

25



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**"FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA.
REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS
UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO
DEL PACIENTE ASMÁTICO"**

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:
KARINA BLANCO LÓPEZ**

ASESOR: Q. F. B. CECILIA HERNÁNDEZ BARBA

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

271675



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria: "Reacciones
adversas de medicamentos utilizados para el tratamiento
del paciente asmático"

que presenta la pasante: Karina Blanco López

con número de cuenta: 9460134-1 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 14 de diciembre de 19 98

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>I</u>	<u>Q.F.B.Ma. Eugenia Posada Galarza</u>	
<u>II</u>	<u>M.en F.C. Beatriz de J. Maya Monroy</u>	
<u>IV</u>	<u>Q.F.B. Cecilia Hernández Barba</u>	

Dedico este trabajo a:

DIOS

A ti que siempre estas a mi lado en mi continuo caminar, y día a día me ayudas a cargar mi cruz.

...TE AMO Y NUNCA TE OLVIDARÉ.

A mis padres.

Lalita, tu amor, cuidados y fortaleza de mujer y madre son los que me han impulsado a seguir adelante.

Papi, sin el amor y apoyo incondicional que me han brindado, no llegaría o trataría de subir la cuesta.

¡Gracias por creer en mi, consentirme y quererme !

A mis hermanos: Chely, Vico, Piedad, Gutu, Javier.

Por brindarme todo su amor y abrirme el camino quitando piedras y arbustos.

A mis sobrinos: Lalo, Coque, Beba, Chucho, Macoy, Quique, Micky, Sergio, Chelito.

Para que superen lo que yo he logrado.

¡ Los amo !

Primo: Juan gracias por tu apoyo y cuidar a mis padres en mi ausencia.

Toribia, Ginabel.

Karina Castillo, Lucia, Iupita Alejandro.

Jorge, Luli, Chago, Saby, Vicky, Marichuy, Pepe Jacome, Carlos Vasco, Efen.

Vero, Eddie, Gilbert, Alejandro Villegas, Jaime, Alejandra, Emma, Barbara, Emilio, Hilda, Andrea, Maribel.

Eli Rivera. Eli Pérez, Cony, Vanessa, Carlos Ballesteros, Carlos Andres, Antonio, Hernán.

Tona, Martha, Augusto, Normis, Chio, Mayra. Luis, Itiel, Juanita, Nancy, Sandy, Gerardo, Eli, Chio Rincón, Mini, Gladys, Lucy, Arlete, Mary, Lala, Jenny S., Tecua, Cristian, Nidia, Adrián, Jorge, Angie, Eri, Caro, Chava, Raúl (Rufus).

Ana, Maribel, Toño, Manolo, Ale, Gaby, Gloris, Reyna, Richard.

¡Gracias por brindarme el tesoro más preciado, la amistad!

Sra. Irma L. Flores G, Sra. Carmen Guillén q.e.p.d., Sra. Reyna Muñoz, Nichte, Lenin, Sr. Leonardo Vargas, Sr. José Luis Rodríguez, Sra. Mary, Sra. Rosa Ma. Arias, Eunice, Sr. Fausto Mejía, Sra. Sofía Muñoz, Edgar.

Mil gracias por abrir un ladito en su hogar y su corazón.

Muchas gracias a mis grandes maestros: Victoria, Mirna, Edna, Nicolás, Joel, Edgardo Acevedo, Gonzalo, Mateo, Tobias, Alejandra Espinoza, Buenrostro, Natividad Venegas, Enrique Angeles, Gilda Flores, Alvaro Leo, Julio Botello, Gerardo Cruz, Andrea Becerril, Angel Martínez, Marco Vega, Pablo Martínez, María Eugenia Posada, Ricardo, Bety Maya, Ceci Hernández.

Por ayudarme a establecer los pilares del conocimiento en mi vida,
pero sobre todo por su apoyo y consejos.

CONTENIDO

No.de página

Indice de tablas	1
Indice de figuras	2
Introducción	3
Objetivo general	4
Objetivos particulares	4
I. Reacción adversa medicamentosa (RAM)	5
1.1. Definición	5
1.2. Clasificación de las RAM	5
1.2.1. Reacciones adversas medicamentosas tipo I y II	5
1.2.2. Reacciones adversas medicamentosas según su gravedad	9
1.2.3. Reacciones adversas medicamentosas según su naturaleza y mecanismo	10
1.3. Mecanismos generales de producción de una RAM	10
1.4. Factores responsables de la aparición de una RAM	11
1.5. Programas de RAM	12
II. Asma	16
2.1. Definición	16
2.2. Epidemiología del asma	17
2.3. El aparato respiratorio	19
2.3.1. Anatomía y fisiología	19
2.3.2. Control nervioso	23
2.4. Patogénesis y etiología del asma	25
2.5. Aspectos principales para la evaluación clínica	32
2.6. Factores de riesgo : diversos orígenes misma patología	33
2.7. Clasificación del asma	35
2.8. Manejo del paciente asmático	36
2.9. Aspectos socioeconómicos	37
2.10. Tratamiento farmacológico del asma:	38

Contenido (continúa)

No. de página

III. Reacciones adversas de medicamentos usados en el tratamiento del asma	40
3.1. Clasificación de los medicamentos utilizados en el tratamiento del asma en México	40
3.2. Medicamentos para el alivio rápido	41
3.2.1. Beta₂-agonistas de acción corta y de acción prolongada	41
3.2.1.1. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) de los beta₂-agonistas	43
a. Relación RAM-vía de administración	43
b. Las RAM y los sistemas afectados	44
c. Los medicamentos y las RAM provocadas	45
d. Epidemiología de las RAM	46
3.2.2. Anticolinérgicos	50
3.2.2.1. RAM de los anticolinérgicos	50
a. Relación RAM-vía de administración	50
b. Las RAM y los sistemas afectados	51
c. Los medicamentos y las RAM provocadas	51
d. Epidemiología de las RAM	52
3.3. Medicamentos para control a largo plazo	54
3.3.1. Corticosteroides inhalados y sistémicos	54
3.3.1.1. RAMs de los corticosteroides inhalados y sistémicos	56
a. Relación RAM-vía de administración	56
b. Las RAM y los sistemas afectados	58
c. Los medicamentos y las RAM provocadas	60
d. Epidemiología de las RAM	62
3.3.2. Inhibidores de la degranulación	65
3.3.2.1. RAMs de los inhibidores de la degranulación	67
a. Relación RAM-vía de administración	67
b. Las RAM y los sistemas afectados	67
c. Los medicamentos y las RAM provocadas	67
d. Epidemiología de las RAM	68
3.3.3. Metilxantinas (Teofilina)	71
3.3.3.1. RAMs de las metilxantinas (teofilina)	72
a. Relación RAM-vía de administración	72
b. Las RAM y los sistemas afectados	73
c. Los medicamentos y las RAM provocadas	74
d. Epidemiología de las RAM	74

Contenido (continúa)

No. de página

3.3.4. Beta₂-agonistas de acción prolongada	76
c. Los medicamentos y las RAM provocadas	76
3.3.5. Antagonistas de receptores H₁ (Antihistamínicos: ketotifeno)	78
3.3.5.1. RAMs de los antihistamínicos	79
a. Relación RAM-vía de administración	79
b. Las RAM y los sistemas afectados	79
c. Los medicamentos y las RAM provocadas	80
d. Epidemiología de las RAM	80
3.3.6. Modificadores de leucotrienos	82
3.3.6.1. RAM de los modificadores de leucotrienos	84
A. Antagonistas de receptores de leucotrienos	84
b. Las RAM y los sistemas afectados	84
c. Los medicamentos y las RAM provocadas	84
d. Epidemiología de las RAM	84
B. Inhibidores de 5-lipooxigenasa	85
b. Las RAM y los sistemas afectados	85
c. Los medicamentos y las RAM provocadas	85
d. Epidemiología de las RAM	85
Análisis	87
Conclusiones	90
Glosario	92
Referencias	100

INDICE DE TABLAS

<i>No. de Tabla</i>	<i>No. de página</i>
1 Clasificación del asma	35
2 Farmacología de Beta ₂ -agonistas	41
3 Relación RAM-vía de administración de agonistas beta ₂ -adrenérgicos	44
4 Sistemas afectados por las RAM provocadas por beta ₂ -agonistas	45
5 Propiedades farmacológicas de los beta ² -agonistas	45
6 Información farmacológica de beta ₂ -agonistas de acción corta	48
7 Información farmacológica de combinaciones de beta ₂ -agonistas	49
8 Farmacología de anticolinérgicos	50
9 Los anticolinérgicos y las RAM provocadas	53
10 Información farmacológica de anticolinérgicos	53
11 Farmacología de corticosteroides inhalados y sistémicos	54
12 Efectos sistémicos importantes causados por los corticosteroides	57
13 Relación vía de administración- RAM de los corticosteroides	57
14 Información farmacológica de corticosteroides inhalados	63
15 Información farmacológica de corticosteroides sistémicos	64
16 Farmacología de inhibidores de la degranulación	65
17 Comparación de las RAM del nedocromil y cromoglicato de sodio	68
18 Información farmacológica de inhibidores de la degranulación	70
19 Farmacología de metilxantinas	71
20 Sistemas afectados por las RAM provocadas por la teofilina	73
21 Información farmacológica de la teofilina	75
22 Información farmacológica de los beta ₂ -agonistas de acción prolongada	77
23 Farmacología de los antihistamínicos	78
24 Antihistamínicos de primera y segunda generación	79
25 Sistemas afectados por las RAM provocadas por los antihistamínicos	80
26 Información farmacológica de los antihistamínicos	81
27 Farmacología de modificadores de leucotrienos	82
28 Información farmacológica de antagonistas de receptores de leucotrienos	86
29 Información farmacológica de inhibidores de 5-lipooxigenasa.	86

INDICE DE FIGURAS

<i>No. de figura</i>	<i>No. de página</i>
1. Via aérea superior	20
2. Via aérea inferior	20
3. Ramificación de la vía aérea inferior	22
4. Control nervioso. Actividad simpática y parasimpática	24
5. Evolución del asma	26
6. Fisiopatología de la hiperreactividad bronquial	27
7. Interacciones celulares en el asma	28
8. Respuesta inflamatoria en el paciente asmático	29
9. Eventos histopatológicos del asma	31
10. Esquemmatización del complejo adenilato ciclasa	42
11. Mecanismo de acción de los corticosteroides	55
12. Esquemmatización de la liberación de mediadores y su inhibición	66
13. Esquemmatización del mecanismo de acción de los modificadores de leucotrienos	83

INTRODUCCIÓN

Actualmente el 7.2% de la población, es decir, aproximadamente 100 millones de personas en todo el mundo padecen asma; siendo el impacto social y económico de dicha enfermedad, una carga significativa para el sector salud en la mayoría de los países, por su carácter de enfermedad a largo plazo. El costo real de una enfermedad como lo es el asma, involucra diversos factores, tales como: costo de medicamentos directos de la atención para la salud, medicamentos habituales, costos sociales, reducción de la calidad de vida del enfermo, efecto de su actual discapacidad, efecto de la capacidad del paciente para trabajar, posibilidad de muerte prematura, entre los más importantes.

El asma es considerada como una condición crónico-inflamatoria que afecta vías respiratorias, la cual se puede tener toda la vida. Si bien es cierto que gracias a la actual evolución de diversas estrategias farmacológicas en la mayoría de los pacientes es posible el control de manera efectiva, no es posible curar dicha enfermedad pulmonar.

Estudios epidemiológicos aseguran que un mal diagnóstico del asma se traduce a un tratamiento inadecuado del paciente y a un mal control de su enfermedad. Siendo así la clave para el manejo del paciente, una prescripción adecuada tanto del tratamiento farmacológico como del no farmacológico. La elección en el primer caso se puede guiar principalmente, en base a: la severidad de la condición del paciente, costo-efectividad, disponibilidad de los diversos tratamiento y riesgo-beneficio que ofrece el tratamiento para cada paciente.

El objetivo principal de éste trabajo es el hacer una minuciosa revisión de las reacciones o efectos adversos que el paciente asmático experimenta como consecuencia de la terapia farmacológica, con respecto a los diversos medicamentos utilizados para el tratamiento del asma en México; los cuales pueden ser muy variados y de diversas magnitudes al grado de causar un daño irreversible en el paciente, en base a: la dosis, idiosincrasia, tiempo de exposición, etc., tomando en cuenta además, que en la mayoría de los casos la terapia es durante toda la vida del paciente.

La presente revisión busca ser una herramienta de utilidad para el equipo de salud en la correcta selección del medicamento, para beneficio y protección del paciente. Además de mostrar la importancia que tiene el conocer los efectos o reacciones adversas que un medicamento puede ocasionar en cada individuo.

OBJETIVO GENERAL

Elaborar una revisión de las reacciones adversas de medicamentos utilizados en México para el tratamiento del paciente asmático.

OBJETIVOS PARTICULARES

Elaborar una revisión que pueda ser usada por los diversos profesionales al cuidado de la salud, de las reacciones adversas de medicamentos utilizados en México en el tratamiento del asma.

Identificar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de estos efectos adversos.

Incrementar el conocimiento entre los profesionales al cuidado de la salud de la importancia de conocer e identificar las reacciones adversas medicamentosas.

Crear una herramienta de apoyo, para la correcta selección de medicamentos, con el fin de mejorar la calidad del cuidado del paciente para el adecuado tratamiento y control de la enfermedad.

I. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM)

1.1. Definición

Por la diversa variedad y confusión en la definición de las RAM, ha continuación se muestra revisión diversas fuentes, para una, mejor comprensión.

Una *Reacción adversa medicamentosa* es definida por la OMS como: "Cualquier respuesta a un medicamento, la cual es nociva e indeseable, y ocurre al usar dosis adecuadas en el hombre, para profilaxis, diagnóstico y terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función psicológica". (1,2)

La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos), la define como: "Cualquier evento adverso asociado con el uso de un fármaco en humanos, considerada relacionada o no, con el fármaco, incluyendo los siguientes: un efecto adverso ocurrido durante el uso de un producto farmacéutico en la práctica profesional; un evento adverso ocasionado por sobredosis, ya sea accidental o intencional; un efecto adverso ocasionado por el retiro súbito del fármaco; y cualquier falla significativa o acción farmacológica esperada". (1)

1.2. Clasificación de las RAM

Las reacciones adversas medicamentosas se clasifican de diversas maneras, en la presente revisión se muestran tres formas. La primera y segunda clasificación son las más comúnmente usadas, pero además se menciona la establecida por el Dr. Plutarco Naranjo por ser una de las primeras formas de agrupar a las RAM.

1.2.1. Reacciones adversas medicamentosas tipo I y tipo II.

El doctor británico Rawlins, diferencia dos tipos de reacciones adversas: (2,5)

1. Tipo I, A, o dosis dependiente.

- ✧ Relacionadas con las propiedades fisicoquímicas del medicamento.
- ✧ Generalmente predecibles.
- ✧ De frecuencia relativamente alta (elevada incidencia y morbilidad).
- ✧ Suelen ser leves (baja mortalidad).
- ✧ Habitualmente dependiente de la dosis.
- ✧ Respuesta exagerada.

2. Tipo II, B, o dosis independientes.

- ❖ De mecanismo desconocido, es decir de etiopatogenia desconocida, no esperándose su presencia en el individuo.
- ❖ No se puede predecir.
- ❖ De baja incidencia (y baja morbilidad).
- ❖ En su mayoría graves (alta mortalidad).
- ❖ Generalmente no dependientes de la dosis.
- ❖ Respuesta peculiar.

De ésta forma tenemos que las reacciones de tipo A puede presentarse por: (2,5)

1. Efectos farmacológicos del medicamento. Siendo la propia actividad de la molécula la responsable de la reacción adversa, el efecto es:

a). El mismo por el que se empleo el medicamento. (p.ej., diarrea provocada por un laxante), provocándose por último una sobredosificación relativa.

b). Otro distinto al buscado por el medicamento. Por ejemplo: la somnolencia producida por algunos antihistamínicos no selectivos, que atraviesan en gran proporción la barrera hematoencefálica; o bien la aparición de la taquicardia y cefalea tras la administración de adrenalina en una crisis de asma; la osteoporosis esteroidea o el temblor de las extremidades después de inhalar un aerosol broncodilatador.

2. Relacionadas con la dosis. Generalmente son predecibles y evitables. Pueden afectar el órgano diana u otros órganos. Pudiendo ser las causas:

a). Modificaciones farmacocinéticas. Implica diversos factores que pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios de acción, explicándose así las diversas respuestas en un individuo o entre varios individuos, frente a una misma dosis. Estos factores pueden ser fisiológicos (modificaciones genéticas en los mecanismos de metabolización) o factores patológicos que pueden alterar los procesos farmacocinéticos, provocando incrementos excesivos de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Por ellos se debe tener especial atención a cierto tipo de pacientes:

- ❖ Enfermedad hepática. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de metabolización y excreción de los fármacos por el daño parenquimatoso.
- ❖ Enfermedad renal. Existen fallas en los mecanismos de filtración, secreción o bien, en ambos, además que puede existir alteración en la capacidad de unión a proteínas.
- ❖ Enfermedad cardiaca. La insuficiencia cardiaca congestiva puede modificar la absorción gastrointestinal, a causa del edema de la mucosa o del menor flujo

esplácnico, la circulación hepática o la perfusión renal, y el volumen de distribución.

b). Modificaciones farmacodinámicas. También provocadas por estados fisiológicos o patológicos, los cuales pueden incrementar la respuesta aun fármaco, tanto al nivel de la unidad celular como en órganos y sistemas. En ocasiones pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otras intervienen mecanismos muy variados y no siempre conocidos. Un ejemplo son los ancianos, ellos muestran una mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos.

La alteración de una función determinada puede significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobre dicha función. De ésta forma, en enfermedades donde los factores de coagulación estén reducidos o con determinada patología vascular (úlceras, várices), habrá mayor riesgo de que los fármacos anticoagulantes produzcan hemorragias.

3. Dependientes de un efecto tóxico. Esta acción puede causarla el medicamento o sus metabolitos, y depende de dos factores:

a). Sobredosificación, que a su vez puede ser:

- ❖ Absoluta: por un exceso de dosis, como sucede en la hipoglucemia insulínica.
- ❖ Relativa: dosis correcta que se administra a sujetos hipersensibles (sordera provocada por estreptomycin), o por algún proceso patológico (el efecto de los aminoglucósidos en la insuficiencia renal).

b). Deterioro de alguna función orgánica ; tal como sucede en la filtración glomerular, proceso que se reduce a partir de los 65 años en un 30%.

Es importante mencionar que tanto en la infancia como en la ancianidad, hay que tomar en cuenta diversas normas básicas para una adecuada dosificación, a fin de reducir la incidencia de los efectos adversos.

Tenemos que las reacciones tipo B, pueden ser por :^(2,5)

1. Idiosincrasia del enfermo. Condicionada por completo a las características genéticas del individuo, denominándose actualmente variabilidad biológica. Hay varios motivos para su presentación:

a). Por una alteración del metabolismo del medicamento en el organismo. Aumentando su toxicidad por una falla en la degradación y/o excreción, por condicionamiento genético. Ya sea por :

- ❖ Una interferencia en la actividad enzimática. Un ejemplo lo es el incremento de toxicidad por isoniacida, sulfamidas y procainamida en acetiladores lentos del

medicamento por deficiencia de acetiltransferasa ; en el lupus eritematoso inducido por medicamentos (isoniacida hidralacina) es más frecuente en acetiladores lentos, ésta predisposición se trasmite de forma autosómica recesiva, y afecta a un 60% de la población blanca. Las manifestaciones clínicas desaparecen al suspender la medicación, pero permanecen los anticuerpos por varios años.

- ❖ Las deficiencias enzimáticas de ciertos medicamentos (nitrofurantoína, primaquina, etc.) inducen anemias hemolíticas en personas con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

b). Por una respuesta alterada del organismo (intolerancia), que produce una reacción anormal en intensidad con una dosis mínima del medicamento, y que en ocasiones se relaciona con la presencia de una enfermedad. Por ejemplo : el exantema por ampicilina en mononucleosis infecciosas (presente en el 10% de los sujetos normales tratados y hasta en un 69% de infectados por el virus de Epstein-Barr) y otros cuadros (leucemia linfática crónica, gripe, salmonelosis, etc.). Otro ejemplo es el temblor con dosis bajas de beta-estimulantes

2. Por mecanismos inmunológicos, como son las reacciones por hipersensibilidad que causan la alergia medicamentosa. Se caracterizan porque:

a). No guardan relación con los efectos farmacológicos habituales del fármaco.

b). Existe un periodo entre la primera vez que el enfermo se expone al fármaco y la aparición de la reacción.

c). El efecto no guarda relación con la dosis: dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones graves.

d). La reacción desaparece al suspender la medicación.

e). Presenta una sintomatología característica de una reacción inmunológica: fiebre, erupciones cutáneas de tipo diverso (urticaria, dermatitis, etc), alteraciones sanguíneas.(trombocitopenia, neutropenia, etc.) angioedema, shock anafiláctico, alteraciones respiratorias (rinitis, broncoespasmo, etc.,).

