasemia e hiperglucemia.
  
- ▶ Indicaciones:
  - ▶▶ La presencia de síntomas nocturnos, como tratamiento adicional a los corticoides inhalados si no se pueden utilizar o fracasan los estimulantes  $\beta$ 2-adrenérgicos de vida media larga.
  - ▶▶ Como fármaco broncodilatador de segunda elección.

### Antagonistas de leucotrienos

El zafirlukast inhibe específicamente los receptores para leucotrienos, en especial: LTC<sub>4</sub>-LTE<sub>4</sub>; sus efectos son aditivos con los de los estimulantes  $\beta$ 2-adrenérgicos y es eficaz por vía oral. Parece ser que los antagonistas de leucotrienos asociados a los estimulantes  $\beta$ 2-adrenérgicos pueden reducir los síntomas del asma y la administración de éstos últimos.

### Antiinflamatorios

Dentro del grupo de los fármacos antiasmáticos antiinflamatorios se encuentran los corticoides y las cromonas.



## Corticoides

Son los antiinflamatorios más potentes y, actualmente, son base del tratamiento de fondo en el asma. No tienen poder broncodilatador inmediato. Según su vía de administración, se pueden clasificar en:

- ▶ Inhalados: la budesonida, beclometasona y la fluticasona. La utilización de cámara espaciadora es obligada cuando el sistema escogido es el inhalador en cartucho presurizado (ICP) (Ver Capítulo 7 "Fármacos inhaladores").
- ▶ Indicaciones: como tratamiento de base.
- ▶ Orales: los más empleados son la prednisona y la metilprednisolona, por su mínimo efecto mineralcorticoide y su vida relativamente corta.

## Indicaciones

- ▶ Pautas cortas en agudizaciones.
- ▶ Como tratamiento continuado en pacientes con asma persistente grave.
- ▶ En las crisis moderadas y graves porque previene las recidivas.
- ▶ Parenterales: los más usados son la hidrocortisona y la metilprednisolona por vía intermuscular o intravenosa, aunque es preferible ésta última.
- ▶ Sólo se administran en crisis, teniendo en cuenta que sin acción no es inmediata.

## Cromonas

Cromoglicato disódico y nedocronil sódico. Actúan reduciendo la liberación de mediadores de la inflamación por los linfocitos y basófilos y estabilizando su membrana. Son fármacos antiinflamatorios de menor potencia que los corticoides, no se absorben por vía oral y sólo se administran por inhalación.

## Indicaciones

- ▶ Pueden ser útiles en el asma persistente en niños. Si no se controlan los síntomas, han de ser sustituidos por corticoides inhalados.

- ▶ En la prevención del asma de esfuerzo administrando dos inhalaciones 15 min antes del ejercicio. Son menos eficaces que los estimulantes  $\beta$ 2-adrenérgicos.
- ▶ Como prevención del asma estacional.

### Otros tratamientos en el asma bronquial

#### Inmunoterapia

Es uno de los tratamientos más controvertidos en el asma bronquial. Por un lado, los estudios disponibles muestran que la inmunoterapia (vacuna) posee una eficacia ligera o moderada. Por otro lado, la exposición al alérgeno puede ocasionar reacciones adversas graves que en algunos casos han provocado la muerte del paciente.

Posiblemente la única indicación actual de la hiposensibilización en los adultos es en el asma y rinitis producida por alergia a los pólenes que no presenten obstrucción bronquial acentuada ( $FEV_1 >70\%$ ), en los cuales la intensidad de los síntomas obliga a emplear dosis altas de corticoides inhalados, sin que con ello se logre controlar los síntomas o cuando la intensidad de los mismos obliga incluso a recurrir a tratamientos prolongados con corticoides orales durante al menos dos años (dos primaveras) consecutivos.

#### Antihistamínicos

Los antihistamínicos genuinos y otros fármacos similares como el ketotifeno no han demostrado su utilidad en el tratamiento del asma.

#### Acupuntura, homeopatía y otros tratamientos complementarios

No se ha podido demostrar que los métodos no tradicionales del tratamiento del asma sean eficaces. Como la mayoría de estas terapéuticas es inocua, no es necesario, habitualmente, que se recomiende a los pacientes que no la utilicen.

Es importante advertir en cambio de los riesgos que corren si abandonan la medicación habitual.



### Tratamiento del asma con nuevos fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores

Diversos ensayos terapéuticos recientes apuntan la posibilidad de que el metotrexato, las sales de oro y otros antiinflamatorios tengan algún papel en el tratamiento del asma por su efecto inmunosupresor sobre la población linfocitaria. No obstante, son necesarios más estudios sobre su eficacia real y sus efectos secundarios para poder incluirlos en el tratamiento rutinario del asma.