Es importante considerar a los factores relacionados al fármaco y al paciente para que se produzca una reacción adversa relacionada con mecanismos inmunológicos:

- ❖ En relación al fármaco, las macromoléculas como son los péptidos, las proteínas y los dextranos originan con frecuencia reacciones alérgicas, porque tienen capacidad antigénica por sus propias características. Hay muchas moléculas pequeñas (haptenos) que sólo adquieren carácter antigénico al

combinarse con proteínas del organismo. Estas moléculas pueden ser el propio fármaco o alguno de sus metabolitos.

- ✿ En relación al paciente, unos son más sensibles que otros (por variabilidad biológica), existiendo factores genéticos que influyen en que un paciente determinado desarrolle la reacción inmunológica. Hay personas que desarrolla alergia a un sólo fármaco o a fármacos de estructura molecular parecida (alergia cruzada), o a fármacos múltiples de estructura muy diferente.

Son más propensos los pacientes con antecedentes de enfermedad atópica (asma, eccema, fiebre del heno), angioedema hereditario o con historia previa de alergia medicamentosa. Además los factores ambientales pueden contribuir al desarrollo de una reacción inmunológica ; por ejemplo, la exposición solar es necesaria para que aparezcan las manifestaciones cutáneas de una reacción fotoalérgica por tiazidas o clorpromazina.

Se diferencian clásicamente 4 tipos de reacciones adversas relacionadas por mecanismos inmunológicos:

1. Reacción tipo I, anafiláctica o hipersensibilidad inmediata. El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a las células (mastocitos o basófilos).

2. Reacción tipo II, o citotóxica. Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM, IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana de una célula (hematíe, plaqueta o leucocito) ; sumándose el complemento que al activarse provoca la lisis celular.

3. Reacción tipo III o por inmunocomplejos. El anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación ; el complejo se adhiere y se deposita en las paredes vasculares y al activarse el complemento, se induce la lesión del endotelio capilar.

4. Reacción tipo IV o celular. El hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran a los tejidos. Cuando el linfocito entra en contacto con el antígeno, desencadena una reacción inflamatoria tisular.

1.2.2. Reacciones adversas medicamentosas según su gravedad.

En base al impacto provocado por la RAM en el estado del paciente se pueden clasificar en : (7)

- ✿ Leves. Sólo se presentan molestias en el paciente, permitiéndole continuar con sus actividades normales.

- ❖ Moderadas. Las molestias requieren otra medicación para mejorar el estado del paciente.
- ❖ Graves. Las molestias en el paciente hacen necesaria su hospitalización.
- ❖ Mortales. La RAM es capaz de provocar la muerte del paciente.

1.2.3. Reacciones adversas medicamentosas según su naturaleza y mecanismo.

De acuerdo a la naturaleza y mecanismo de producción de la RAM, Plutarco Naranjo ⁽⁶⁾ las divide de la siguiente manera :

- ❖ Grupo I Reacciones de tipo Tóxico.
- ❖ Grupo II Efectos colaterales o secundarios.
- ❖ Grupo III Reacciones por distorsión del metabolismo normal.
- ❖ Grupo IV Reacciones por acostumbamiento.
- ❖ Grupo V Reacciones por sensibilización.
- ❖ Grupo VI Reacciones fotoinducidas.
- ❖ Grupo VII Reacciones teratógenas y embriotóxicas.

1.3. Mecanismos generales de producción de una RAM

Se pueden distinguir varios mecanismos: ⁽²⁾

1. Ocurren como consecuencia inseparable de la acción del fármaco, a dosis estrictamente terapéuticas y aumentará con la dosis (tipo A).
2. Se trata de un efecto farmacológico exagerado que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. Se debe a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas (tipo A).
3. Se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana de intensidad creciente según la dosis suministrada. En algunos casos aparecen con dosis terapéuticas, en otros se deben a dosis excesivas, y su intensidad y gravedad aumentan con la dosis (tipo A).

4. No guardan relación con la dosis; aparecen en casos esporádicos y dependen de características peculiares de los pacientes. Se trata en ocasiones de reacciones de carácter inmunológico (tipo B) que se manifiestan como respuestas de tipo anafiláctico o alérgico. En otros casos, existe un factor farmacogenético que origina un incremento en la respuesta normal (tipo A) o una modificación de la respuesta habitual (tipo B).

5. Surgen como consecuencia de un contacto prolongado, aunque sea con dosis terapéuticas (tipo A o B). Se trata de fenómenos adaptativos celulares, de mecanismos celulares de rebote o de acumulación específica en algún tejido en particular

6. Aparece de forma diferida, días, meses y aun años después del tratamiento (tipo A o B). Ocurre por interacciones con elementos celulares que originan modificaciones de evolución más o menos lenta ; es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis.

7. Es un efecto tóxico, lesivo, que se instaura directamente en la célula por causa del propio fármaco o de alguno de sus metabolitos (tipoA). Ocurre por la interacción de una molécula exógena con otra u otras endógenas, cuya modificación entraña una grave perturbación de la vida de la célula.

1.4. Factores responsables de la aparición de RAM (2,4,5)

En cuanto a los factores responsables de la aparición de los efectos adversos, se pueden dividir en:

1. No propios del fármaco:

a). Intrínsecos al paciente: edad, sexo, características genéticas que modifican la acción farmacocinética o farmacodinámica, tendencia a la alergia, situaciones fisiológicas y patológicas que pueden modificar el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica.

b). Extrínsecos al paciente: el médico, el ambiente

2. Propios del fármaco

a) Debido a sus propiedades: efectos secundarios y colaterales, efectos tóxicos del fármaco o su metabolito, interacciones de los fármacos.

3. Mal uso del fármaco.

1.5. Programas de RAM (Farmacovigilancia)

En papiros del antiguo Egipto se menciona que la farmacoterapia tuvo un gran desarrollo en aquella civilización. En el código de Hammurabi (2050 a.c.), se hace mención de los castigos que se les aplicaban a los médicos que con sus tratamientos pudieron causar daño a los enfermos. Dioscórides y Paracelso hicieron alusión en sus escritos a las reacciones adversas medicamentosas (RAM).⁽⁵⁾

En la actualidad los diversos ensayos clínicos no involucran un gran número de pacientes, y estos pacientes además, no son tratados por un periodo suficientemente largo de tiempo para garantizar la detección de todos los efectos adversos de la medicación en estudio; los efectos adversos pueden ser raros o diferido, pueden ser resultado de las interacciones con otros medicamentos, o bien sólo pueden poner en riesgo a un subgrupo de la pacientes. Es por ellos que surge la importante necesidad de monitorear a un medicamento después y durante su etapa de mercadeo (compra-venta).⁽⁷⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado la creación de sistemas nacionales e internacionales para la identificación de las reacciones adversas, de manera de poder prevenirlas.⁽⁴⁾

Por todo ello surge la vigilancia farmacológica o farmacovigilancia, un término originalmente aplicado solamente a los efectos inesperados de los medicamentos en la etapa de mercadeo, y que en la actualidad implica la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas medicamentosas, sobre todo para reducir la existencia de una relación de causalidad entre los fármacos y dichos efecto.^(4,7) La farmacovigilancia corresponde a la fase IV de estudio de los medicamentos.⁽⁴⁾

Día a día diversos países establecen programas para el constante monitoreo de los medicamentos con el fin de detectar las diferentes reacciones adversas que pueden surgir durante la terapia medicamentosa.

A principio de los años 60 se desarrollaron sistemas que recopilaban reportes espontáneos y aislados de reacciones adversas por diversos doctores. A través de los siguientes 30 años estos sistemas han demostrado su utilidad en la identificación de signos en los diversos efectos adversos serios o raros. Por ello cada vez más autoridades regulatorias han pedido reportes de reacciones adversas de fuentes nacionales e internacionales, usando como vía al Departamento de Seguridad de Medicamentos de las compañías farmacéuticas.⁽⁷⁾

Al mismo tiempo la OMS desarrolló la base de datos-OMS, la cual está compuesta de reportes de las autoridades respectivas de cada país. Hubieron, y aún hay diferencias en los reportes de experiencias de reacciones adversas entre los diferentes países. Bajo el auspicio de la CIOMS (Concilio para la Organización

Internacional de Ciencias Médicas) un grupo de trabajo de reguladores y compañías de expertos han establecido definiciones y procedimientos para el manejo de reportes de éste tipo de reacciones de diversos países, los resultados han sido sumarizados en un formato para el reporte de sospecha de reacciones adversas, el cual se espera sea adoptado por todas las autoridades de salud en todo el mundo. (7)

Francia desde 1984 representa una fuente irremplazable de información en farmacovigilancia ; reacciones adversas raras, serias o a largo plazo podrían haber quedado sin notificación si no existiera el pensamiento crítico de clínicos que fueron sorprendidos por algún evento adverso considerándolo posiblemente relacionado a un medicamento, coleccionar la evidencia y decidir transmitir la información a las agencias regulatorias que pueden hacer uso de estos datos. De esta manera estudios intensivos muestran que al menos 1 por cada 5,000 a 10,000 pacientes experimentan una reacción adversa medicamentosa. Por lo cual indudablemente, la solución a éste problema de salud pública depende en gran medida a la alerta y la buena voluntad de los especialistas de la práctica médica. (7)

Otro trabajo publicado en 1995 por investigadores de los Estados Unidos, señala que las RAMs ocurren en aproximadamente un millón de hospitalizados y pueden llegar a provocar hasta 140,000 muertes anuales. Muchos pacientes experimentan algún tipo de RAM durante su estadía en el hospital, afectando significativamente la morbilidad, la mortalidad y el costo de la obtención de la salud del paciente. (8)

Un estudio practicado en un hospital de Estados Unidos de America , Harvard Medical, mostró que el 3.7 % de pacientes hospitalizados sufrieron un tipo de reacción o efecto adverso , de los cuales el 19% ó aproximadamente el 1%, del total, fueron relacionadas con medicamentos . En contraste , otro estudio realizado en Boston con el Programa de Colaboración para la Supervisión de Medicamentos (del inglés Collaborative Drug Surveillance Program), reportó que el 30% de pacientes hospitalizados experimentaban al menos una RAM durante su estadía. (8)

En España las RAM representan un 0.3% a 3% de los ingresos médicos y pediátricos en un hospital general. Al menos un 5% de los pacientes hospitalizados desarrolla una RAM, e incluso alguno de ellos fallece por ésta causa (0.01%). (5)

Una publicación de 1995 (11) muestra diversos datos internacionales recopilados por los oficiales de seguridad local de la división farmacéutica de Hoechst AG. En ellos diversos países reportan las RAM presentadas con determinados medicamentos, la categoría de dichas RAMs y la causalidad de las mismas. Desafortunadamente el párrafo dedicado a México lo reporten como "none", lo cual puede ser interpretado como ninguno o bien, lo más seguro nada. México carece de una comisión especializada que exija la presencia de programas

para la detección de RAM en los centros de salud, clínicas y hospitales de todo el país, a diferencia de otros países (España, Estados Unidos, Francia, Inglaterra, etc.).

La Junta de Comisión para la Acreditación de Organizaciones al Cuidado de la Salud (JCAHO, del inglés Joint Commission on Accreditation of Health-care Organizations) en Estados Unidos, pide la presencia en hospitales de un programa de reacciones adversas medicamentosas, que identifique y revise la importancia de las RAMs, esto es, que a través de éste el farmacéutico pueda medir la calidad del cuidado al paciente al identificar RAMs prevesibles. La información colectada durante el proceso de monitoreo puede ser usada para educar a los profesionales del cuidado de la salud, y los factores de riesgo asociados con el desarrollo de éstos efectos adversos. (8)

Un programa efectivo de RAMs puede asistir al mejoramiento del cuidado del paciente dando una oportunidad de dirigir la terapia medicamentosa y programas de educación médica (o sanitaria). (1,9)

El desarrollar un programa de ésta índole representa un esfuerzo arduo, pero que realmente vale la pena intentar.

Los objetivos para llevar a cabo un programa de ésta índole son: (1,4)

- ❖ Principalmente, descubrir lo antes posible las reacciones adversas graves e inesperadas de fármacos nuevos- hasta el momento desconocidas- y determinar la frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos, con el objeto de evaluar el significado clínico de las mismas.
- ❖ Mejorar el reporte de reacciones medicamentosas.
- ❖ Incrementar el conocimiento entre todo el personal al cuidado de la salud de la importancia de reportar las reacciones medicamentosas.
- ❖ Desarrollar un eficiente mecanismo de reporte y método para identificar los casos por pre-revisión del reporte de la FDA.
- ❖ Desarrollar un sistema que asegure que las reacciones medicamentosas son documentadas en el control médico.

En general la farmacovigilancia es un factor de suma importancia para determinar la relación riesgo-beneficio de los medicamentos. (4)

Las fuentes de información para realizar la farmacovigilancia son:

Las fuentes de información para la farmacovigilancia son: (4,7)

1. Notificación individual, espontánea o voluntaria, informes individuales e informes individuales organizados, enviados por médicos, enfermeras y otros

profesionales al cuidado de la salud agrupados en un hospital o grupos de hospitales.

2. Vigilancia completa o vigilancia intensiva en los hospitales: un grupo de profesionales al cuidado de la salud de dichos centros de vigilancia reúne datos y determina su frecuencia.

3. Vigilancia farmacológica de la población, que consiste en coleccionar todos los datos sportados por una comunidad en estudio.

4. Registro de las reacciones adversas. Una vez recogidos los datos de la notificación de las reacciones adversas, el Centro de Farmacovigilancia debe efectuar un registro adecuado.

Las herramientas auxiliares para el establecimiento de un programa de farmacovigilancia hospitalario según un estudio realizado en Estados Unidos son: (8,9)

✿ Establecimiento de una RAM-hotline, a la cual puede consultar cualquier profesional al cuidado de la salud, 24 horas al día para reportar si se sospecha de una RAM.

✿ Formas de reporte de RAM

✿ Integración del departamento de Aseguramiento del Control de Calidad al proceso de reporte de RAM.

La implementación de éste tipo de programas, permite identificar al menos una RAM por cada 100 admisiones al hospital. Este objetivo se basa en que diversos datos sugieren significativamente, que las RAMs confirmadas ocurren un poco menos de 1% a 2% de pacientes hospitalizados. (8)

Para la implementación de éste tipo de programas, se requieren diversas estrategias que permitan educar a la población que va a hacer uso de ella, con el fin de incrementar el conocimiento de la importancia de reportar las RAMs. Dichas estrategias pueden ser el proveer de servicios de lectura de como identificar y reportar la sospecha de una RAM. (8,9)

II. ASMA

2.1. Definición

De acuerdo a datos históricos el asma no se puede considerar una enfermedad nueva. La palabra asma deriva del griego que significa "respirar con rudeza o jadear". Hipócrates fue el primero que describió ésta condición (460-377 a.c.). (5,10)

La definición del asma ha sufrido diversos cambios a la par de la evolución en la investigación, ya que gracias a diversos avances ha sido posible comprender mejor ésta enfermedad y la patología subyacente. El asma no es una entidad única, ya que el término asma implica la presencia de diversos mecanismos, siendo el factor común la hiperreactividad de las vías aéreas pulmonares en respuesta a un estímulo específico. (11)

Dada la heterogenicidad de las formas clínicas del asma una simple definición resulta remota.

Un reciente panel internacional formado por expertos, en base a pasadas definiciones y la adición de funciones celulares específicas, describe al asma como: (12,13,14,15)

"Desorden caracterizado por una obstrucción variable de las vías respiratorias; síntomas de sibilancias, tos, disnea y opresión torácica; reversible a broncodilatadores y corticosteroides, incrementada respuesta de las vías respiratorias a una variedad de estímulos, y evidencia de inflamación en la cual eosinófilos, mastocitos, y linfocitos junto con diversas citocinas tienen importantes funciones".

Una manera más simple de definir el asma es:

"Enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en los pulmones, causando sibilancias, tos, falta de aire, sensación de opresión torácica y respiración difícil". (12)

El Consenso Latinoamericano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Asma, la describe como : "...una enfermedad respiratoria recurrente de evolución crónica y de distribución universal ; que se presenta tanto en la población pediátrica como adulta. Puede ser incapacitante y en ocasiones causar la muerte". (16)

2.2. Epidemiología del asma

El asma es un problema sustancial de salud en niños y adultos de todo el mundo con altos rangos y prevalencia de morbilidad y mortalidad en diversos países. La incidencia varía por la región y la edad, pero la carga global del asma puede ser estimada por el porcentaje de prevalencia (incidencia, duración, persistencia y recurrencia de la enfermedad). (14)

Se estima que la prevalencia total es de aproximadamente 7.2% de la población mundial, considerando que el 5% al 6% de los adultos y 10% de los niños tienen asma en diversos países. (13,14) El asma está en el orden global de 130 millones de personas. El grado de mortalidad en casi todos los países occidentales varía entre 1 y 5 por 100,000, y resulta en unas 60,000 muertes anuales, la mayoría de las cuales ocurren en personas jóvenes y son potencialmente prevenibles. (13)

Existe una amplia variación en la prevalencia del asma entre los distintos países, e incluso entre las diferentes áreas de un país. Esta variación se puede explicar por la dificultad de clasificación del asma, especialmente en niños. (13,14)

La incidencia del asma varía de una manera importante. Esta oscila de un 0% en la zona rural de Gambia, hasta un 15 % en Inglaterra (Sussex). Entre los isleños de Tokelau que viven en Nueva Zelanda (NZ) se ha registrado una incidencia alta, así como los que viven en Wellington, NZ con un 18%; y Bahía de Plenty, NZ con un 22% . En Canadá : un 19% en Hamilton y 12% en Saskatoon. 4% en Bochum, Alemania. 22% en Adelaide y 26% en Sydney, ambos pertenecientes a Australia y un 21% de prevalencia en Singapur. En los adultos se estima que la prevalencia oscila de 0.2% en Suecia y hasta 7.9% en los varones que viven en Tucson, Arizona.

Todas estas comparaciones internacionales de prevalencia y características del asma, han sido facilitadas por dos iniciativas principales en epidemiología del asma: La comisión Europea del Estudio de la Salud Respiratoria (ECRHS, por sus siglas en inglés) y el Estudio Internacional de Asma y Alergia en Niños (ISAAC, por sus siglas en inglés). (13)

En Estados Unidos el Centro Nacional de Estadísticas en Salud (NCHS , por sus siglas en Inglés) ha recopilado ampliamente la información estadística más reciente, y a través de la Encuesta Nacional de Entrevistas sobre la Salud (NHIS , por sus siglas en inglés) logra obtener información actualizada y de suma utilidad, arrojando los siguientes datos, en base a una encuesta proveniente de 1994. (13,14) :

- ♦ El total de 14.56 millones de pacientes con asma presentó un incremento del 11.5% con respecto al año 1993. Siendo la tasa de prevalencia del 5%, mayor en el grupo de menos de 18 años y un descenso gradual en las poblaciones de

mayor edad. No existe una explicación adecuada de ello, algunas posibilidades incluyen: mayor sensibilidad para diagnosticar a los niños que la que existía en el pasado; un mayor número de niños que desarrollan asma debido a las condiciones ambientales, los pacientes que superan en asma con la edad y/o los pacientes mayores que son reclasificados hacia otras enfermedades. Otra teoría se basa en la suposición de que cierto tipo de infecciones pulmonares (como la tosferina) confiere cierto grado de protección para que no se desarrolle el asma, la cual no ha sido verificada adecuadamente. Se acepta que en el rango de 5 a 34 años la epidemiología sobre el asma es más precisa.^(13,14)

- ❖ El sexo afecta la prevalencia del asma, siendo mayor en niños que en niñas. En personas menores de 45 años no es posible observar diferencias (por la agrupación estadística), entre los 45 y 74 años de edad, las tendencias basadas en el sexo se revierten. En el grupo de más de 75 años, el asma se hace mucho más frecuente en hombres.^(13,14)
- ❖ La prevalencia del asma también varía con la raza, pudiendo ser a causa de factores socioeconómicos. Las diferencias son mayores entre los niños, y el asma es más frecuente entre los negros.^(13,15) Las diferencias raciales entre 1416 niños blancos y negros de Filadelfia, de 9 a 11 años de edad, muestran que la raza negra es un factor predictivo.⁽¹³⁾
- ❖ Los factores ambientales y socioeconómicos afectan la prevalencia del asma, existiendo una relación entre el asma y los niveles de ingreso.
- ❖ Se han sugerido vínculos con la herencia, sin demostración contundente. Resultando más probable que la atopia, o predisposición a desarrollar asma, se herede genéticamente. Dependiendo el desarrollo de la exposición a alérgenos específicos, infecciosos o al medio ambiente.⁽¹⁴⁾
- ❖ Diversos estudios epidemiológicos repetidos en más o menos la misma población con los mismos o similares métodos, sugieren que la prevalencia del asma y la severidad han incrementado.⁽¹³⁾
- ❖ En Estados Unidos como en el mundo entero la tasa de mortalidad ha hido en aumento, un 59% en hombres, 34% en mujeres y 42% en las personas entre 5 y 34 años de edad, (siendo mayor la tasa de mortalidad en individuos negros que en blancos).^(13,14)
- ❖ Un tercio de los asmáticos están confinados en la cama, en niños casi la mitad de los pacientes pierden 6 o más días en la escuela por año. En los EUA hubo 198.000 hospitalizaciones en 1993, gastando 6.2 billones de dólares durante 1990.^(13,15)

2.3. El aparato respiratorio

La función principal del aparato respiratorio involucra el intercambio gaseoso entre los tejidos corporales y el medio ambiente exterior. El oxígeno suministrado a los tejidos se emplea en varios procesos metabólicos, así como el bióxido de carbono (desecho de estas actividades), son importantes para el mantenimiento del equilibrio ácido-base. Otras funciones de suma importancia son, la fonación, la defensa frente a los agentes nocivos contenidos en el medio ambiente. Además la evaporación del agua proveniente de vías respiratorias ayuda a regular la temperatura del cuerpo.

Entre las diversas funciones metabólicas están, la producción de sustancia tensoactiva, contiene además un sistema fibrinolítico, sintetiza diversas sustancias (prostaglandinas, histamina, calicreina, etc.). En los pulmones además se activa la angiotensina I a angiotensina II. (11,18)

2.3.1. anatomía y fisiología

Los pulmones están contenidos y delimitados por la pared torácica. El diafragma es el límite inferior de la cavidad torácica. Los pulmones están recubiertos por la pleura, la cual se encarga de secretar y absorber un líquido que ayuda a lubricar la superficie pulmonar durante la respiración.

La nariz es la interfase entre las vías respiratorias y el medio ambiente, iniciando ahí la vía aérea, continuando con la faringe (conectada a la parte posterior de la boca), ésta continúa con la laringe y luego hacia el interior de la traquea, la cual se bifurca en un lugar anatómico denominado carina, dando dos bronquios principales. (fig.1)

La rama del bronquio derecho principal se divide en tres bronquios lobares, estos se dirigen a los lóbulos derecho superior, medio e inferior. La rama del bronquio izquierdo principal se divide en dos bronquios lobares que se dirigen hacia los lóbulos superior e inferior izquierdos. (fig.2) (11,18)

Figura 1. Vía aérea superior. Esquematización de las regiones que constituyen la vía aérea inferior. (Tomado de la Ref. 11)

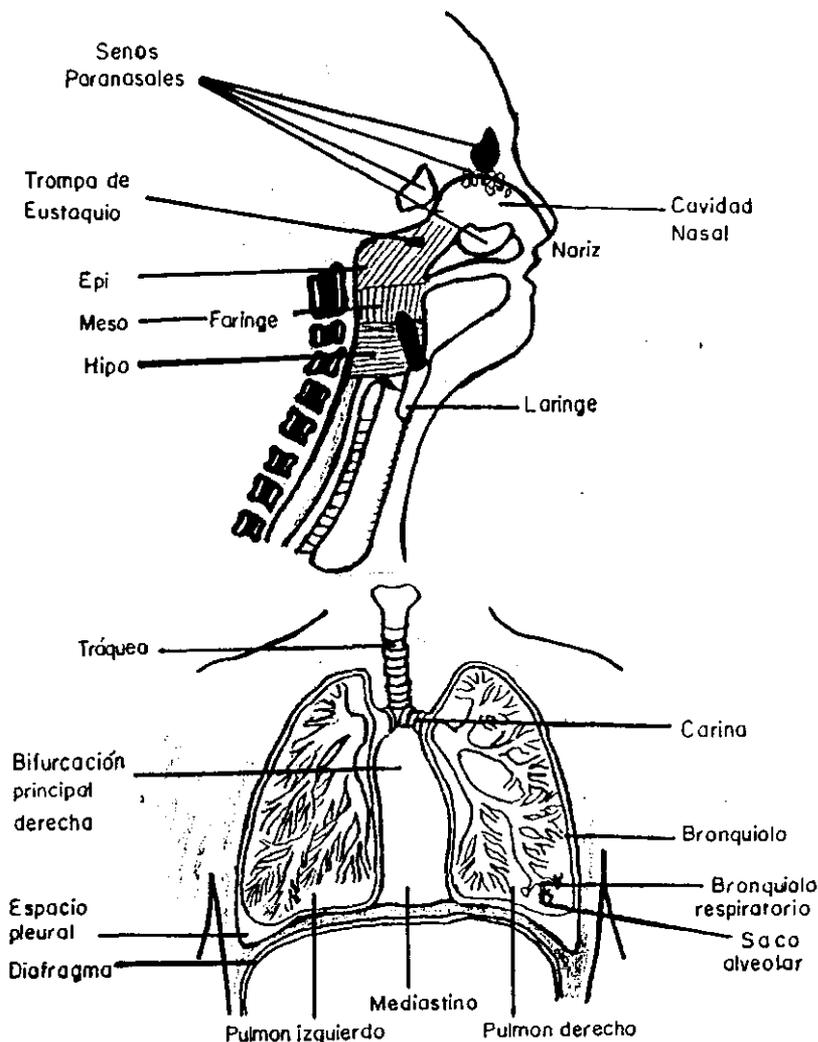


Figura 2. Vía aérea inferior. (modificación de Refs. 11,12,18)

Después de pasar a través de las fosas nasales y de la faringe, donde se calienta y capta vapor de agua, el aire inspirado desciende a lo largo de la tráquea y a través de los bronquiolos, bronquiolos respiratorios y conductos alveolares, hasta los alveolos. (18)

Esta ramificación continúa, por aproximadamente 23 generaciones. Al ir disminuyendo de tamaño los tubos se denominan bronquiolos. En la 16ava. generación se denominan bronquiolos terminales, después de éste punto, bronquiolos respiratorios, que es donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso. Los conductos alveolares nacen de los bronquiolos respiratorios y los sacos alveolares se originan a partir de los conductos alveolares. Hay más de 1 millón de bronquiolos terminales, más de 15 millones de conductos alveolares y aproximadamente 300 millones de sacos alveolares. Los alveolos son la porción terminal del árbol respiratorio, estructuras microscópicas de paredes muy delgadas la cual permite el intercambio gaseoso. (fig3) (11,18)

Todas estas vías sirven para calentar y humedecer el aire antes que llegue al interior de los alveólos, para evitar un daño en ellos. las células que recubren el interior de la tráquea y los bronquios principales, algunas son secretoras de moco, y otras poseen cilios, de esta forma el moco producido atrapa a las pequeñas partículas de polvo que posteriormente es desalojado de los pulmones por los movimientos de éstos cilios, llevado lo suficientemente alto para ser expulsado al toser (aclaramiento mucociliar). Los macrófagos o células depuradoras fagocitan las pequeñas partículas extrañas que penetran profundamente en los alveólos, removiendolas del área.

Los alveólos componen un sistema de intercambio gaseoso altamente eficiente, formado por dos superficies endoteliales que rodean un espacio intersticial, siendo su complemento los capilares pulmonares. Los alveólos deber ser lo suficientemente duraderos como para soportar la tensión mecánica durante toda la vida. Se secreta una sustancia denominada surfactante, con el objeto de reducir la tensión superficial y permitir que los alveólos se abran con mayor facilidad.

El diafragma y los músculos intercostales son los músculos que participan, principalmente en el mecanismo de la respiración. (11,18)

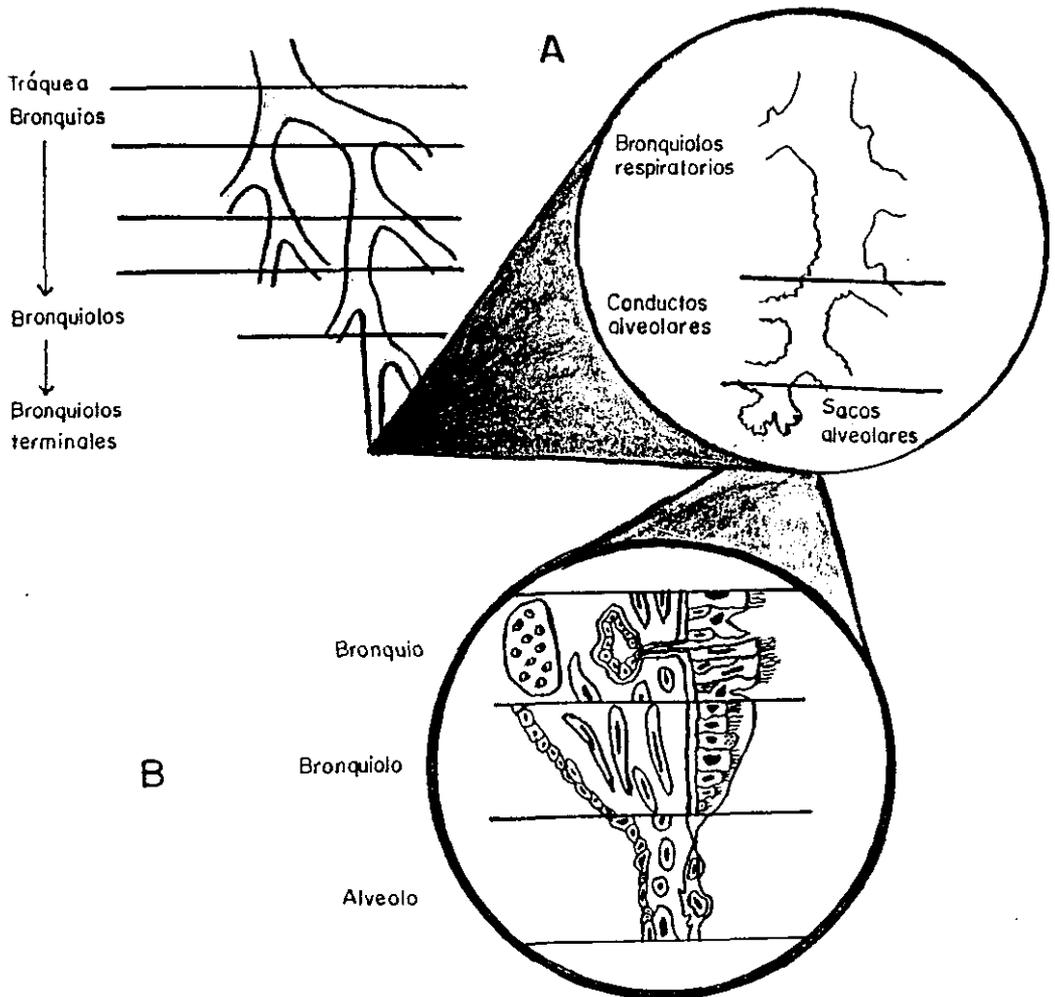


Figura 3. Ramificación de la vía aérea inferior. A) Divisiones, B) Composición de la vía aérea inferior en sus distintas regiones. (Tomado de ref. 11)

2.3.2. Control nervioso

Diversas evidencias han demostrado que las vías aéreas del ser humano reciben influencia del sistema nervioso. (11,13,16) Su inervación adrenérgica es mínima pero tienen una gran densidad de receptores adrenérgicos beta. (16)

La respiración está controlada y coordinada involuntariamente por el centro respiratorio que se localiza en el cerebro. El centro respiratorio contiene nervios que controlan tanto la inspiración como la espiración. Además controla la frecuencia y profundidad de la respiración.

En el interior existen diversos sensores que indican al centro respiratorio cambios en niveles de bióxido de carbono y de iones de hidrógeno, gracias a áreas quimioestriadas dentro del centro respiratorio que son sensibles a dichos cambios. Existen quimiorreceptores en las paredes de las arterias carótida y aorta (cuerpo carotídeo y aórtico) , que proporcionan información al centro respiratorio sobre el nivel de oxígeno. (11,13,18)

En el hombre, el control autónomico de las glándulas, músculos y vasos, y del árbol respiratorio se realiza a través de tres vías : el sistema colinérgico, el adrenérgico y el no-adrenérgico no-colinérgico. (fig.4) (11)

La inervación corre a cargo tanto del sistema simpático como del parasimpático : (11,13,18)

1. Sistema parasimpático : las fibras nerviosas pre-ganglionares procedientes del nervio vago, que liberan al neurotransmisor acetilcolina, se encuentran dentro de las paredes de los vasos y bronquios. Las ramificaciones postganglionares inervan diversas glándulas, el músculo liso de las vías respiratorias y los vasos sanguíneos pulmonares. La estimulación del nervio vago produce vasoconstricción, principalmente en las vías respiratorias grandes, vasodilatación arterial y aumento de la secreción glándular. Las fibras sensoriales del nervio vago llevan información desde los quimiorreceptores hacia el centro respiratorio.

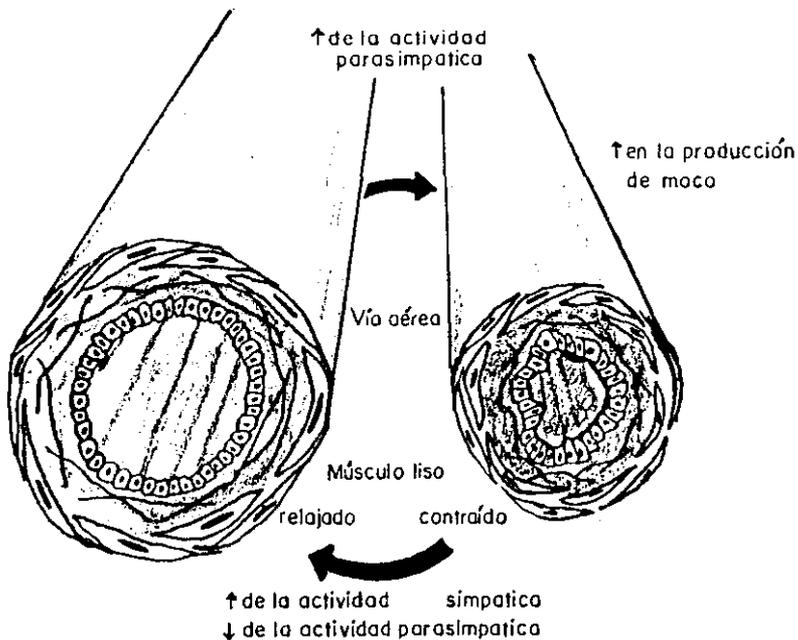


Figura 4. Actividad simpática y parasimpática. (Modificado de referencia 12,18)

2. Sistema simpático: los nervios de éste sistema inervan los vasos sanguíneos y las glándulas en los pulmones. No hay nervios simpáticos en el músculo liso bronquial, por ello hay poco control simpático directo sobre el diámetro de la vía respiratoria. Los efectos producidos son la broncodilatación, ocurriendo relajación de la musculatura lisa bronquial a través de la estimulación de los receptores beta₂, y la constricción de la musculatura lisa arterial al estimarse los receptores alfa. (12,18)

Diversos efectos son provocados por los niveles circulantes de catecolaminas, como sería la adrenalina que liberan las glándulas adrenales hacia el interior de la corriente sanguínea. (18)

3. Las vías aéreas se ven influidas por un sistema neurotransmisor distinto a la acetilcolina y a la noradrenalina, denominado NANC: sistema nervioso no-adrenérgico no-colinérgico. La sustancia P (SP) es un mediador de la función excitatoria o contráctil, además de las neurocininas A y B, el péptido relacionado con la calcitonina, y una porción del péptido intestinal vasoactivo (VIP), siendo éste último parte importante de la función inhibitoria o relajadora. (11,13,16,18)

Diversos estudios han mostrado que en pacientes asmáticos existe un aumento en la cantidad de fibras nerviosas excitatorias, así como baja cantidad, casi absoluta de VIP. (16)

Además se han encontrado adrenorreceptores beta en el músculo liso, el epitelio y las glándulas así como, en cantidades muy grandes, en los alveolos pulmonares. La densidad de estos receptores aumentan conforme uno asciende desde la traquea hasta los bronquiolos. La mayoría de estos son receptores beta₂. La estimulación de estos receptores ya sea por adrenalina del propio cuerpo o por medio de medicamentos (agonistas del receptor beta) produce una relajación del músculo liso, la inhibición de la liberación de mediadores químicos de los mastocitos y una mayor depuración mucociliar. Estas acciones explican el uso de los agonistas-beta₂ para el alivio de los síntomas del asma. (11,18)

2.4. Patogénesis y etiología del asma

Desde tiempo atrás se ha conocido que la relación del asma con la atopia en familias, llega a tener entre el 40% y 60% de heredabilidad. La atopia es el factor de riesgo "simple" más fuerte para el desarrollo del asma, incrementando el riesgo en comparación con los no atópicos. Estudios genéticos han identificado un número de posibles genes ligados al asma. (14)

Aunque los genes ligados al asma son importantes, los factores ambientales parecen promover selectivamente el fenotipo del asma. Incrementando aparentemente la atopia, y posiblemente el fenotipo, desde etapas tempranas de la vida, incluso antes de nacer. (19)

La exposición a alérgenos durante los primeros 2-3 años de vida parecen ser importantes, ya que se proveen los estímulos necesarios para la sensibilización local de vías respiratorias bajas. Hay evidencias acerca de que infecciones en vías respiratorias en los primeros años de vida (y otras infecciones virales) pueden proteger contra el asma explicando la relación inversa entre el estatus socioeconómico, el asma y la alergia.