Asimismo, recientes ensayos terapéuticos apuntan la posibilidad de que diversos antileucotrienos puedan ser útiles en cuadros asmáticos leves/moderados o como posibles ahorradores de corticoides inhalados, pero su lugar actual en el tratamiento del asma está por definir.

## Tratamiento general del asma

204

La estrategia terapéutica incluye medidas preventivas y tratamiento farmacológico (Ver Tabla 1).

### Medidas preventivas

Las medidas preventivas comprenden las dirigidas a anular la acción de alérgenos, irritantes inespecíficos y fármacos nocivos.

### Alérgenos

Los alérgenos más comunes ofrecen diversas dificultades para su eliminación total o parcial del entorno del paciente asmático.

Con respecto a los ácaros domésticos (*Dermatophagoides*), la disminución de su población en el hogar del paciente se ha mostrado muy eficaz para reducir los síntomas del asma y la hiperreactividad bronquial en los individuos alérgicos. Se recomiendan las siguientes medidas:

- ▶ Muy útiles:
  - ▶▶ Supresión de almohadones, alfombras, cortinas, moquetas, etc.

**Tabla 1. Tratamiento del asma en adultos y niños mayores de 5 años**

	PREVENTIVOS A LARGO PLAZO	DE RESCATE
<b>Severa persistente</b>	<p>Medicación diariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Corticoides inhalados, 800-2.000 mcg o más*</li> <li>▶ Broncodilatadores de acción larga: <math>\beta</math>2 agonistas inhalados o en tabletas o solución y/o teofilinas de liberación sostenida.</li> <li>▶ Corticoides orales a largo plazo.</li> </ul>	<p>Broncodilatadores de acción corta: <math>\beta</math>2 agonistas de acción corta a demanda de síntomas.</p>
<b>Moderada persistente</b>	<p>Medicación diaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Corticoides inhalados (500 mcg*)</li> <li>▶ Broncodilatadores de larga acción: <math>\beta</math>2 agonistas inhalados u orales, teofilinas de liberación sostenida.</li> <li>▶ Considerar añadir anti-leukotrienos, especialmente en pacientes sensibles a la Aspirina® y para prevenir un broncoespasmo inducido por ejercicio.</li> </ul>	<p>Broncodilatadores de acción corta a demanda de síntomas, no excediendo tres o cuatro veces al día.</p>
<b>Leve persistente Intermitente</b>	<p>Medicación diaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Corticoides inhalados, 200-500 mcg* o cromoglicatos o nedocromil o teofilinas de liberación sostenida.</li> <li>▶ Los anti-leukotrienos pueden ser considerados.</li> </ul>	<p>Broncodilatadores de acción corta: <math>\beta</math>2 agonistas inhalados a demanda de síntomas, no excediendo de tres o cuatro veces al día.</p>



**Tabla 1. Tratamiento del asma en adultos y niños mayores de 5 años** (continuación)

<b>Intermitente</b>	No necesarios	<p>Broncodilatadores de acción corta: <math>\beta_2</math> agonistas de acción corta a demanda de síntomas, menos de una vez en semana.</p> <p>La intensidad del tratamiento dependerá de la severidad del ataque. <math>\beta_2</math> agonistas o cromoglicatos antes del ejercicio o exposición a alérgenos.</p>
---------------------	---------------	---

- ▶▶ Recubrir con fundas el colchón y la almohada.
- ▶▶ Lavar semanalmente las fundas y la ropa de la cama con agua caliente a 65 °C.
- ▶▶ Nitrógeno líquido, con limpieza posterior.
  
- ▶ Moderadamente útiles:
  - ▶▶ Utilizar aspirador, limpieza en seco, etc.
  - ▶▶ Emplear acaricidas y ácido tánico.
  - ▶▶ Control de la humedad, precipitación electrostática del polvo de casa, etc.

En el caso de que el paciente posea animales domésticos y esté sensibilizado a ellos, es siempre aconsejable la separación del animal del domicilio.

La exposición a los pólenes es difícil de evitar, aunque son recomendables algunas medidas sencillas como viajar en épocas de polinización con las ventanillas del coche cerradas, no utilizar motocicletas ni practicar deporte en lugares abiertos (parques, bosques, etc.), entre otras.

Los alérgenos profesionales han de evitarse, si es posible, mediante el cambio del puesto de trabajo.

En lo que se refiere a sustancias irritantes, como es el caso de la exposición al humo del tabaco, ésta es dañina para los asmáticos y debe evitarse. Asimismo ha de mencionarse que el hábito de fumar en padres de hijos asmáticos favorece el desarrollo de asma en ellos.

### Fármacos

Los betabloqueadores no se deben emplear en los pacientes asmáticos. En el caso de precisarse su uso (p. ej.: en el glaucoma), ha de usarse el betaxolol, que es en general el mejor tolerado, aunque no está exento de riesgos, por lo que debe mantenerse al paciente bajo supervisión.

Los pacientes con tolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que precisen tratamiento analgésico tendrán que ser tratados con paracetamol, asociado o no a codeína. En algunos de estos pacientes (4-10%), dosis de 1.000 mg o superiores de paracetamol pueden provocar ataques de asma que en general son leves.

Además del paracetamol los pacientes pueden usar como analgésico menor el dextropropoxifeno. En caso de que precisen un analgésico potente, se puede emplear tramadol, pentazozina, tilitrina y derivados mórficos en general.

Cuando se requiera un tratamiento antiinflamatorio puede recurrirse al empleo de algunos salicilatos; de éstos el mejor tolerado es el salsalato. Dado que este fármaco provoca asma en algunos pacientes con intolerancia a los AINEs, su administración requiere una prueba previa bajo observación médica para comprobar su inocuidad. Una actitud práctica es administrar dosis crecientes de salsalato (250, 500, 1.000 y 2.000 mg) en intervalos de una hora y efectuar mediciones de la capacidad ventilatoria con el fin de detectar precozmente reacciones adver-



sas. La mayoría de los asmáticos sensibles a los AINEs toleran dosis de 1.000 mg de salsalato. Dado que la dosis habitualmente recomendadas de salsalato es de 3 g/día repartida en varias tomas, la mayoría de los asmáticos intolerantes a los AINEs pueden ser tratados con este antiinflamatorio. Una tercera posibilidad de tratamiento con antiinflamatorios en los asmáticos intolerantes a los AINEs es inducir su tolerancia mediante la administración de dosis progresivamente crecientes de ácido acetilsalicílico (AAS). El riesgo de esta terapéutica, sin embargo, aconseja llevarla a cabo en servicios hospitalarios con experiencia en el procedimiento.

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico incluye dos aspectos:

- ▶ Tratamiento crónico.
- ▶ Tratamiento de las agudizaciones.

208

### Tratamiento crónico

En la elaboración del tratamiento habitual deben ser consideradas las siguientes premisas:

- ▶ El tratamiento farmacológico habitual del asma se diseña de acuerdo con la gravedad de la enfermedad.
- ▶ El mejor tratamiento de la enfermedad es el dirigido a disminuir la inflamación (glucocorticoides, cromoglicato sódico, nedocromil sódico, etc.).
- ▶ Los medicamentos broncodilatadores (betamiméticos, anticolinérgicos y xantinas) tienen efectos antiinflamatorios significativos; por ello, estos medicamentos deben considerarse como meramente “sintomáticos” y no han de emplearse (solos o combinados) como tratamiento “de fondo” de la enfermedad. De ellos los agonistas  $\beta_2$  son los más recomendados y usados. Los agonistas  $\beta_2$  de larga duración están experimentando modificaciones en sus indicaciones en los últimos años, existiendo trabajos recientes que apuntan a su papel “ahorrador” de corticoides inhalados, pudiéndose entonces considerarse como tratamiento “de fondo”.



El objetivo del tratamiento consistirá en estabilizar al paciente, intentando un control posterior con la menor cantidad posible de medicación.

### Tratamiento farmacológico habitual

Variará para los distintos tipos de asma.

- ▶ Asma leve. Tratamiento "a demanda" con un betamimético de acción rápida por vía inhalatoria cuando se presenten síntomas (tos, disnea, tirantez torácica, etc.).
- ▶ Asma moderada. Administrar tratamiento con glucocorticoides inhalados (200-250  $\mu\text{g}/12\text{ h}$ , budesonida y beclometasona, respectivamente). En los niños se puede iniciar el tratamiento con nedocromil sódico (2-4 mg, cuatro veces al día).

Se puede emplear el betamimético por vía inhalatoria "a demanda" cuando se presenten síntomas (tos, disnea, tirantez torácica, etc.). Es muy conveniente administrar el glucocorticoide inhalado mediante "espaciadores" cuando se utilicen los inhaladores con propelente. Los sistemas de administración en forma de polvo seco, de fácil manejo, son recomendables.