Las presentaciones clínicas variables y complejas del asma son la consecuencia de la relación entre la inflamación de vías aéreas mediadas por linfocitos T, destrucción y remodelación de tejido. (13)

En la figura siguiente se esquematiza la evolución del asma. (fig.5)

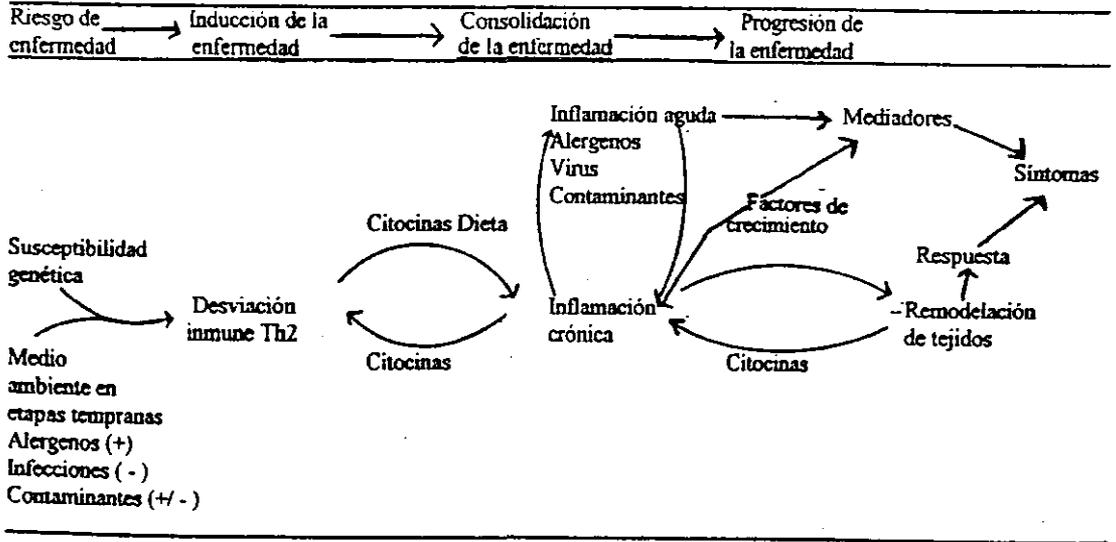


Figura 5. Evolución del asma. (Tomado de Ref. 14)

La patogénesis del asma puede dividirse en dos etapas :

1a. Las vías aéreas de un individuo adquieren características inflamatorias, provocando la hiperreactividad, y

2a. Estímulos diversos (frio, ejercicio, pelo de gato, etc.) sobre las vías sensibilizadas, producen la manifestación clínica del asma, la crisis asmática. (15,16,19)

Los siguientes esquemas muestran las interacciones celulares del proceso asmático, así como las respuestas inflamatorias que se desencadenan. (fig.6, 7 y 8)

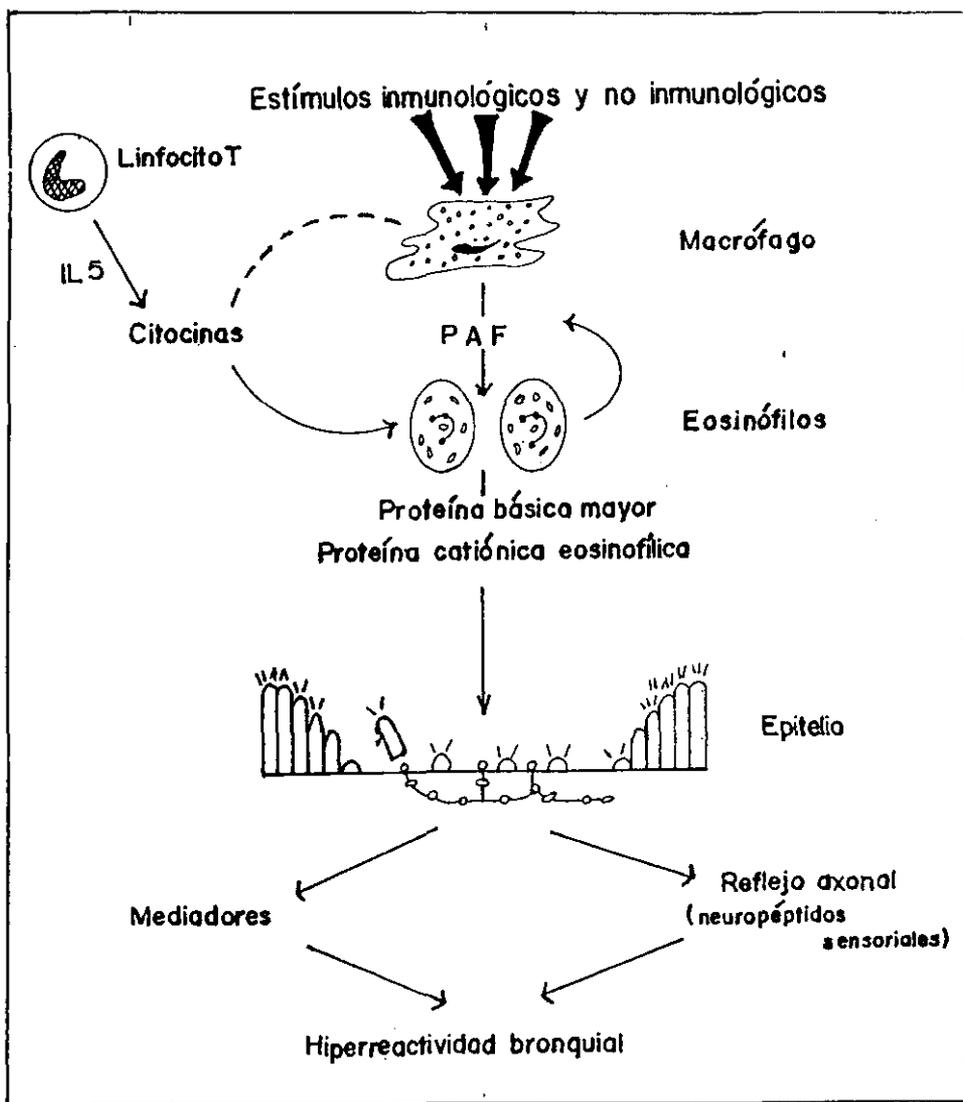
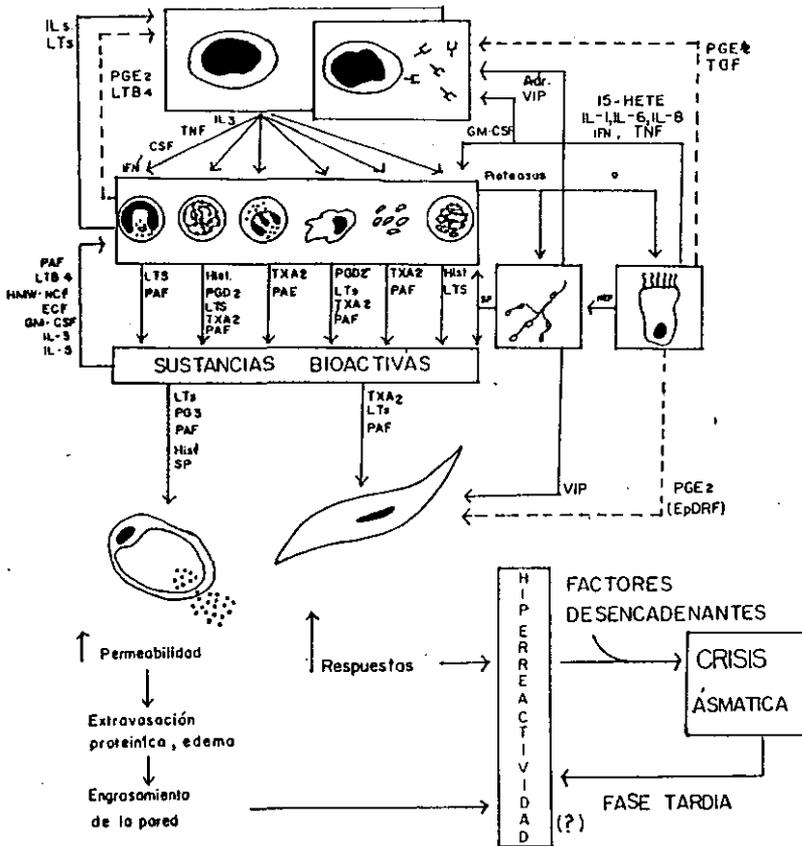


Figura 6. Fisiopatología de la hiperreactividad bronquial. (Tomado de Ref.42)



IL=interleucina, LT=leucotrienos, PAF=factor activador de plaquetas, HMW-NCF= factor quimiotáctico para neutrófilos, ECF= factor quimiotáctico para eosinófilos, CSF=factor estimulador de colonias, TNF= factor de necrosis tumoral, Hist=histamina, PGD= prostaglandinas, TXA=tromboxano, GM-CSF=factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos, EpDRF=factor relajador de epitelio, TGF= factor de crecimiento transformante, VIP=péptido intestinal vasoactivo, SP= sustancia P

Figura 7. Interacciones celulares en el asma. Las flechas discontinuas indican el efecto de los mediadores químicos señalados, mientras que las flechas continuas señalan un efecto estimulante o excitatorio. El linfocito T (plano superior, izquierda) ejerce una función reguladora sobre el linfocito B y la producción de anticuerpos (plano superior, derecha), cuya importancia en el asma alérgica es evidente, al igual que sobre las células implicadas en el proceso inflamatorio de las vías aéreas en el asma (plano medio, izquierda) en especial eosinófilo, célula cebada, neutrófilo, mscrófago, plaquetas y basófilo (de izquierda a derecha). Estas células, junto con los sistemas nerviosos (plano medio, centro) y las células del epitelio de las vías aéreas (plano medio derecha) liberan numerosas sustancias bioactivas que provocan vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos (plano inferior, izquierda) así como mayor reactividad del úsculo liso traqueobronquial (plano inferior, centro). Estas respuestas vascular y muscular causan finalmente la hiperreactividad de las vías aéreas, cuya presencia favorece la ocurrencia de las crisis asmáticas (plano inferior, derecha). (Tomado de la Ref. 16)

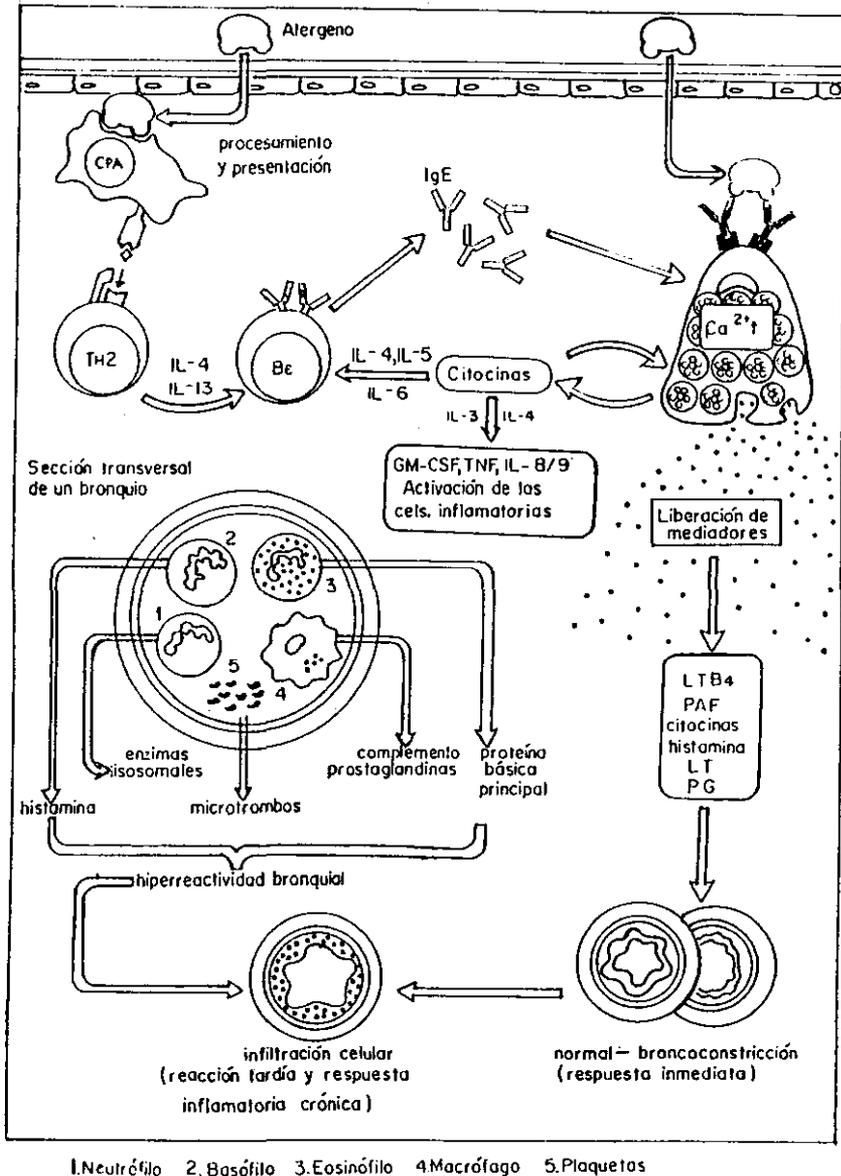


Figura 8. Respuesta inflamatoria en el paciente asmático. (Modificado de referencia 19,52)

En base al Consenso Latinoamericano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Asma, ⁽¹⁵⁾ se han sugerido diversas teorías para explicar las causas de la hiperreactividad, considerándose dos como las más importantes :

✿ Teoría muscular.

Estudios actuales demuestran que, el músculo liso bronquial de sujetos asmáticos, reacciona de manera similar al de sujetos sanos ante diversos estímulos, descartando parcialmente , y poniendo en duda, que alguna anomalía intrínseca del músculo, es la responsable.

Indicando de ésta manera que es la influencia de señales intercelulares a través de diversas sustancias bioactivas o mediadores lo que hace que el músculo liso se comporte hiperreactor. Siendo los mediadores : tromboxano (Tx) A₂ y los leucotrienos (LT) B₄, C₄ y E₄, previamente descritos como responsables en el aumento de sensibilidad del músculo liso a otros estímulos.

✿ Teoría vascular.

Se basa en el hecho de que aumentos pequeños en el grosor de las paredes bronquiales causan importantes aumentos en la resistencia de las vías aéreas así, un aumento en la permeabilidad vascular con extravasación de proteínas y líquido es capaz de originar engrosamiento de la pared de las vías aéreas. Lo cual se apoya con hallazgos que indican que en pacientes asmáticos las vías aéreas están engrosadas, aunándose a la obstrucción causada por la constricción del músculo liso, ocasionando obstrucción exagerada ante estímulos.

Ésta teoría concuerda con el recalentamiento de vías aéreas posterior al ejercicio (asma por ejercicio), provocando un aumento exagerado de la permeabilidad vascular y engrosamiento de la pared de las vías aéreas.

Entre los mediadores responsables tenemos : en especial el PAF (factor activador de plaquetas), la histamina, algunas prostaglandinas (PG) como la PGI₂, PGD₂ y PGE₂, los leucotrienos y la sustancia P (SP). ⁽¹⁶⁾

E cuanto a la histopatología del asma, se conoce que ocurren diversos cambios inflamatorios, tales como, edema de la mucosa, inflamación de toda la superficie mucosal, desprendimiento de células epiteliales e hipersecreción.

Encontrándose como principales características :

- ✿ Hipertrofia de músculo liso y marcado infiltrado inflamatorio, con eosinófilos y mononucleares principalmente.
- ✿ Eosinofilia local, a menudo con intensa acumulación de productos de gránulos cristaloides, (proteína básica).
- ✿ Desprendimiento de epitelio, y acumulación de colágena bajo la verdadera membrana basal engrosándola.

El engrosamiento de la membrana basal con desprendimiento de epitelio, es una característica patognomónica del asma, conocida desde años atrás, ya que el paciente asmático expectora los conglomerados de células epiteliales, denominados : cuerpos de Creola.

Esta lesión se relaciona con diversas enzimas proteolíticas liberadas por las células inflamatorias, en especial la proteína básica mayor, la proteína catiónica eosinofílica, la peroxidasa eosinofílica, y sus repercusiones diversas. Siendo la responsable de la hiperreactividad de las vías aéreas. (Fig.9) (16,20)

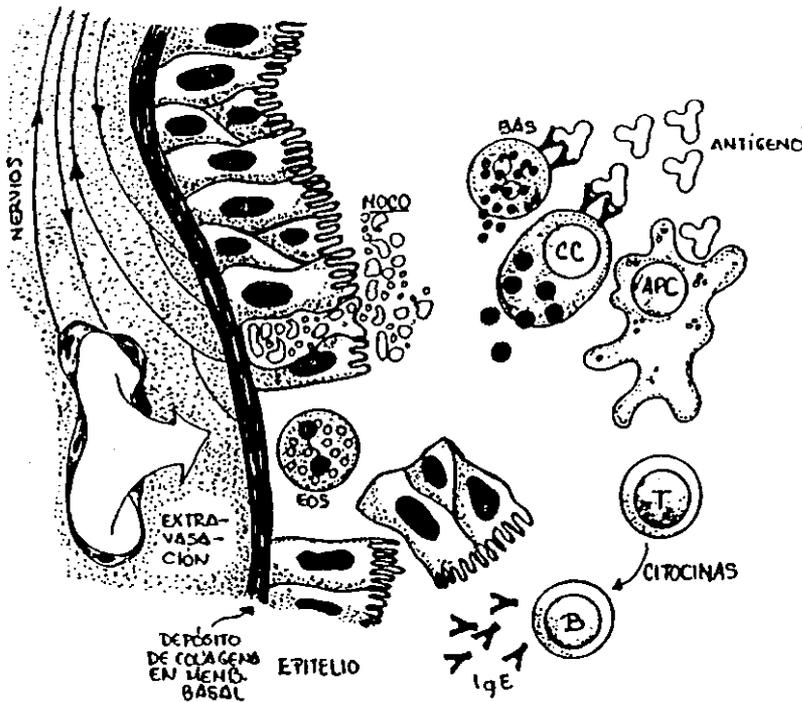


Figura 9. Eventos histopatológicos del asma. Con la liberación de mediadores solubles de células cebadas y eosinófilos, posterior a la inhalación del alérgeno, ocurren los cambios epiteliales tales como la descamación y el engrosamiento de la membrana basal por deposición de colágeno, además de la hiperreactividad bronquial que incluye extravasación capilar, hipersecreción de moco y estimulación nerviosa. BAS= basófilo, ESO= Eosinófilo, CC= Célula cebada, APC= Célula presentadora de antígeno, T= Linfocito T, B= linfocito B. (Modificado de Refs. 15,18,y Poston RN et al.)

2.5. Aspectos principales para la evaluación clínica

Diversos estudios epidemiológicos efectuados en niños y adultos (ancianos en especial), resaltan el inapropiado diagnóstico y por ello inadecuado tratamiento del asma. Explicándose debido a la tolerancia de diversos pacientes a los síntomas respiratorios leves e intermitentes, o al desconocimiento del médico sobre éste padecimiento. (13,21)

El abordaje para el diagnóstico del asma es muy similar al de otras enfermedades, siendo importante mencionar que el asma se presenta a cualquier edad y su sintomatología puede variar en intensidad de un paciente a otro, o en él mismo en el transcurso del tiempo. (13,15,16)

Las partes principales para la evaluación clínica, son (10,13,15,16)

♦ La historia clínica del paciente. La cual debe incluir :

I. Síntomas :

- a). Tos, disnea y sibilancias, polipnea, respiración corta, taquipnea y en adultos : opresión torácica y fatiga.
- b). Enfermedades asociadas : rinitis, sinusitis, alergia a alimentos, etc.

II. Patrón de los síntomas :

- a). Perenne, estacional o perenne con exacerbaciones estacionales.
- b). Inicio, duración y frecuencia.
- c). Variación en el transcurso del día.

III. Factores precipitantes o agravantes :

- a). En niños : infecciones respiratorias virales, ejercicio, factores emocionales , exposición a irritantes (humo de tabaco), etc.
- b). En adultos : infecciones, ejercicio, factores endócrinos y emocionales, hongos atmosféricos, cambios climáticos, etc.

IV. Características del hogar, escuela, guardería, trabajo, etc.

V. Evolución y respuesta a tratamiento previo.

VI. Historia familiar, antecedentes.

♦ La exploración física general, con especial atención al aparato respiratorio.

I. Niños : busca de estigmas (ojeras, surco nasal, saludo alérgico), rascado (prurito nasal), respiración oral, presencia de rinitis o sinusitis, signos de dificultad respiratoria, sibilancias con tos posterior.

II. Adultos : además de lo anterior búsqueda de disminución de los movimientos respiratorios, aumento de tonalidad a la percusión y estertores roncales.

✧ Estudios de laboratorio :

Pueden ser diversos, biometría hemática completa, radiología de torax, citología de esputo y nasal, radiología de senos paranasales, gases arteriales, pruebas cutáneas de alergia, IgE sérica total e inespecífica.

✧ Pruebas de función pulmonar . Son esenciales para diagnosticar el asma y clasificar su grado de severidad, y en base a ellos se recomienda la terapéutica adecuada. Siendo los de mayor valor diagnóstico :

I.-FEV1 : Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

II. FEM o PEF: Flujo espiratorio máximo.

✧ Diagnóstico diferencial :

I. Niños : cuerpo extraño, bronquiolitis, tuberculosis, anillos vasculares, fibrosis quística, edema pulmonar, etc..

II. Adultos : bronquitis crónica, enfisema pulmonar, disfunción laríngea, etc.

2.6. Factores de riesgo: diversos orígenes misma patología

No se conoce con certeza qué es lo que causa el desarrollo del asma, pero si se reconoce la compleja interacción de los diversos factores de riesgo involucrados con el asma : (13,15,16)

✧ Factores predisponentes . Los cuales hacen susceptible a un individuo hacia la enfermedad e incluye una tendencia genética hacia la atopía. Nada puede hacerse para tratar estos factores : atopía, raza, sexo, etc.

✧ Factores causales . Estos sensibilizan a las vías aéreas y pueden provocar el inicio del asma en un individuo susceptible. Los factores causales pueden manejarse con un régimen de tratamiento : antígenos de interiores (ácaros domésticos, alérgenos de animales, alérgenos de cucarachas, hongos, etc.), alérgenos de exteriores (pólenes, hongos, etc), medicamentos (incluyendo la aspirina), sensibilizantes ocupacionales, etc.

- ❖ Factores contribuyentes . Éstos aumentan la probabilidad de desarrollar asma cuando la persona encuentra un factor causal o bien puede aumentar la susceptibilidad de la persona al asma : infecciones respiratorias, bajo peso al nacimiento, dieta, contaminación del aire, tabaquismo, etc.
- ❖ Factores desencadenantes . Propician un ataque asmático en un individuo cuyas vías aéreas están sensibilizadas. Varían de persona a persona y en el transcurso del tiempo. Causan directamente broncoconstricción o inflamación : alérgenos, contaminantes, infecciones respiratorias, ejercicio e hiperventilación, cambios climáticos, bióxido de azufre, etc.