La dosis de corticoides inhalados a partir de la cual estaría indicado añadir los  $\beta_2$  agonistas de larga duración está aún por definir, aunque trabajos recientes sugieren su empleo a partir de los 1.000  $\mu\text{g}$  si los síntomas no se controlan.

En aquellos pacientes en los que no se obtenga control de los síntomas con dosis superiores a 1.000  $\mu\text{g}/\text{día}$ , puede asociarse un  $\beta_2$  agonista de larga duración.

### Asma grave

En caso de que no se controlen los síntomas con el anterior tratamiento, éste se puede modificar estableciendo tres niveles, a cada uno de los cuales se accede al fracasar el anterior.

- ▶ Primer nivel. Consistiría en la administración de un glucocorticoi-



de inhalado como medicación de fondo y un betamimético de corta duración por vía inhalatoria “a demanda” cuando se presenten síntomas.

Hay que recalcar la administración de los glucocorticoides inhalados mediante “espaciadores” o usando inhaladores que administren el producto en forma de polvo seco.

No hay límites bien establecidos para las dosis máximas de corticoides inhalados.

Debe recordarse que al incrementarse la dosis por encima de 1.000  $\mu\text{g}/\text{día}$  pueden producirse efectos sistémicos. Es por ello por lo que ha de intentarse siempre ajustar al máximo la dosis del corticoide inhalado, con el fin de conseguir la estabilidad clínica del paciente con la menor dosis posible.

210

► Segundo nivel. Cuando la administración de dosis superiores a 1.000  $\mu\text{g}$  de corticoide inhalado no logra la estabilización clínica del paciente, el cual sigue presentando síntomas que le obligan a un uso continuado de betamiméticos como medicación de rescate (cuatro o más inhalaciones diarias), puede asociarse al grupo corticoide inhalado un  $\beta_2$  agonista de larga duración. Si no hay respuesta clínica, pueden intentarse otras combinaciones terapéuticas, añadiendo teofilina por vía oral a las dosis necesarias para conseguir teofilinemia iguales o superiores a 10  $\text{mg}/\text{l}$  y bromuro de ipratropio por vía inhalatoria (80  $\mu\text{g}$  cada 6-8 h).

► Tercer nivel. Cuando dosis elevadas de corticoides inhalados (2.000  $\mu\text{g}/\text{día}$  o superiores), junto con el tratamiento broncodilatador asociado ( $\beta_2$  de larga duración, teofilina y/o bromuro de ipratropio) no consigan la estabilidad clínica del paciente, el cual sigue presentando tos, disnea invalidante o agudizaciones graves que ponen en peligro su vida, han de añadirse glucocorticoides por vía oral (prednisona o prednisolona). Cuando se emplean glucocorticoides orales, los fines del tratamiento consisten básicamente en buscar



un equilibrio entre los logros terapéuticos (calidad de vida aceptable y prevención de agudizaciones graves) y los efectos secundarios mínimos. Si, por ejemplo, conseguir una remisión total de la obstrucción obliga al empleo continuado de dosis altas de corticoides orales (15 mg/día o más), es preferible que el paciente reciba dosis inferiores aun a costa de que permanezca con un cierto grado de obstrucción y con síntomas mínimos (disnea de esfuerzo, tos y tirantez torácica por las mañanas).

Cuando se empleen corticoides por vía oral, deben seguirse las siguientes normas:

- ▶ Han de administrarse en una única dosis por la mañana.
- ▶ Las dosis empleadas deben ser las mínimas para mantener al paciente en situación clínica estacionaria.
- ▶ Periódicamente, si la situación clínica y funcional del paciente mejora, se ha de intentar reducir la dosis.

La retirada total, si es posible, se debe hacer lentamente en semanas o meses.

### ***Tratamiento de las agudizaciones***

#### *Tratamiento de las agudizaciones leves*

La agudización leve de la enfermedad detectada por el aumento de los síntomas y de las necesidades de medicación broncodilatadora, junto con una disminución del flujo espiratorio máximo hasta unos niveles inicialmente predeterminados en el plan de cada paciente, se tratará mediante la duplicación de la dosis del corticoide inhalado durante los días que sea necesario hasta hacer desaparecer los síntomas, disminuir la dosis del broncodilatador y recuperar los valores del flujo espiratorio máximo. Una vez conseguidos estos objetivos, se retornará a la dosis basal (6-8 semanas).

#### *Tratamiento de las agudizaciones moderadas*

Cuando el empeoramiento es más acentuado y se produce un impor-



tante aumento de los síntomas junto con un descenso del *peak-flow* (>20%) de acuerdo al plan preestablecido, es necesario recurrir al tratamiento con ciclos cortos de glucocorticoides.

# Resumen

- ▶ El asma bronquial es una enfermedad importante a la que hay que prestar la debida atención para reducir la morbilidad y mortalidad que conlleva.
- ▶ El asma es una patología crónica e inflamatoria que se caracteriza por una obstrucción variable del flujo aéreo y una hiperreactividad de las vías respiratorias. Los síntomas incluyen disnea, tos, sibilancias y opresión en el pecho.
- ▶ El asma persistente o crónico se define como el asma que requiere tratamiento de mantenimiento.
- ▶ Los antiinflamatorios, sobre todo los corticoides y los cromonas por vía inhalatoria, son actualmente los fármacos de primera línea en el tratamiento del asma, ya que actúan sobre la inflamación de la mucosa y la submucosa bronquial, que es la causa fundamental de la enfermedad. Los broncodilatadores son muy útiles en las fases agudas, pero han de considerarse como fármacos sintomáticos.
- ▶ Es muy importante vigilar la situación del paciente después de la administración de un antihistamínico. Si no se aprecia una mejoría en el broncoespasmo y el paciente continúa inquieto y disneico, es probable que haya que cambiar la dosis o el fármaco empleado.



- ▶ Es fundamental enseñar a los pacientes el manejo de los inhaladores, tanto autoadministrables como los de polvo y asegurarse de que los usa correctamente. Muchos fracasos terapéuticos aparentes en el asma se deben en realidad, a una técnica deficiente en el uso de los inhaladores. Se ha comprobado que la mayoría de los pacientes no los utiliza correctamente. Por tanto, no se debe dar por sentado que el paciente sabrá como emplearlo, sino comprobarlo, y si es necesario, enseñar o corregir la técnica.
- ▶ Es imprescindible advertir a los pacientes asmáticos que no deben abusar de los inhaladores de broncodilatadores. Nunca se han de administrar más de dos dosis seguidas y se tiene que esperar al menos 4 h hasta repetirla. Una cantidad mayor de fármaco no será más eficaz y puede provocar taquicardia y arritmias graves. Cuando una crisis asmática no mejore con el tratamiento habitual, se debe acudir a un centro sanitario, antes de llegar a la situación de estado asmático.
- ▶ Puede ser útil enseñar a los pacientes asmáticos a valorar la cantidad de fármaco que queda en un inhalador autoadministrable. Para ello se introduce el envase metálico del inhalador (sin la cubierta de plástico) en un recipiente con agua: el envase lleno se ira al fondo y el vacío o casi vacío flotará. Si el envase está medio, quedará sumergido en posición vertical, con el fondo del tubo hacia abajo y asomando la embocadura en la superficie.
- ▶ Hay que poner especial cuidado cuando se administra teofilina a niños pequeños ya que puede producirles excitación y convulsiones.
- ▶ Conviene advertir a los asmáticos que no añadan por su cuenta ningún otro fármaco al tratamiento, como los depresores del sistema nervioso central (mórficos, benzodicepinas, etc.) betabloqueantes, ácido acetilsalicílico (AAS) y AINEs.

## Fármacos antiasmáticos

- ▶ Después de usar el inhalador, el paciente debe enjuagarse con agua para arrastrar las partículas del fármaco que hayan quedado en la boca y a su vez evitar la candidiasis orofaríngea.
- ▶ Administrar las preparaciones orales de estos fármacos con agua o comida para evitar molestias gástricas.



# Bibliografía

- ▶ De Diego Damiá A, Galdiz Iturri J, Casan Clarà P. Diagnóstico y tratamiento del asma aguda y crónica. Recomendaciones Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. [En línea] [fecha de acceso: 20 de noviembre de 2008]. URL disponible en: [http://www.separ.es/publicaciones/normativas\\_y\\_procedimientos.html](http://www.separ.es/publicaciones/normativas_y_procedimientos.html)
- ▶ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. [En línea] [fecha de acceso: 20 de noviembre de 2008]. URL disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- ▶ López-Viña A. Normativa para el asma de control difícil. Arch Bronconeumol 2005; 41:513-523.
- ▶ Normativas SEPAR sobre inhaladores. [En línea] [fecha de acceso: 20 de noviembre de 2008]. URL disponible en: [http://www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/normativa\\_inhaladores.pdf](http://www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/normativa_inhaladores.pdf)
- ▶ Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casan Clarà P. Guía española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol 2003; 39(Supl 5):3-42.