2.7. Clasificación del asma

La clasificación del asma puede ser de acuerdo a sus causas, su seriedad o severidad y el patrón de limitación al flujo de aire. La más frecuente es la citada en el 2º reporte del Panel de Expertos, de 1997 (NAEPP II), que se presentó inicialmente en la reunión de 1997. (22)

Esta clasificación considera al asma en términos de la severidad y la frecuencia de los síntomas y las mediciones objetivas de la función pulmonar. (13,16,21,22)

TIPO DE ASMA	SÍNTOMAS O CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ANTES DEL TRATAMIENTO	FEV1 Y PEF
Leve intermitente	Síntomas breves o intermitentes, <1-2 veces por semana y síntomas nocturnos <1-2 veces al mes. Exacerbaciones breves pocas horas o días, asintomático con función pulmonar normal entre estas, pueden tratarse solo con broncodilatador inhalado de acción corta.	< del 80 % de la cifra esperada, variabilidad del PEF < del 20 %
Leve persistente	Exacerbaciones > 2 veces por semana, que pueden llegar a afectar el estilo de vida, síntomas de asma nocturna >2 veces por mes, los medicamentos de control son apropiados.	> 80 % esperado, variabilidad del PEF del 20-30 % .
Moderado persistente	Exacerbaciones > de 2 veces por semana que afecta significativamente la calidad de vida del paciente, síntomas de asma nocturna > a 1 vez por semana, uso diario de agonistas beta de acción corta.	> del 60 % y < del 80 % del valor predictivo, variabilidad del PEF > del 30 %.
Severa persistente	Síntomas continuos, exacerbaciones frecuentes, síntomas de asma nocturna frecuentes, actividad física limitada, hospitalización durante el año previo, exacerbación previa que ha puesto en peligro la vida.	> del 60% de la cifra esperada, variabilidad del PEF > del 30%; por debajo de lo normal a pesar del tratamiento óptimo.

Tabla 1. Clasificación del asma

2.8. Manejo del paciente asmático

El evaluar lo "bueno" que puede ser un tratamiento, no es fácil de determinar, según una publicación de 1992 del Departamento Estadounidense de Servicios Humanos y de Salud (del inglés International Consensus Report on the Diagnosis and Treatment of Asthma).

Los objetivos del tratamiento del asma son : (13,15,16)

- ❖ Los síntomas crónicos incluyendo los nocturnos deben estar ausentes o mínimos.
- ❖ Los cuadros de sibilancias deben estar ausentes o ser mínimos.
- ❖ El paciente no debe tener la necesidad de acudir al servicio de urgencias.
- ❖ La necesidad de utilizar beta₂-agonistas debe ser mínima, limitando si es posible su uso a cuando haya síntomas, en vez de administrarlo como tratamiento regular.
- ❖ No debe existir limitación para las actividades cotidianas, incluyendo el ejercicio.
- ❖ La variación circadiana en el flujo espiratorio máximo debe ser menor del 20%.
- ❖ El flujo máximo debe ser casi igual al normal.
- ❖ Lograr que la función pulmonar sea normal o la mejor posible.
- ❖ Los efectos adversos de los medicamentos para el asma sean mínimos o nulos.

La prevención primaria de la enfermedad, tiene como objetivo la prevención del inicio de la enfermedad, siendo más importante el prevenir el desarrollo de una enfermedad que tratar una ya establecida, aspecto aún no esclarecido en el caso del asma. No se ha demostrado que la prevención primaria, distinta de la que se requiere para el asma ocupacional, reduzca la incidencia del asma.

En la prevención secundaria se involucran la prevención de las exacerbaciones en una persona que ya presenta la enfermedad, tanto en el tratamiento farmacológico como el no farmacológico. ...

Para un programa de tratamiento adecuado, la terapia debe ser no sólo farmacológica, ya que las exacerbaciones del asma con frecuencia están relacionadas con factores ambientales es importante identificar los factores desencadenantes y reducir la exposición del paciente a ellos. (ver 2.6. Factores de riesgo). (15,16)

En cuanto al tratamiento farmacológico, al considerar el asma un desorden pulmonar crónico-inflamatorio que aunque puede controlarse de manera efectiva en la mayoría de los pacientes, no es posible curarlo. La clave es el uso apropiado de medicamentos efectivos contra el asma, la elección se guía por la condición del paciente, los beneficios y riesgos que ofrece el tratamiento para cada paciente en particular, el costo-efectividad y la disponibilidad de los diversos tratamientos. (11,14,15)

2.9. Aspectos socioeconómicos involucrados con el asma

Actualmente más de 100 millones de personas padecen asma, por ser una enfermedad a largo plazo, el impacto social y económico en los sistemas de salud de cada país es impresionante. Su costo real, implica diversos factores siendo también importante considerar los costos sociales. (13)

A) Impacto social del asma

Incluye la preocupación sobre el impacto de los aspectos físico, fisiológico, psicológico y socioeconómico en la capacidad del individuo para funcionar en sociedad. Siendo importante considerar en éste aspecto el efecto social sobre el enfermo, la familia, su patrón y sus necesidades de servicios de salud.

Un niño enfermo implica la desviación de los recursos materiales, la persona que lo cuida debe dedicarle tiempo extra pese a otras responsabilidades familiares en el hogar o laborales. Puede también ser un trastorno significativo en el dormir de toda la familia. La medida más útil sobre la carga social del asma en los niños, puede ser la pérdida en días de la asistencia escolar.

El asma también puede afectar el desarrollo psicológico del niño, incluyendo la autoestima. El conocimiento inadecuado del asma y su manejo en la infancia, puede originar que se imponga al enfermo una restricción innecesaria de actividades físicas y deportivas.

B) Impacto económico del asma

La carga financiera de cualquier enfermedad sólo puede calcularse en base a comparación entre diferentes enfermedades. El impacto del asma se refleja en :

- ✿ los costos de servicios de salud utilizados en la atención médica directa para la prevención y tratamiento del asma

- ✿ los costos directos expresados en términos del valor de la morbilidad relacionada con el asma, la mortalidad prematura y la pérdida de productividad.
- ✿ los costos asociados con el valor del impacto social del asma.

Un estudio realizado por Weiss,KB reporta los costos del asma en Estados Unidos, en base a diversas fuentes de información y una estimación de los efectos inflacionarios y salarios entre el año 1985 y 1990. Los costos totales de Atención para la salud en 1985 fueron de 4469 millones de dólares y en 1990 6,206 millones de dólares estos incluyen, los gastos médicos directos (atención hospitalaria, servicios del médico, medicamentos), y gastos médicos indirectos (mortalidad, pérdida laboral, días de ausencia escolar). Considerándose una enfermedad costosa.^(12,13)

2.10. Tratamiento farmacológico del asma

De acuerdo a las guías del NAEPP II de 1997, ⁽²²⁾ el tratamiento se ha dividido en dos grupos.

-Medicamentos para el control a largo plazo: son aquellos que se administran regularmente y a largo plazo, y son útiles para lograr y mantener el asma persistente bajo control.

-Medicamentos de alivio rápido: incluye a los broncodilatadores de acción corta que actúan rápidamente para aliviar la broncoconstricción y los síntomas que la acompañan. ^(15,22)

Otra forma de división es en base a su mecanismo de acción, siendo estos los agentes broncodilatadores y antiinflamatorios, adaptando ésta terminología a las guías del NAEPP.

Los broncodilatadores incluyen a diversas clases de medicamentos :

- ✿ agonistas beta inhalados, de acción corta
- ✿ agonistas beta inhalados de acción prolongada
- ✿ agonistas beta orales
- ✿ metilxantinas o teofilina oral
- ✿ teofilina parenteral
- ✿ anticolinérgicos

En base a las nuevas guías, los agonistas beta de acción corta y los agentes parenterales utilizados en las exacerbaciones se consideran medicamentos para el alivio rápido, mientras que los otros tres están considerados como medicamentos

de control a largo plazo. Está aun en debate si los broncodilatadores para el control a largo plazo, son o no, antiinflamatorios.

Los agentes antiinflamatorios incluyen:

- ❖ corticosteroides inhalados
- ❖ corticosteroides orales y
- ❖ medicamentos no esteroideos, como el cromoglicato y nedocromil.

Las guías NAEPP los consideran agentes antiinflamatorios para el control a largo plazo. En estas dos clasificaciones se han omitido a los modificadores de leucotrienos, debido a la falta de información de sus efectos antiinflamatorios. Las guías del NAEPP los clasifican como medicamentos para el control a largo plazo.

Es importante señalar, que el frecuente monitoreo del efecto del tratamiento y su adaptación a la variabilidad del asma, son una parte fundamental en cualquier plan terapéutico. Se recomienda aumentar el número y frecuencia de medicamentos, conforme aumenta la severidad del asma. Pero la meta es lograr los objetivos del tratamiento con la menor cantidad posible de medicamentos.
(20,22)

Para indicar la medicación necesaria se deben tomar en cuenta diversos factores como, sintomatología del paciente antes del tratamiento, esto relacionándose estrechamente con la clasificación del asma (ver tabla 1), y pruebas de funcionamiento pulmonar ; principalmente.

III. REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA.

3.1. Clasificación de los medicamentos utilizados en el tratamiento del asma en México

3.2. Medicamentos para el alivio rápido

3.2.1. Beta₂-agonistas de acción corta

3.2.2. Anticolinérgicos

3.3. Medicamentos para el control a largo plazo

3.3.1. Corticosteroides inhalados y sistémicos

3.3.2. Inhibidores de la degranulación

3.3.3. Metilxantinas o teofilina

3.3.4. beta₂-agonistas de acción prolongada

3.3.5. Antihistamínicos : Ketotifeno

3.3.6. Modificadores de leucotrienos :

A. Antagonistas de receptores de leucotrienos

B. Inhibidores de 5-lipooxigenasa

3.2. Medicamentos para el alivivo rápido

3.2.1. Beta₂-agonistas (de acción corta y de acción prolongada)

Mecanismo de acción	Efectos farmacológicos	Aplicaciones terapéuticas o indicaciones
<p>Se une directamente al receptor beta en la superficie celular. El receptor se enlaza a la unidad catalítica de la adenilato ciclasa, (fig.10) conduciendo a su activación y a la conversión de adenosin trifosfato (ATP) a 3',5'-adenosin monofosfato cíclico (AMPC), el cual incrementa su concentración intracelular, y se une a proteincinasas específicas.</p> <p>Este mecanismo tiene como consecuencia :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Activación de la proteinacina A y la fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de miosina, activándose y perdiendo su afinidad por el complejo Ca²⁺-calmodulina. 2. Disminución del Ca²⁺ libre intracelular por tres posibles mecanismos: secuestro en organelos, inhibición de la entrada, e incremento de la salida. 	<p>-Broncodilatación, con capacidad inherente de relajar músculo liso; originando la relajación de todas las vías aéreas, desde la tráquea hasta bronquiolos terminales.</p> <p>-Incremento de secreción de iones y agua y aumento del movimiento ciliar, que mejora la eliminación de secreciones, favoreciendo el aclaramiento mucociliar.</p> <p>-Disminución de la secreción de moco.</p> <p>-Inhibición en la liberación de mediadores de la inflamación de basófilos humanos y de mastocitos <i>in vitro</i>.</p> <p>- Inhiben la liberación de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas preganglionares de las vías aéreas.</p>	<p>Acción corta. Como son la terbutalina y el salbutamol, son ampliamente usados para prevenir la broncoconstricción precipitada del asma inducida por ejercicio. Y para el "rescate" de la crisis asmática inmediata (exacerbaciones agudas o broncoespasmo).</p> <p>Acción prolongada. Como lo es el salmeterol y formoterol (de reciente introducción), útiles para protección contra la broncoconstricción producida por ejercicio, inhalación de aire seco y frío, metilcolina, histamina o alergenos. Son útiles además, en la prevención de síntomas a largo plazo de asma nocturna, sugiriéndose por algunos médicos el uso concomitante de terapia antiinflamatoria (como lo son los corticosteroides inhalados o el cromoglicato).</p>

Tabla 2. Farmacología de beta₂ agonistas (2,23,24,25,26,27,28)

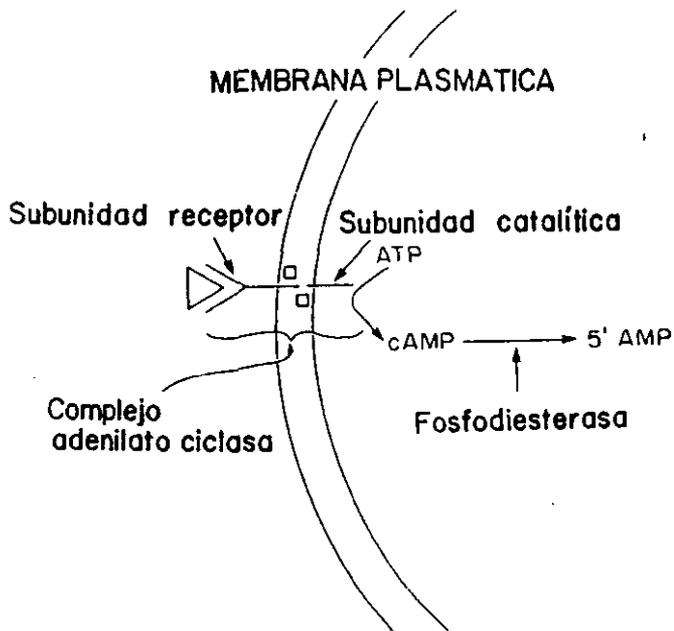


Figura 10. Esquemización del complejo adenilato ciclasa. El complejo consta de una subunidad receptor, una subunidad catalítica y una o dos proteínas conectoras. La señal generada por la unión de un ligando a la subunidad receptor activa a la unidad catalítica a través de la unión de proteínas. (Tomado de la referencia 28)

3.2.1.1. Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) de los beta₂-agonistas

Actualmente los agonistas beta₂-adrenérgicos constituyen la terapia más usada para el tratamiento del asma por su alta afinidad a receptores beta₂ y por tener baja afinidad beta₁ y alfa₁, confiriéndoles mayor eficacia y menores riesgos en su uso. ⁽²³⁾

a. Relación RAM-vía de administración.

La mayoría de las reacciones adversas de los agonistas beta₂-adrenérgico ocurren como resultado de su estimulación beta-adrenorreceptora, y están ampliamente relacionadas con la vía de administración. ^(2,23) Además la selectividad beta₂ puede perderse a altas dosis o si los medicamentos son administrados por vía oral o por vía sistémica (intravenosa, subcutánea, etc.). ⁽²³⁾

❖ Los agonistas **beta₂-adrenérgicos inhalados**, no poseen actividad antiinflamatoria, pero son los fármacos más efectivos disponibles para el tratamiento del broncoespasmo agudo y para la prevención de asma inducida por ejercicio, con menores efectos adversos. ^(29,30) Los inhaladores de dosis medidas constituyen el método más usual para la administración por ésta vía, pero en casos de obstrucción severa de vías respiratorias, y en niños usar un inhalador nebulizador de polvos, puede resultar beneficioso. Los espaciadores también brindan una ventaja para pacientes pediátricos, incapacitados, o bien que tienen alguna dificultad para coordinar la descarga del inhalador con la inhalación. ⁽²⁹⁾

Diversos estudios apoyan que la selectividad de los efectos beta₂ sobre los beta₁, y por tanto, el índice terapéutico, aumenta considerablemente al utilizar la vía inhalatoria, ya que se consiguen concentraciones elevadas en las vías respiratorias como las que se obtienen por otras **vías (oral e intravenosa)**, pero con concentraciones plasmáticas mucho más bajas. Por ello la broncodilatación obtenida por vía inhalatoria llega a ser tan rápida e intensa como por la **i.v. (intravenosa)**.

Pese a la seguridad que brindan, la administración de beta₂-agonistas en grandes cantidades, aún por vía inhalatoria pueden ser asociados con disminución en concentraciones plasmáticas de potasio, calcio y magnesio ; ^(23,26) un incremento en la glicogenólisis ; e hiperglicemia. Presentándose en ocasiones, tolerancia a los efectos metabólicos rápidamente. ⁽²³⁾

❖ Los **beta₂-agonistas orales** son menos efectivos y su acción es más lenta, aún con el mismo fármaco dado por vía inhalatoria. ^(29,30) La vía oral también provoca temblor más frecuentemente que los medicamentos inhalados, pero las formulaciones orales de jarabes pueden ser usadas para niños más pequeños con síntomas leves que no pueden usar el inhalador. ⁽²⁹⁾ Entre las reacciones

adversas que se pueden presentar están: temblor fino, presentado con frecuencia por ésta vía de administración (por el efecto β_2); taquicardia y palpitaciones (por acción directa β_1 y por vasodilatación), intranquilidad y nerviosismo. (2,23,24,25,26)

- ❖ **La administración por vía subcutánea** no es más selectiva que la vía inhalatoria y causa más efectos adversos, principalmente a nivel cardiovascular tales como, taquicardia, palpitaciones, angina de pecho. Además de vómito, náuseas,, dolor de cabeza. (29,30)

En la siguiente tabla se muestra la relación entre los efectos adversos y la vía de administración.

Vía de administración	Reacción adversa
Oral	Temblor fino de las extremidades (efecto β_2), taquicardia y palpitaciones (acción directa β_1 y por vasodilatación), intranquilidad y nerviosismo.
Subcutánea	Temblor, náuseas, vómitos, dolor de cabeza. Los efectos cardiovasculares son más frecuentes (taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, etc.)
Intravenosa	Los síntomas cardíacos como las arritmias se observan más a menudo, (si existen alteraciones cardíacas previas o en combinación con la administración de teofilina).
Inhalatoria	Las reacciones son menores y prácticamente indetectables

Tabla 3. Relación RAM-vía de administración de agonistas β_2 -adrenérgicos. (2,23,26,29,30)

b. Las RAM y los sistemas afectados.

- ❖ Fibras de **músculo esquelético**, como las fibras del músculo liso bronquial poseen receptores β_2 . Siendo el temblor del músculo esquelético el efecto más común; (26) encontrándose individuos con diferentes grados de susceptibilidad, siendo que en algunos el temblor es muy severo o bien, es posible el desarrollo de tolerancia. (2,23,26)
- ❖ Efectos a nivel SNC (**Sistema Nervioso Central**) como insomnio, son muy raros. (23)
- ❖ **Los efectos cardiovasculares** están muy relacionados con la vía de administración, presentándose taquicardia y palpitaciones, angina de pecho, vasodilatación periférica, disminución en la resistencia vascular periférica. (2,23)

Sistema afectado	Reacción adversa
Cariovascular	Taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, vasodilatación periférica, disminución de la resistencia vascular periférica.
Nervioso	Tembor fino de extremidades, intranquilidad, nerviosismo, insomnio.
Gastrointestinal	Naúseas, vómitos.
Otros	Disminución en las concentraciones plasmáticas de potasio calcio y magnesio ; incremento en la glicogenólisis e hipeerglicemia.

Tabla 4. Sistemas afectados por las RAM. (2,23,26,29,30)

c. Los medicamentos y las RAM provocadas.

La introducción de potentes beta₂-agonistas selectivos, hace más de 30 años atrás, revolucionó el tratamiento del asma. (27)

Hasta ese momento agentes **simpaticomiméticos no selectivos** como son la **efedrina y epinefrina**, los cuales estimulan ambos receptores adrenérgicos (alfa y beta) y tienen un tiempo de duración en su efecto muy corto ; eran usados para disminuir la broncoconstricción. (27)

	Acc. alfa	Acc. beta ₁	Acc. beta ₂	Duración (h)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	vía de administración
Adrenalina	+++	++	++	1-2			A, M, i.m., s.c.
Efedrina	++	+	++	2-3			p.o
Seudofedrina	++	+/-	+/-				p.o
Isoprenalina	-	+++	+++	2-3			A, i.v.
Hexoprenalina	-	+	+++	2-3			A , N, i.v., p.o.
Fenoterol	-	+	+++	4-6	2	6- 7.5	A, N, i.m, i.v, s.c.
Salbutamol	-	+	+++	4-6	3-4	5.6	A, N, i.v., p.o.
Terbutalina	-	+	+++	4-6	2-4	3.5	A, N, p.o., s.c.
Formoterol	-	+	+++	12			A, p.o.
Salmeterol	-	+	+++	12			A, p.o.

Tabla 5. Propiedades farmacológicas de los beta₂-agonistas (2) A :aerosol, N :nebulizador, i.m :intramuscular, i.v. :intravenosa, p.o. :oral, s.c. :subcutánea, Acc. :acción.

El surgimiento de beta₂-agonistas inhalados con 4 a 6 horas de duración en su efecto (**terbutalina, albuterol**), colocó a éste grupo de fármacos como la terapia más prescrita en el tratamiento del asma, y aun su uso es ampliamente recomendado por diversos médicos. Más recientemente agentes con duración

sustancialmente larga en su efecto (de 12 horas o más), como **salmeterol** y **formoterol**, han sido desarrollados para el tratamiento del paciente asmático. (27)

El **albuterol** (también llamado **salbutamol**), el **fenoterol**, la **terbutalina**, el **bitolterol**, el **pirbuterol** y la **hexoprenalina** presentan una mayor selectividad beta₂, con ello a mejorado la seguridad de su acción, la duración del efecto y la posibilidad de utilizar la vía oral.. (2,29) Ellos producen broncodilatación con menos estimulación cardíaca que otros simpaticomiméticos como la epinefrina, el isoproterenol o metaproterenol. (29,32)

❖ El **albuterol** está disponible para su uso por inhalación, nebulización y oral, y la **terbutalina** hasta 1991, era el único beta₂-agonista selectivo disponible en los Estados Unidos para su administración subcutánea, inhalatoria y oral. Ambos son muy similares pero se han reportado efectos adversos más frecuentemente con la administración oral de la **terbutalina** como, temblores intensos en etapas tempranas de la terapia. (29)

En contraste, un estudio comparativo realizado en Zapopan, Jalisco (México), con 14 pacientes entre los 14 y 55 años con asma moderada en fase aguda, muestra como el grupo tratado con **salbutamol** presentó mayor número de reacciones adversas (taquicardia y temblor fino de extremidades), en comparación al grupo tratado con **terbutalina**. Los autores enfatizan el hecho de que aunque el **salbutamol** es el broncodilatador inhalado aún más usado en México, el estudio hace reflexionar acerca de la eficacia de éste fármaco en la presentación manejada por ellos (inhalador de dosis medida). Además reportan que la mejoría en la función pulmonar y la reducción de los síntomas son mayores en el grupo de pacientes tratados con **terbutalina** en el inhalador de polvo seco (Turbuhaler[®]). Señalan que se continuará el estudio realizado porque la población estudiada fue muy pequeña (34)

Otro tratado realizado en la India (Jaipur, Rajasthan) señala que el uso simultáneo de **salbutamol** y teofilina no muestra mayores efectos adversos, que los ya presentados por ambos fármacos a bajas dosis y administrándose de forma aislada. (35)

En resumen, los agonistas de los receptores adrenérgicos beta₂, tales como el **salbutamol** y la **terbutalina**, son sumamente eficaces en el tratamiento del asma, especialmente cuando se administran por inhalación. Además de su efecto broncodilatador directo, son potenciales inhibidores de la secreción de mediadores de los mastocitos y ambas actividades probablemente contribuyen a su efecto en suprimir la respuesta asmática inicial a la provocación alérgica.

d. Epidemiología de las RAM.

Estudios farmacoepidemiológicos realizados en 1968, respecto al uso inadecuado del **isoproterenol** y el incremento en la mortalidad de pacientes asmáticos causó gran controversia, años después (en los setentas), un segundo incremento dramático de muertes alertó a la comunidad. (2,26) Sin embargo, se

piensa que el sobre uso de los beta₂ agonistas para tratar síntomas frecuentes es un señalador de un asma severa mal controlada, siendo ésta una de las causas de muerte, (26) además puede ser que el desarrollo de una excesiva confianza en el valor absoluto de los agonistas beta₂ por parte del enfermo lo lleve a recurrir poco y tarde a la orientación médica apropiada. (2)

Un estudio realizado por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, muestra un reporte de 126 casos de broncoespasmo paradójico, con el uso de broncodilatadores agonistas adrenérgicos beta₂-selectivos inhalados. (31) Otro trabajo muestra un incremento en la hiperrreactividad bronquial asociado al uso regular o sólo cuando es necesario, del uso de beta₂ agonistas, particularmente con fenoterol, el cual no estaba disponible en USA en 1994. (32)

Este reporte podría relacionarse con otro estudio epidemiológico reciente donde se sugiere que el uso frecuente o prolongado de esta clase de fármacos podría estar asociado con exacerbaciones de la enfermedad. Los mecanismos de los efectos adversos son poco claros, aunque estudios *in vitro* han sugerido que los agonistas beta-adrenérgicos pueden bloquear acciones glucocorticoides. (29,33)

Ya que el asma es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la de eosinófilos en las vías respiratorias, los efectos de los beta-agonistas y corticosteroides que alteran la sobrevivencia y generación de mediadores por el eosinófilo pueden ser de suma importancia. La generación eosinofílica del anión superóxido, un potente mediador que puede dañar el epitelio respiratorio, se incrementó marcadamente después de 2 a 24 horas de exposición *in vitro* a agonistas beta-adrenérgicos. Estos efectos proinflamatorios contrastan con la inhibición de la generación superóxido, que se observa con la exposición a beta-agonistas. El tratamiento corticosteroide para reducir la inflamación se combina, por lo general, con terapia beta-agonista en las guías para el asma. Aunque los beta-agonistas no incrementaron la sobrevivencia eosinofílica, las acciones glucocorticoides que inducen la apoptosis se vió afectada. De ésta manera se hace incapie que, *in vitro* los beta agonistas pueden incrementar la generación de mediadores inflamatorios y bloquear la acción antiinflamatoria de los corticosteroides. (27,33)

Además se menciona que el uso exagerado de beta₂-agonistas inhalados han sido asociados con un incremento en la mortalidad, pero no está aún claro si el abuso empeora la enfermedad, o viceversa. (32)

A pesar de las explicaciones dadas a estos grandes problemas presentados, los efectos provocados por los beta₂-agonistas permanecen aún bajo revisión.

En la siguiente tabla se incluye información farmacológica de los beta₂-agonistas

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
BEROTEC	Fenoterol	Aerosol Solución Oral de 60 ml con 2.5mg c/5ml	1 a 2 nebulizaciones, 3 a 4 veces por día. Sol. oral: 1-3 años: ½ cucharadita 2-3 veces al día. >4 años 1-2 cucharaditas	BOEINGER INGELHEIM
BRICANYL BRICANYL EX BRICANYL TURBOHALE R	Terbutalina	30 tabletas de 5 mg. Solución de 200 ml con 0.3 mg/ml Solución EX de 200ml con 0.03g c/100ml Polvo con 200 dosis con 0.5 mg c/dosis	Tab.: 1/2 3 veces al día Sol.: 1/2-1 cucharadita 2 a 3 veces al día. Sol. EX: (niños) 5-10 ml, 2-3 veces /día. >1 5 años: 10-15 ml, 2-3 veces/día. Inhalación: 1, 2-3 veces/día.	ASTRA
SPIROPENT	Clenbuterol	20 Tabletas con 0.02 mg. Solución con 120 ml con 0.2mg c/100 ml.	4-12 años: 1/2 tab. o cucharadita 2-3 veces/día. >15 años: 1 tab. o cucharadita 2-3 veces/día.	PROMEKO
SALBULIN AUTOHALER	Salbutamol	Suspensión en aerosol 100 mcg	Adultos 2 inhalaciones 3-4/día. Niños 1 inhalación 3-4/día	RIKER
TAKIZEN	Terbutalina	tabletas	Adultos 2.5mg, 3-4/día. Niños 1 inhalación/3-4 veces/día	K
INSPIRYL TURBUHALE R	Salbutamol	polvo 50 o 100 mcg	Adultos y niños >3 años 50-100 mcg	ASTRA
VENTOLIN	Salbutamol	Aerosol 0.1176g c/100g. Jarabe con 200 ml de 40mg c/100ml. 30 Tabs de 2 o 4 mg. 5 Ampolletas de Sol. Inyectable de 1 ml con 0.5mg c/1ml. Nebulizaciones 5 mg c/10 ml.	Aerosol.: 1-2 inhalaciones 3-4 veces/día. Jarabe: 1 cucharadita 3-4 veces al día. Tab.: 1, 3-4 veces/día. IM o subcutánea: 500 mcg c/4hrs. IV: 3-20mcg/min. Bolo de 250mcg lento, c/4hrs. Nebul.: de 2-3 min. c/6hrs.	GLAXO
VOLMAX	Salbutamol	14 Tabletas de liberación prolongada con 4mg.	Una tableta dos veces al día.	GLAXO

Tabla 6. Información farmacológica de beta₂-agonistas de acción corta

(12,37,38)

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
VENTIDE	Salbutamol Beclometasona	Aerosol Salbutamol 100mcg y Beclometasona 50mcg.	Adultos: 2 inhalac. 3-4 veces/día. Niños: 1-2 inhalaciones : 2-3-4 veces/día.	GLAXO
AEROCROM	Salbutamol Cromoglicato disódico.	Aerosol Salbutamol 100mcg y Cromoligato 1mg.	Mayores de 6 años: 2 inhalaciones : 4 veces/día.	FISONS
COMNBIVENT	Ipratropio Salbutamol	Suspensión en aerosol Ipratropio 20 mcg, salbutamol 120mcg	Niños > 12 años : 2 inhalaciones cada 6 hsr.	BOEINGER INGELHEIMEN
AEROFLUX	Salbutamol ambroxol	Solución	Niños >6 años y adultos 5ml cada 8 hrs.	GLAXO
BERODUAL	Fenoterol Ipratropio	Aerosol Fenoterol 50mcg y Ipratropio 20mcg.	1-2 inhalaciones : 3 veces/día. Crisis: 2 inhala. (después 2 más si es necesario.	PROMECCO

Tabla 7. Información farmacológica de combinaciones de beta₂-agonistas. (12,37,38)

3.2.2. Anticolinérgicos

MECANISMO DE ACCIÓN	EFFECTOS FARMACOLÓGICOS	APLICACIONES TERAPEÚTICAS O INDICACIONES
Antagonista, inhibe competitivamente receptores colinérgicos muscarínicos en la musculatura lisa bronquial. Bloquea competitivamente la acción de la acetilcolina liberada en las terminaciones que llegan al músculo liso bronquial. Reduce las concentraciones de GMPc.	Provoca broncoespasmo, al bloquear el efecto broncoconstrictor de la acetilcolina. Puede prevenir la degranulación de células cebadas. Reduce la hiperreactividad colinérgica en pacientes asmáticos, con enfisema y bronquitis crónica.	Coadyuvante con beta-adrenérgicos (de acción corta) en el asma aguda. por su escaso efecto broncodilatador. También puede combinarse con la teofilina. Puede ser un broncodilatador alternativo en pacientes que no toleran los agonistas beta ₂ inhalados

Tabla 8. Farmacología de anticolinérgicos^(2,23,24,25,26,28,39)

3.2.2.1. RAM de los anticolinérgicos

Los agentes anticolinérgicos, como lo es la **atropina**, son las formas más antiguas de terapia broncodilatadora para el asma. Actualmente se prefieren otro tipo de fármacos porque provocan menos efectos adversos, y actúan rápidamente para resolver los síntomas asmáticos. ⁽⁴⁰⁾

El **bromuro de ipratropio (BI)**, es el miembro más ampliamente estudiado y usado del grupo de los anticolinérgicos. ⁽²⁸⁾ Es un derivado cuaternario isopropílico de la atropina, ^(2,25,28), que prácticamente no posee efectos centrales y muestra un cierto grado de brobcoselectividad. ⁽²⁵⁾

a. Relación RAM-vía de administración.

❖ Para la **atropina** la vía de administración está íntimamente ligada a las reacciones adversas, siendo más comunes con el uso de la vía oral, e inusuales en pacientes que usan la vía inhalatoria a dosis recomendadas. ^(25,28) Los efectos adversos sistémicos provocados son demasiados, por ello su uso es limitado en el tratamiento del paciente asmático. ⁽⁴⁰⁾

Mediante la dministración por vía inhalatoria de la atropina, es posible aumentar la concentración localmente minimizando los efectos propios del bloqueo muscarínico en otros órganos. ⁽²⁾

- ✧ El uso terapéutico del **BI** es exclusivo de la vía inhalatoria, además sus efectos son similares a los de la atropina con menos efectos adversos sistémicos, (30,32) debido a su baja solubilidad en lípidos y pobre absorción para cruzar membranas biológicas. (25,26,28) Las RAMs presentadas son mínimas e infrecuentes, (21,28) sólo el 10% del total administrado alcanza los bronquios, y el 80% restante se deglute y elimina. (2,28)

b. Las RAM y los sistemas afectados

- ✧ Los efectos adversos de la **atropina** son provocados por el bloqueo de receptores muscarínicos a través del cuerpo. Se observan: braquicardia, sequedad de la boca y midriasis (0.5mg); al aumentar la dosis, reducción de la secreción glandular, dilatación de la pupila, visión borrosa, dificultad en la micción, y a dosis mayores (2.0 a 5.0 mg), taquicardia, incremento en la presión intraocular, glaucoma, retención urinaria, disfagia, disminución de la motilidad intestinal, y coma. (2,23,25,28)
- ✧ Por tener un cierto grado de broncoselectividad, y por su pobre absorción sistémica, las reacciones adversas del BI son mínimas. (28), y los efectos propios de la atropina son infrecuentes. (25) Las RAMs más comunes que provoca son, sequedad de la mucosa nasal y oral, mal sabor de boca, (2,15,23,26,28)

Se ha demostrado que a diferencia de la atropina, el BI no modifica el volumen y las propiedades viscoelásticas de las secreciones bronquiales, no deprime el transporte de moco o aclaramiento mucociliar, y no disminuye la sensibilidad olfatoria. No han sido reportados efectos anticolinérgicos a nivel del sistema nervioso central, urinario, gastrointestinal, oftalmológico, cardíaco, aún a dosis de 1mg. (2,23,25,28) Estudios por largos periodos de tiempo (más de 5 años) muestran que no hay desarrollo de tolerancia. (28)

c. Los medicamentos y las RAM provocadas.

La **atropina** provoca demasiados efectos adversos sistémicos propias de su actividad anticolinérgica. (2,23,25,28)

Pese a que la atropina fue ampliamente usada como terapia broncodilatadora, los efectos adversos sistémicos tan pronunciados han limitado su uso en la actualidad, llegando al punto de limitarse en la práctica médica; de ésta forma el bromuro de ipratropio es el anticolinérgico recomendado actualmente.

- ✧ Las reacciones adversas del **BI** son mínimas. (28) Las RAMs más comunes que provoca son, un mal sabor en la boca de la mayoría de los pacientes, y en ocasiones sequedad de la mucosa nasal y oral. (2,15,23,26,28)

La combinación del BI con agonistas beta₂-adrenérgicos, brindar mejores resultados en el tratamiento del asma. Su combinación con el salbutamol (albuterol) incrementa los valores del FEV₁. De hecho estudios subsecuentes han demostrado que la combinación con una variedad de beta₂-agonistas (albuterol incluso, metaproterenol, terbutalina y fenoterol) tienen un efecto aditivo en la acción antiastmática. Afirmando con ello que la combinación de agentes simpaticomiméticos y el BI produce mayor broncodilatación que la que podría ser esperada por la combinación de ambos medicamentos, esto hace pensar que puede ocurrir ocasionalmente una interacción sinérgica. La demostración de los efectos aditivos sugiere que ambos fármacos producen broncodilatación a través de mecanismos independientes (28)

De igual forma la simultánea conjunta del BI con la teofilina, provoca un efecto aditivo. Cuando los dos fármacos son combinados, la broncodilatación provoca un mejor estado en el paciente en comparación a cuando son administradas de forma aislada, durante las primeras horas; pero al pasar el tiempo los efectos no fueron mejores que al administrar sólo la teofilina. Esta combinación permitió un efecto terapéutico con un mínimo de reacciones adversas. (28)

Otros estudios en los que se combinen los anticolinérgicos con cromoglicato de sodio o corticosteroides son muy pocos en número. La combinación triple de BI, teofilina y fenoterol provoca una broncodilatación superior a la que se produce con el BI o la teofilina por sí solos. (28)

Anticolinérgico	RAM
Atropina	braquicardia, sequedad de la boca y midriasis, reducción de la secreción glandular, dilatación de la pupila, visión borrosa, dificultad en la micción, taquicardia, incremento en la presión intraocular, glaucoma, retención urinaria, disfagia, disminución de la motilidad intestinal, y coma
Bromuro de ipratropio (BI)	mal sabor en la boca, sequedad de la mucosa nasal y oral

Tabla 9. Los anticolinérgicos y las RAM provocadas. (2,15,23,25,26,28)

d. Epidemiología de las RAM.

El uso del BI en el tratamiento del asma permanece incierto. si bien se ha estudiado ampliamente, no se le considera un fármaco de elección, además que ofrece muy pocas ventajas sobre los b₂-agonistas selectivos. (25,28)

Una publicación de 1995 señala que el BI no había sido aún aprobado por la FDA en los Estados Unidos para el tratamiento del asma, usándose solamente en pacientes adultos, no atópicos con obstrucción crónica de las vías respiratorias. (11)

No posee actividad antiinflamatoria, además de que no disminuye la hiperrreactividad bronquial significativamente, ^(30,32) por ello se usa como coadyuvante con agonistas beta-adrenérgicos o teofilina. ^(28,30) se reportan casos donde los pacientes responden mejor al ipratropio que a los beta₂-adrenérgicos, o viceversa, ⁽²⁾ o bien el IB no incrementa el efecto de los beta-adrenérgicos o la teofilina. ⁽²⁸⁾

La tabla inferior nos muestra información de los fármacos anticolinérgicos.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
ATROVEN T	Bromuro de Ipratropio	Suspensión en aerosol dosificador, con 15ml = 300 dosis aisladas. Cada nebulización contiene 20mcg.	2 inhalaciones 3-4 veces al día. Crisis: 2-3 inhalaciones y a las dos horas de nuevo.	BOEHRINGER INGELHEIM

Tabla 10. Información farmacológica de anticolinérgicos^(12,37,38)

3.3. Medicamentos para control a largo plazo

3.3.1. Corticosteroides (Inhalados y sistémicos)

Mecanismo de acción	Efectos farmacológicos	Aplicaciones terapéuticas o indicaciones
<p>Actúan a nivel de regulación de la expresión genética. Penetran en la membrana celular y se unen a los receptores citoplasmáticos formando un complejo que, al llegar al núcleo, altera la transcripción del ARN mensajero, ocasionando un cambio en la síntesis de proteínas (aumento o disminución) y otros factores que tienen efectos en la producción celular de ellos así como en la función de otras células. (fig.11). Provocando :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Incremento en la síntesis de mediadores antiinflamatorios peptídicos, disminuyendo la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico. -Inhibición en la secreción de citocinas y otros mediadores. -Disminución del reclutamiento e inhibición en la proliferación, maduración y actividad celular. 	<p>Disminuyen la inflamación en el epitelio y submucosa inhibiendo los diversos mecanismos relacionados con éste fenómeno. (Descritos en el mecanismo de acción). Restauran La integridad del epitelio, normalizando el grosor de las células ciliadas. Incrementa el número de nervios intraepiteliales. Decremento del número de espacios endoteliales en las venas postcapilares. Acción mucolítica. Reducción de la sensibilidad de tejidos a antígenos. Incremento de la respuesta a beta2-adrenérgicos. Reducen los diversos síntomas del asma, mejorando la función pulmonar, disminuyendo significativamente la respuesta a metilcolina.</p>	<p>Por vía oral o parenteral (sistémicos) : Exacerbaciones del asma sin reacción a broncodilatadores. Asma aguda con antecedentes de uso de esteroides en crisis graves o que estén usando esteroides inhalados. Cuadros intensos por infecciones o exposición a alergenos. Asma crónica grave. Por vía inhalatoria :disminuye n la inflamación. Disminuyen síntomas de Asma crónica moderada y grave. Insuficiente control con broncodilatadores de uso frecuente. Pacientes que usan corticosteroides orales con frecuencia.</p>

Tabla 11. Farmacología de corticosteroides inhalados y sistémicos

(2,23,24,25,26,30,32,39,41,42)

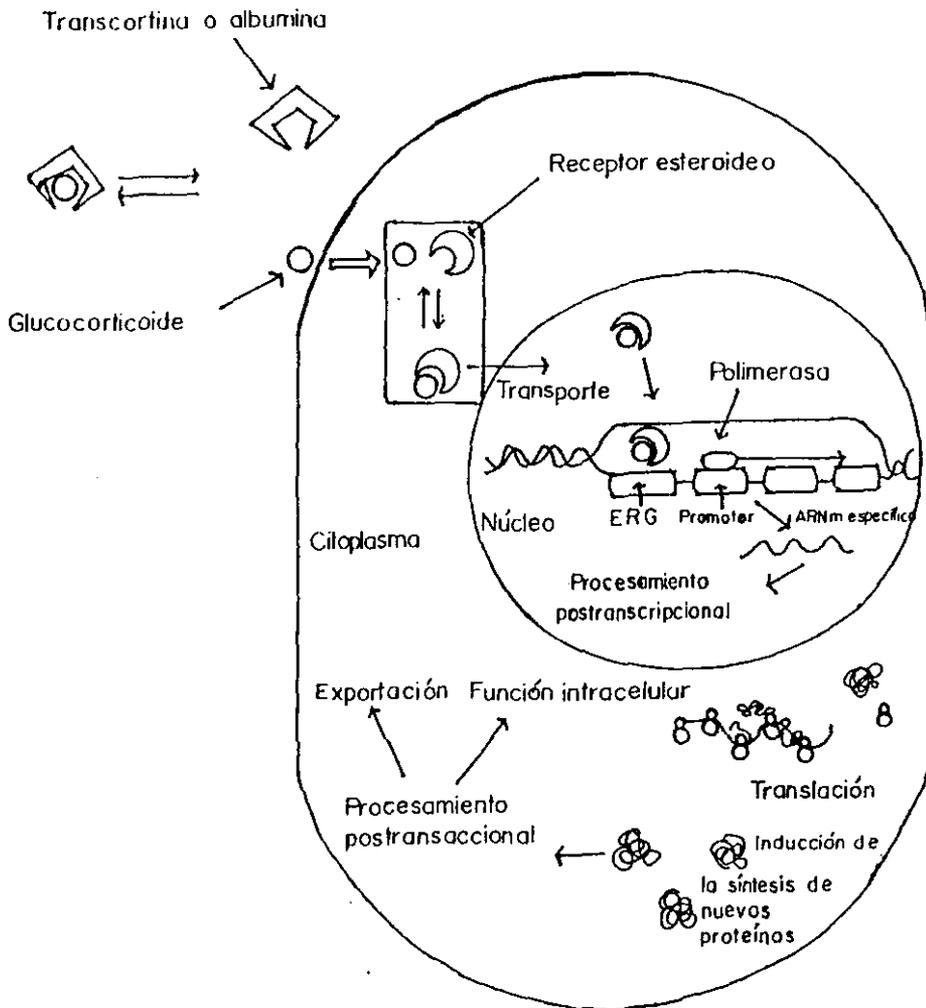


Figura 11. Mecanismo de acción de los corticosteroides. Base molecular de la acción glucocorticoide. Los corticosteroides al penetrar en la membrana celular y unirse a los receptores citoplasmáticos forman un complejo que, al llegar al núcleo, altera la transcripción del ARNmensajero, lo que ocasiona un cambio en la síntesis de las proteínas (aumento o disminución). (Tomado de referencia 42)

3.3.1.1. RAM de los corticosteroides inhalados y sistémicos.

a. Relación RAM-vía de administración

De forma tradicional a los corticosteroides se les considera el tratamiento de tercera línea después de los agonistas beta-adrenérgicos y la teofilina, en el asma crónica. (2) Con el surgimiento de la forma inhalada su uso se ha intensificado, y actualmente constituye el tratamiento de elección en el paciente asmático adulto que necesite tratamiento broncodilatador con agonistas adrenérgicos. (2,28)

Los diversos efectos adversos de los corticosteroides sistémicos limitan su uso. (26) Siendo la forma inhalada relativamente más segura que la oral, (23) además de la eficacia terapéutica. (24) La disfonía y la candidiasis oral y esofaríngea pueden ocurrir debido al depósito local del fármaco, el uso de una cámara espaciadora y enjuague bucal después de la inhalación pueden disminuir éstos efectos. (32)

✿ El tratamiento a largo plazo con **corticosteroides inhalados** parece no estar relacionados con el incremento de riesgo con la osteoporosis y fracturas, en contraste con los de uso sistémico. (23) Pese a ello existen estudios aislados que sugieren la aparición de osteoporosis en adultos o inhibición del crecimiento en niños ; así mismo, algunos pacientes refieren efectos sistémicos, como aumento de peso o fragilidad capilar tras el uso de corticosteroides inhalados, indicando que se presentaron a dosis mayores de 1000 mcg/día. (2,42) Lo cual obliga a mantener una actitud expectante ante las posibles consecuencias a largo plazo del tratamiento. (2)

✿ Los efectos adversos con **corticosteroides sistémicos** son numerosos, y pueden ser reversibles o irreversibles, (41) por ello han causado especial controversia y sólo son utilizados en el tratamiento a largo plazo, teniendo como objetivo el ganar un pronto control de la enfermedad. (39)

Los corticosteroides por vía oral o parenteral pueden producir: osteoporosis por desmineralización ósea, aumento de peso, hipertensión, diabetes, miopatía, alteraciones psiquiátricas, fragilidad cutánea, cataratas, inmunosupresión, síndrome de Cushing, gastritis y disminución de crecimiento en niños. (2,31,43)

Existen reportes de la asociación entre catarata subcapsular posterior y el uso prolongado de corticosteroides sistémicos, por ejemplo e pacientes con artritis reumatoide. Los porcentajes que se mencionan tienen amplia variedad y van del 5 hasta el 96%, reflejando lo difícil del estudio de ésta relación. Diversos estudios afirman que el tratamiento a largo plazo con corticosteroides inhalados no se asocia con una mayor prevalencia de catarata. (43)

En conclusión, los efectos adversos son más aparentes con la vía oral o parenteral que con la tópica (inhalada). Los efectos más comunes en la administración de corticosteroides por vía sistémica son : aumento de peso,

gastritis, síndrome de Cushing, talla baja, supresión del eje hipotálamo-hipófisis, hipertensión arterial, osteoporosis, etc. ; mientras que en la administración por vía inhalada las más frecuentes son la disfonía y la candidiasis. (43)

Efecto	Incidencia (%)	Tiempo mínimo de tratamiento antes del efecto	Dosis mínima informada (mg/día)	Reversibilidad
Reacciones psiquiátricas	1.3 a 36	2 días	60 (hidrocortisona)	reversible
Catarata subcapsular	4 a 10	2 meses	5 (prednisona)	irreversible
Miopatía	10	1 semana	10 (prednisona)	reversible
Necrosis aséptica ósea	1 a 10	6 semanas	5 a 20 (prednisona)	irreversible
Úlcera péptica	1.8 a 25	30 días	<1,000 (prednisona)	reversible
Hipertensión	4 a 40	2 semanas	<7.5 (prednisona)	reversible
Diabetes	1.6	3 meses	<7.5 (prednisona)	reversible

Tabla 12. Efectos sistémicos importantes causados por los corticosteroides. (tomado de referencia 42)

En la siguiente tabla se muestran los principales efectos adversos provocados por la administración oral y sistémica de los corticosteroides.

Vía de administración	RAM
Vía sistémica	Osteoporosis, aumento de peso, hipertensión, diabetes, miopatía, alteraciones psiquiátricas, fragilidad cutánea, úlcera péptica, hipertensión, cataratas, intolerancia a la glucosa.
Vía inhalatoria	Candidiasis orofaríngea. Afonía, tos, irritación de garganta, irritación nasal, raramente sangrado nasal.

Tabla 13. Relación vía de administración-RAM de corticosteroides(2,23,26,30,32,42)

b. Las RAM y los sistemas afectados

Los sistemas afectados por los corticosteroides son diversos, principalmente con los de administración sistémica.

Los efectos esteroides administrados por vía sistémica ó topica son : ⁽⁴²⁾

❖ A nivel de **Piel** ocurre desde la imagen característica del síndrome de Cushing, hasta las manifestaciones de otras alteraciones como estrias por adelgazamiento de la piel hirsutismo, alopecia y telangiectasias, las cuales se han observado más con aplicaciones sistémicas y menos con los tratamientos tópicos.

❖ En **sistema endócrino** pueden ver afectadas un sinnúmero de funciones, entre las más importantes ⁽⁴²⁾ :

a) Supresión del eje hipotálamo-hipófisis. El uso de prednisona o del dipropionato de beclometasona (DPB) altera el mecanismo de retroalimentación negativo que existe normalmente, lo que origina insuficiencia suprarrenal, sobre todo en situaciones de estrés (infecciones, cirugía, etc.) que se manifiestan por mal estado general, náusea, mialgias, febrícula, hipotensión y cefalea.

b) Talla baja. Diversos autores mencionan el hecho de que el asma por sí sola puede afectar el crecimiento. ^(23,28) Esto se menciona por el efecto que tienen los corticosteroides (principalmente los sistémicos) sobre el crecimiento. Los esteroides al retrasar la maduración de la epifisis en los niños, se detiene el crecimiento estatural, efectos observados con la ingesta de DPB y budesonide. ⁽⁴²⁾

c) Diabetes esteroide. La hiperglucemia causada or aumento en la gluconeogénesis en el hígado y el músculo es leve y reversible. Se manifiesta en algunos pacientes por la administración sistémica, no así por la vía inhalada.

❖ En el **sistema musculoesquelético** se observan efectos , como ⁽⁴²⁾:

a) Osteoporosis. Los esteroides orales y una pequeña fracción de los inhalados que llegan al aparato digestivo limitan la absorción de calcio en ése órgano, y además de aumentar su excreción renal y la actividad osteoclástica disminuyen la incorporación de calcio por el hueso, con lo que originan una osteoporosis con hipereparatiroidismo secundario. Este efecto se puede observar con prednisona y budesonide. Se sugiere usar gammagrafía para un diagnóstico precoz, ya que aún existen pocos informes de los estroides inhalados y su efecto en los huesos ; no obstante se ha informado osteoporosis con el consumo de DPB.

b) Miopatía esteroide. Es más perceptible con la triamcinolona, con un 10% de incidencia ; las manifestaciones pueden aparecer desde la primera semana. Para su diagnóstico se cuenta principalmente con los antecedentes de su

aplicación y las manifestaciones caracterizadas por debilidad muscular simétrica y proximal (extremidades superiores e inferiores), ya que ni la determinación de enzimas musculares ni la electromiografía son útiles.

❖ En el **sistema renal**⁽⁴²⁾ afectan por su acción mineralocorticoide, los esteroides retienen sodio y hay hipertensión por aumento de líquidos. Es necesario considerar éste efecto para utilizar los esteroides con menor acción mineralocorticoide, como la metilprednisolona.

❖ Uno de los **efectos oculares** ⁽⁴²⁾ más dramáticos y catastróficos por ser irreversible, es la catarata subcapsular posterior, que puede manifestarse aún con el uso de esteroides por poco tiempo; ésta afección se describió en un estudio pediátrico con 5mg/día de prednisona por dos meses. También se ha observado que el 20% de los pacientes que la utilizan diariamente por un año, o en días alternos por dos años, la pueden padecer. Estudios muestran una alta relación entre la aparición de cataratas y el uso de los corticosteroides, que van desde el 5 hasta el 96%, por ello es fácil estudiar ésta condición. ⁽⁴³⁾ .

El glaucoma es aún más raro, con una frecuencia de 2 a 7% ; lo causa la falta de drenaje del líquido intraocular y desaparece al suspender los esteroides.

Mucho menos frecuente son el papedema, la exoftalmia, el adelgazamiento de la esclera, los cambios en la refracción, la ptosis y la quemosis por esteroides orales y tópicos.

❖ En el **aparato gastrointestinal** ⁽⁴²⁾ el efecto más común es el incremento del apetito es el que predomina en casi el 100% de los pacientes tratados con vías oral y parenteral. La intensidad de otros síntomas varía, el espectro es desde gastritis o una úlcera péptica hasta la perforación del esófago, el estómago o el intestino, o pancreatitis.

❖ Los efectos en el **sistema nerviosos central** ⁽⁴²⁾ son reversibles y poco frecuentes. Las alteraciones psiquiátricas se manifiestan en 4 a 36% de los casos cuando se usa prednisona. Los más comunes son insomnio, alteración de la conducta, psicosis y esquizofrenia.

❖ En el **aparato respiratorio** ⁽⁴²⁾ , la disfonía por disquenesia de los músculos de las cuerdas vocales es uno de los efectos más comentados que ocasiona la administración de los corticosteroides por vía inhalada ; 5 a 50% se deben a la acción directa del medicamento más que al propelente que tienen los inhaladores a dosis medida.

La candidiasis orofaríngea se relaciona con el depósito local y la dosis y frecuencia, pudiendo reducirse con un enjuague bucal posterior a la inhalación. La afonía puede deberse a la miositis de las cuerdas bucales, siendo relacionado con la dosis, pero no con la frecuencia de uso. ^(2,22,27,41) Ambos efectos locales, especialmente la candidiasis, se reducen utilizando dispositivos, que se intercalan

entre la boquilla del inhalador y la boca, disminuyendo el depósito orofaríngeo y aumentando el pulmonar. (23,28)

☼ Se afectan un sinnúmero de funciones del **sistema inmunitario**. (42) Algunos de los trastornos son:

- a) inhibición de la fagocitosis,
- b) alteración de la migración celular,
- c) disminución de la concentración de los anticuerpos específicos,
- d) disminución de la hipersensibilidad celular, y
- e) disminución de la liberación de citocinas.

Estas alteraciones se han observado en la administración de esteroides orales por poco tiempo prolongado en asma potencialmente fatal o de difícil control, y se deben a las dosis y al tiempo que se utilizaron.

c. Los medicamentos y las RAM provocadas.

☼ Un reporte bibliográfico señala que el **dipropionato de beclometasona**, la **budesonida**, el **acetónido de triamcinolona** y la **flunisolida** son activos tópicamente, además de controlar la enfermedad sin efectos sistémicos ni supresión adrenal. (2)

☼ Un estudio con **beclometasona** no han mostrado efectos sobre el crecimiento con dosis inhaladas de hasta 800 mcg/día; sin embargo en pacientes con artritis reumatoide tratados con 400 mcg/día se observó una reducción de Ca^{2+} . (24)

☼ El **dipropionato de beclometasona** (DPB), en contraste a otro reporte bibliográfico (2), se muestra unaa recopilación (ampliamente relacionados a su dosificación), en los que se ve afectado (43):

a) Supresión del eje hipotálamo-hipófisis, cuando las concentraciones sobrepasan los 400 mcg/día por un año, ocasionando insuficiencia suprarrenal.

b) Talla baja a dosis superiores de 400 mcg/día por 3 meses.

c) Osteoporosis a dosis mayores de 1000 mcg/día

☼ Estudios demuestran que la **prednisona** a diversas dosis puede provocar (43):

a) Síndrome de Cushing y otras alteraciones (ver b. las RAMs y los sistemas afectados, a nivel piel) con tan sólo 15 mg/día por más de 10 días.

b) Insuficiencia suprarrenal manifestándose por mal estado general, náuseas, mialgias, cefalea, hipotensión. Todo ello a 1 mg/kg/día por más de 10 días, o dosis mayores de 50 mg/día por cinco días sucesivos o más de cuatro ciclos cortos en un año.

c) Talla baja, afectando el crecimiento de los niños, tan sólo con una dosis mínima de 3 mg/m²/día por más de 6 meses.

d) Osteoporosis a las mismas dosis que se mencionaron en el inciso anterior.

e) Catarata subcapsular posterior en un estudio con un paciente pediátrico con 5 mg/día por 2 meses.

f) Alteraciones psiquiátricas (ver b. las RAMs y los sistemas afectados, efectos en el SNC), en un 4 a 36% de los casos al usar 60 mg/m²/día, inclusive en un tiempo mínimo de 2 días.

❖ El uso de **budesonida** se ha relacionado sólo con el retraso en el crecimiento de los niños a dosis superiores a los 400 mcg/día por 3 meses. (43)

La budesonida, a dosis recomendadas e inhalada, ha sido bien tolerado. Se desconoce si la más potente presentación, polvo-seco, incrementará la incidencia a largo plazo de efectos adversos. El eje adrenal-hipotalámico-pituitario no ha sido significativamente afectado, según estudios antes realizados, a menos que sea utilizado a dosis de 800mcg/día de budesonida ó 750 mcg/día de fluticasona, en la forma de polvo seco. (45)

❖ **Nebuhaler o Turbuhaler**, en estudios de hasta 6 años no se le ha encontrado relación con supresión en el crecimiento. (23)

❖ **El propionato de fluticasona**, otro corticosteroide inhalado, disminuye la inflamación y broncoconstricción en pacientes con asma, se ha comprobado que tiene menor efectividad que el dipropionato de beclometasona o budesonida. Los efectos adversos más comunmente presentados por éste fármaco en algunos estudios relizados, son candidiasis y ronquera. (44)

En la mayoría de los estudios no se han detectado efectos sobre el eje adrenal-hipotalámico-pituitario, sólo se ha presentado supresión después de la inhalación de 1000 mcg/día ; (44) otro reporte muestra que puede verse afectado a dosis de 750 mcg/día de fluticasona en la forma de polvo seco.

❖ La hidrocortisona i.v. se ha asociado a reacciones anafilácticas y miopatía aguda, y debería reservarse su uso para los casos en los que la terapia oral es inadecuada. (2)

La FDA ha señalado que el uso de la forma inhalatoria de éste tipo de fármacos puede asociarse con incremento de diversas infecciones virales, pero aun permanece bajo estudio. (23,28)

d. Epidemiología de las RAM.

Un caso reportado en una mujer de 28 años, muestra como el uso de **triamcinolona**, provocó candidiasis oral, señalando que si bien éste es uno de los efectos adversos más conocido, puede ser prevenido con el uso de espaciadores, disminuyendo la frecuencia de uso y un simple enjuague orofaríngeo con agua, puede también aclarar el área de algún depósito del fármaco. (46)

Un trabajo realizado por Cumming et al en un área urbana de Sydney, Australia durante 1992-1993, muestra el uso de **beclometasona** y **budesonida** en 3,645 pacientes entre los 49 y 97 años. Los autores concluyen sin fundamento (tendencia estadística no significativa, datos faltantes, no describe ningún efecto clínico de los hallazgos), que todos los corticosteroides inhalados pueden causar cataratas. Por ello un grupo del INP (Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México) analizó éste trabajo, concluyendo que: (43)

Los corticosteroides sistémicos se asocian con un aumento en la frecuencia de catarata subcapsular posterior y se ha encontrado una relación entre el uso de dosis elevadas por tiempo prolongado de beclometasona inhalada y cataratas en pacientes (promedio 65 años), que -sin embargo- no alcanzó significancia estadística. Otros corticosteroides inhalados con menos efectos sistémicos, probablemente también llevarán un menor riesgo para el desarrollo de catarata. Siendo recomendable avisar a los pacientes bajo tratamiento con corticosteroides acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de cataratas (efecto dañino del tabaco y los rayos ultravioletas, y revisar la dieta). Es prudente además la revisión oftalmológica periódica. (43)

❖ CONSIDERACIONES IMPORTANTES

Es importante mencionar que a pesar de que en la fisiopatología del asma existen dos fases: temprana y tardía, donde el bronsoespasmo predomina en la primera y la inflamación en la segunda, originadas por la acción de múltiples mediadores como la histamina, la serotonina, los factores quimiotácticos, el factor activador de plaquetas, los leucotrienos, las prostaglandinas y los tromboxanos, no es conveniente usar los corticosteroides en todos los casos. (43)

Siendo de suma importancia informarse acerca de las indicaciones, contraindicaciones y recomendaciones prácticas de los corticosteroides por vía oral o parenteral, así como con los de uso por vía inhalatoria.

Las tablas siguientes se muestran información farmacológica de los fármacos descritos previamente.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
BECOTIDE 100 y 250 g. AEROSOL	Diproplonato de beclometasona	Suspensión en aerosol 250 y 100mg inhalador presurizado con dosificador.(200 disparos en cada inhalador).	BECOTIDE 250 Adultos:500mcg /2 veces al día ó 250 mcg/4veces/día . Niños mayores de 6 años:500 mcg al día, una ihalación de 250 mcg 2 veces al día. Becotide 100 Adultos:100mcg /3-4 veces al día. Niños >6 años:100 ó 200 mcg/2-3 veces /día.	GLAXO
ZAMACORT AEROSOL	Triamcinolona	Inhalador con 20g (240 dosis).	Adultos:2 inhalaciones c/8 hrs. (200 mcg en cada disparo). Niños de 10 a 12 años:1 a 2 inhalaciones c/8 hrs.	RHONE POULENC RORER
PULMICORT TURBUHALER	Budesonida	Inhalador dosificador 100,200 y 400 mg/dosis.	Adultos:200- 1600 mcg/día (divididos en 2 a 4 administracione s) Niños de 6 años en adelante 200 a 800 mcg al día (divididos en 2 a 4 administracione s)	ASTRA

Tabla 14. Información farmacológica de corticosteroides inhalados^(12,37,38)

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
CALCORT	Daflazacort	20 comprimidos de 6 mg. 10 comprimidos de 30 mg	6 a 9 mg/día, dependiendo de la severidad de los síntomas.	MERRELL LEPETIT
FLEBOCORTID 100 Y 500	Hidrocortisona	Caja con 2 ampollitas c/100mg en 2 ml. Caja con 2 frascos con 500mg en 3ml.	IM, SC ó IV; 100 a 500 mg dependiendo de la severidad y puede repetirse cada 4-6 hrs.	CILAG
DEPOMEDROL	Metilprednisolona	Frasco ampula con 2ml con suspensión inyectable, con 40 mg con 1ml.	IM, 80-120 mg, cada 2-3 semanas.	UPJOHN
FISOPRED	Prednisolona	Frasco con 100ml, con-teniendo 100mg c/ 100ml.	5-60mg, dependiendo de la severidad del caso	FISONS
METICORTEN	Prednisolona	Caja c/30 tabs de 5mg. Caja c/20 tabs. de 20 mg.	5-60mg, dependiendo de la severidad del caso	SCHERING PLOUGH

Tabla 15. Información farmacológica de corticosteroides sistémicos^(12,37,38)

3.3.2. Inhibidores de la degranulación

Mecanismo de acción	Efectos farmacológicos	Aplicaciones terapéuticas o indicaciones
<p>El mecanismo de acción aún permanece sin ser completamente delucidado. Se cree : Provoca estabilización de membranas. Inhibe la degranulación de células cebadas y previene la liberación de mediadores del broncoespasmo, posiblemente por inhibición del flujo de calcio intracelular. (fig. 12)</p>	<p>-Inhiben : la liberación de mediadores por el mastocito. Liberación de histamina, leucotrieno C₄, y prostaglandina D₂. Liberación de citocinas. La respuesta inflamatoria tardía y la consiguiente hiperreactividad bronquial. -Actúan sobre : eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, monocitos y plaquetas. -Inhiben la broncoconstricción inducida por bradicinina. -Modifica las fases inmediata y tardía de la reactividad bronquial, al bloquear ambas fases de la broncoconstricción inducida por alérgenos.</p>	<p>En la profilaxis del asma alérgica (estacional o perenne), asma inducida por animales, asma inducida por ejercicio (la reduce hasta un 60%) , asma ocupacional y asma inducida por irritantes Previene la respuesta asmática inmediata y tardía. Es de utilidad en casos de asma leve, moderada. Su uso permite disminuir la dosis de esteroides entre un 20 y 80%. Su efecto es mejor si se usa en conjunto con beta₂-agonistas</p>

Tabla 16. Farmacología de inhibidores de la degranulación

(2,,23,24,25,26,28,39)

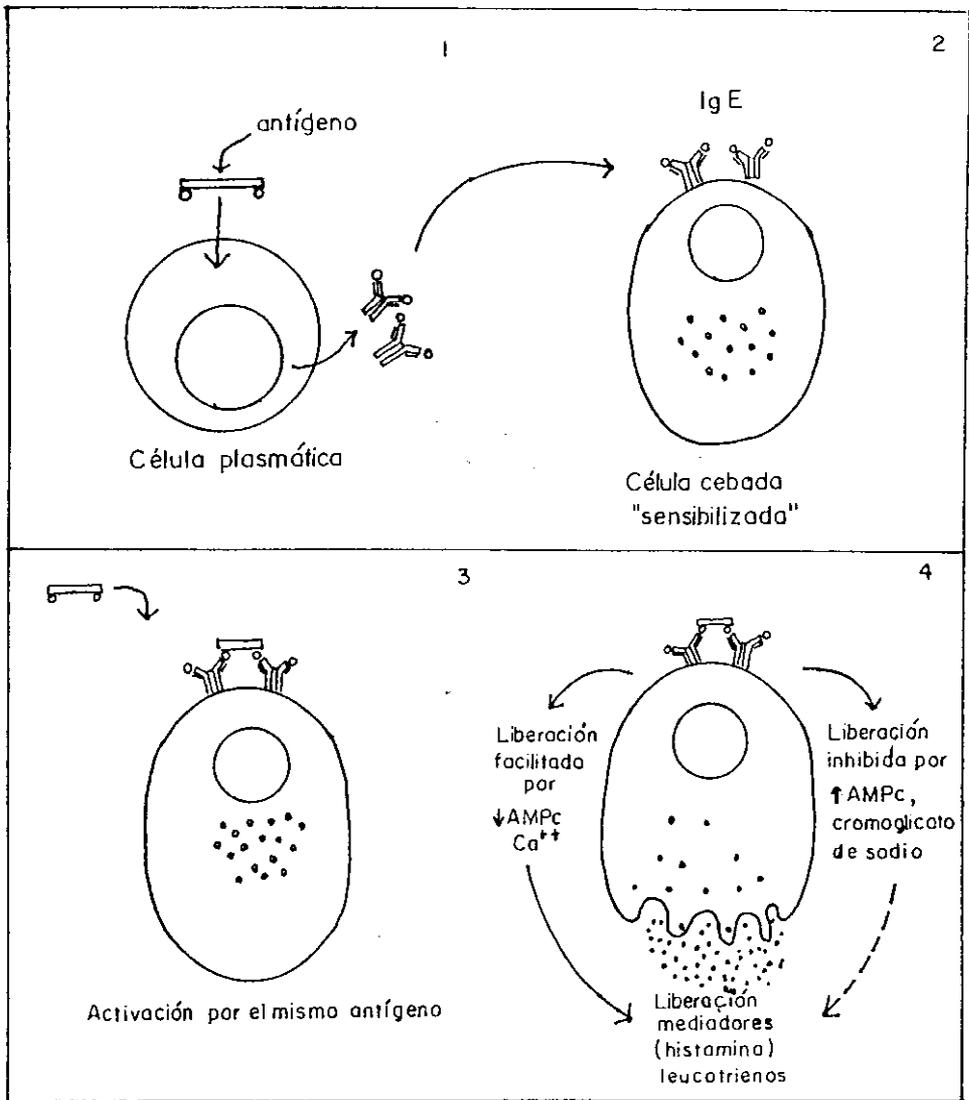


Figura 12. Esquematización de la liberación de mediadores y su inhibición. 1, los antígenos estimulan a la célula plasmática a producir anticuerpos IgE, 2, los cuales se unen a las células cebadas y las "sensibilizan", 3, el antígeno puede entonces unirse a la IgE en la célula cebada sensibilizada, 4, ello provoca la degranulación y liberación de mediadores. Se puede observar el nivel al que actúa el cromoglicato de sodio. (Tomado de Ref. 26)

3.3.2.1. RAM de los inhibidores de la degranulación

Los representantes de éste grupo farmacológico son el **cromoglicato de sodio** el cual posee una estructura de doble anillos bicíclicos, y el **nedocromil sódico** está formado por una estructura tricíclica. (23)

Pese a que su mecanismo no está completamente dilucidado,. (2,22,23,24,25,27) Se conoce que no ejercen efectos broncodilatadores y su acción antiasmática es eminentemente preventiva, protegiendo a los enfermos susceptibles frente a los diversos estímulos provocadores de asma. (2,23,24,28) Además no son eficaces en todos los pacientes y no es posible establecer parámetros predictores de respuesta. (2)

a. Relación RAM-vía de administración

Estos fármacos no se absorben en el tubo digestivo, es por ello que las medicaciones están formuladas para su administración inhalatoria. (2,25)

b. Las RAM y los sistemas afectados.

Las reacciones adversas son mínimas por su escasa absorción. Se les señala como uno de los medicamentos más seguros para el tratamiento del paciente asmático. (2,28)

c. Los medicamentos y las RAM provocadas.

❖ El **cromoglicato** es el medicamento menos tóxico de todos los usados para el tratamiento del asma, confiriéndole así un alto grado de seguridad.(23,32,34) En ocasiones puede provocar: irritación local, responsable de la sequedad, espasmo bronquial, tos irritativa y en algunos pacientes puede originar eritema. (2,23,24,28) En casos poco frecuentes, puede presentarse el desarrollo de dermatitis, gastroenteritis y miositis.

Efectos poco comunes como son tos y algunas veces sibilancias, pueden ocurrir pero son suficientemente severos para discontinuar la terapia. Una dosis de un agente beta²-agonista inhalado puede prevenirlos. Estos efectos irritantes ocurren raramente con la administración de cromoglicato en solución para nebulizar o en inhalador de dosis medida. (28)

El **Nedocromil** no causa efectos adversos serios, (23,28) pero su uso es limitado, ya que pese a su alta potencia, no es más efectivo *in vivo*, en comparación al cromoglicato. (2,28) Sus efectos adversos y tóxicos son menores ya que su absorción sistémica es pobre. (23,25) Provocando principalmente: alteraciones del gusto, cefaleas, náuseas, vómitos, mareos e irritación de la garganta.^o

Hay estudios donde se indican que el tratamiento del cromoglicato con teofilina puede asociarse con efectos adversos sobre el aprendizaje y la conducta. (24)

El uso de ambos fármacos, **cromoglicato** y **nedocromilo**, permite disminuir uso y frecuencia de otros más agresivos (corticosteroides, principalmente y beta²-agonistas) (2,23,28), pero cabe señalar que son menos efectivos que los corticosteroides inhalados en pacientes con asma moderada o severa crónica. (32)

En la tabla podemos observar los efectos adversos mínimos de ambos fármacos :

Fármaco	RAM
Cromoglicato	Irritación local, responsable de la sequedad, espasmo bronquial, tos irritativa, dermatitis, gastroenteritis, miositis.
Nedocromilo	Tos, cefalea ligera, náusea, alteraciones del gusto vómito, mareos, irritación de la garganta.

Tabla 17. Comparación de las RAMs del nedocromilo y cromoglicato (2,24,27,29)

d. Epidemiología de las RAM.

Estudios comparativos han demostrado que el **cromoglicato** es tan eficaz como los agentes broncodilatadores en el manejo del asma. (2,24) Pero a pesar de la seguridad que brinda en la terapia antiastmática, son (el cromoglicato y nedocromilo) menos efectivos que los corticosteroides inhalados en pacientes con asma moderada o en el asma severa crónica. (32)

El **cromoglicato** ha sido descrito como uno de los fármacos más seguros en el manejo del asma. En un estudio prospectivo con 375 pacientes asmáticos, los efectos adversos fueron del 2% (1% en niños), ninguno de ellos amenazaba la vida de los pacientes, y todos fueron reversibles (dermatitis, miositis, gastroenteritis). (28)

Otro trabajo a largo tiempo, basado en radiografías de tórax, pruebas de funcionamiento pulmonar y datos postmortem, no encontraron evidencias de

fibrosis u otros cambios atribuidos a la inhalación crónica de **cromoglicato** en su forma de polvo seco-fino. ⁽²⁸⁾

En estudios con niños mayores de 10 años, no se reportaron reacciones adversas serias. Además pocos casos de hipersensibilidad, incluyendo al menos dos casos de anafilaxia en respuesta al **cromoglicato** se han descrito, pero la incidencia es extremadamente baja en vista de el amplio número de pacientes tratados desde 1968 con éste fármaco. ⁽²⁸⁾

En Estados Unidos el **nedocromil** no está indicado para ser usado en niños menores de doce años. ⁽²¹⁾.

Estudios en animales de experimentación a diversas dosis han demostrado que el nedocromilo tiene muy baja toxicidad. Además no ha mostrado efectos teratogénicos, mutagénicos ni carcinogénicos. ⁽²⁸⁾

Estudios clínicos en humanos han demostrado ser extremadamente seguro. El principal efecto adverso, mal sabor de boca, ocurre en el 12.5 al 25% de los pacientes y parece estar genéticamente relacionado. Cabe señalar que hasta el momento sólo ha sido probado en un número limitado de pacientes. ⁽²⁸⁾

La tabla siguiente muestra información farmacológica de los inhibidores de la degranulación.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
INTAL	Cromoglicato de sodio	Intal: Envase con 56, 112 y 200 inhalaciones con 1.44g c/100 g.	Intal e Intal 5: 2 inhalaciones c/6 hrs. se puede incrementar a cada 6-8 veces al día.	FISONS
INTAL 5	Cromoglicato de sodio.	Intal 5: Envase con 9-16g=56 inhalaciones. Envase c/16g=112 inhalaciones. Envase c/ 29.14g=200 inhalaciones, con 3.6g c/100g.	Intal e Intal 5: 2 inhalaciones c/6 hrs. se puede incrementar a cada 6-8 veces al día.	FISONS
INTAL NEBULIZADOR.	Cromoglicato de sodio.	Intal neb: Caja con 24 y 48 ampolletas de 2ml c/20 mg c/una.	Intal nebulizador: inhalar una ampolleta 3 a 4 veces al día.	FISONS
TILAIRE MENTOLADO	Nedocromil	Envase con 16.9g para 112 inhalaciones	> 12 años: 2 inhalaciones c/6 hrs.	FISONS

Tabla 18. Información farmacológica de inhibidores de la degranulación. (12,37,38)

3.3.3. Metilxantinas(Teofilina)

Mecanismo de acción	Efectos farmacológicos	Aplicaciones terapéuticas o indicaciones
<p>No ha sido perfectamente dilucidado. Se cree : Inhibe la fosfodiesterasa nucleotídica, previniendo la descomposición del adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y guanosin monofosfato cíclico (GMPc), aumentando los niveles de dichos nucleótidos, (fig.10) y alterando la movilización de Ca²⁺ intracelular. Acción alcanzada sólo a concentraciones superiores a las terapéuticas. Otra hipótesis planteada se basa en la capacidad de las xantinas para bloquear los receptores adenosínicos A₁ y A₂, con un incremento en las catecolaminas circulantes y restauración de la función máxima del receptor-beta.</p>	<p>Bronquiales : relajación del músculo liso bronquial. Incremento en la capacidad vital, estimula el centro respiratorio, el aclaramiento mucociliar y la contractilidad del diafragma. Decremento de fatiga. Inhibe la liberación de mediadores (prostaglándinas, leucotrienos e histamina) broncoconstrictores. Inhibe la activación de los linfocitos. Sinergismo entre la teofilina con los beta₂-adrenérgicos y los corticosteroides. Renal: la diuresis provocada puede contribuir a reducir el edema pulmonar Gastrointestinales : incrementa la secreción gástrica. Cardiovasculares : estimula la contractilidad cardíaca, provoca vasodilatación periférica, etc. En sistema nervioso central : produce activación generalizada, reduce la sensación de cansancio, aumentan la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual, insomnio temblor,etc.</p>	<p>En el tratamiento agudo de una crisis. En la forma crónica, ha sido cuestionado su uso No obstante es de amplio uso en diversas guías para el tratamiento del asma nocturna. Tratamiento optativo en pacientes resistentes a beta₂-adrenérgicos y a los corticosteroides inhalados</p>

Tabla 19. Farmacología de metilxantinas (2,22,23,24,25,26,28,39,47,48,49)

3.3.3.1. RAM de las metilxantinas (teofilina)

Las metilxantinas son un grupo formado por la **teofilina**, **cafeína** y la **teobromina**. Son alcaloides, del grupo de las xantinas, relacionadas tanto con las purinas como con el ácido úrico. Tienen la capacidad de fijarse a receptores adenosínicos. (2,23)

La **teofilina** fue propuesta como un agente terapéutico potencial para el tratamiento del asma desde 100 años atrás, en 1912 se comprobaron sus efectos broncodilatadores, siendo hasta 1937 que se usó para el tratamiento del asma de forma general. (28)

La **teofilina** constituye la piedra angular en el tratamiento del asma, siendo la metilxantina con más aplicación terapéutica. Esta 1,3-dimetilxantina es poco soluble, por lo que se han sintetizado complejos y derivados, para mejorar su solubilidad y absorción, encontrándose entre ellos la **aminofilina**, la cual es un complejo de teofilina y etilendiamina que proporciona niveles plasmáticos equivalentes a un 80% de los obtenidos con la misma dosis de teofilina anhidra (2,24,25)

Actualmente se estudia ampliamente sus efectos broncodilatadores y antiinflamatorios (principalmente éste último), además de sus múltiples efectos adversos y tóxicos. Su potencia broncodilatadora es menor que los beta₂ agonistas. (32)

a. Relación RAM-vía de administración.

La importancia de los efectos adversos de la **teofilina**, es que están ampliamente relacionados con la dosis, sus concentraciones plasmáticas y el efecto central; y no por la acción local en los órganos afectados, la variabilidad biológica del individuo o por la forma química usada. (2,28) Es por ello que el paciente pediátrico llega a presentar cuadros de toxicidad por sobredosificación, provocados por la administración de teofilina. (28)

Los efectos nocivos de la teofilina pueden ocurrir cuando sus niveles plasmáticos son mayores a 20mcg/ml, reportándose casos de toxicidad a los 15mcg/ml. Ya que los efectos terapéuticos se han visto a dosis de 10mcg/ml, es posible en muchos casos seleccionar la dosificación de teofilina que provee los beneficios terapéuticos sin toxicidad. (26,28)

❖ En base a la información anterior diversos autores confirman que la teofilina por vía intravenosa o aminofilina, posee un alto grado de cardiotoxicidad, (2,23,28) generalmente en adultos que reciben infusiones intravenosas rápidas. Éstas pueden ser arritmias cardíacas de la forma supraventricular o ventricular, y trascienden probablemente al aumentar los niveles de teofilina. Aunque una adecuada dosificación permiten su uso con pequeño riesgo. (28)

- ✧ Para la administración oral existen preparaciones de rápida, intermedia y larga acción. Para lo cual hay que tener especial cuidado para prescribir la dosis adecuada y así reducir las RAM que pudieran presentarse. ⁽²⁸⁾

b. Las RAM y los sistemas afectados.

Los principales RAM se sumarian en la siguiente tabla.

Sistema afectado	RAMs
Gastrointestinal	Anorexia, náusea, vómito, dolores abdominales ocasionales, diarrea
Cardiovascular	Taquicardia, otras arritmias. Palpitaciones, hipotensión con choque, hipertensión.
Nervioso	Ansiedad, agitación, irritabilidad, temblores, problemas de aprendizaje, depresión, dolor de cabeza, nerviosismo insomnio.
Otros	Diaforesis, hipokalemia con o sin alcalosis.

Tabla 20. Sistemas afectados por las RAM provocadas por la teofilina

(2,23,28)

Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales, cardíacos y nerviosos, estos últimos en adultos, predominantemente ^(2,27) Es posible que todos estos efectos ocurran a concentraciones plasmáticas terapéuticas y pueden requerir la suspensión de la terapia. ^(2,23,26,28)

- ✧ Los efectos **gastrointestinales** como son la, náuseas y vómitos, se hacen presentes al inicio de la terapia, y pueden ser una señal de sobredosificación, en seguida se pueden presentar diarrea, ardor y hematemesis (después del vómito). Todos ellos son de gran molestia para el paciente. ^(2,23,24,25,26,28)
- ✧ Los efectos a nivel **sistema nervioso central** que se pueden presentar son: agitación, ansiedad, irritabilidad, temblores, depresión, dolor de cabeza, nerviosismo e insomnio. ^(2,23,26,28) Algunos autores han sido señalado que la teofilina es responsable de causar problemas del comportamiento, pobre adaptación grupal y escolar. Todos ellos han sido difíciles de comprobar. ^(23,28)
- ✧ A nivel **cardiovascular**, las reacciones adversas como: arritmias, hipotensión en choque, e hipertensión, ^(2,26,28) son más común observarlas cuando el paciente recibe una infusión intravenosa rápida, y son considerables cuando son administrados en conjunción con agonistas beta₂-adrenérgicos. En las dosis adecuadas el uso de teofilina intravenosa, se puede usar con riesgo escaso. ⁽²⁸⁾

Un autor apoya la idea de que la teofilina es considerada segura durante el embarazo. ⁽²⁶⁾

c. Los medicamentos y las RAM provocadas.

Aunque las otras metilxantinas relacionadas (**cafeína y teobromina**) poseen actividad broncodilatadora, ésta es significativamente menor que la teofilina. (2,23,28) En los Estados Unidos la cafeína es ampliamente usada para el tratamiento del asma, por tener casi un 40% de efectividad en comparación con la teofilina. (28)

Los efectos adversos provocados por la teofilina se agrupan en la tabla 20.

d. Epidemiología de las RAM.

Por su amplio uso a través de los años la teofilina ha sido ampliamente estudiada, y su eficacia y riesgo continua aun bajo prueba por diversas instituciones y laboratorios farmacéuticos.

Un estudio realizado con 747 personas asmáticas, a lo largo de un año, donde se compara la terapia de **teofilina** de liberación prolongada contra el **dipropionato de beclometasona** en aerosol, indica que el corticosteroide fue estadísticamente, más efectivo (en ocasiones combinado con un beta adrenérgico), reduciendo los síntomas, la respuesta bronquial y la eosinofilia. También señala los efectos adversos (nerviosos y gastrointestinales) provocados por la teofilina, lo que hizo que la mayoría de los pacientes descontinuaran su uso, y en cuanto al corticosteroide, (reducción del rango de crecimiento en niños), sugiere que por el riesgo beneficio que ofrece su uso, debe ser de preferencia en adultos. (50)

La tabla siguiente brinda información farmacológica a de la teofilina.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
ELIXOFILINA	Teofilina anhidra	Elixir, fco. c/450 ml conteniendo 533g con 100ml.	Adultos: primeras 12 h 3 cucharadas c/6hr. luego:3 cucharadas (30ml) cada 8 hrs. Niños >5 años: prime-ras 12 h., 75 ml x Kg de peso cada 4 hrs. luego: 75 ml x Kg de peso cada 6 hrs.	SCHERING
SLO-BID GYROCAPS	Teofilina	Caja c/20 cápsulas de liberación prolongada de 100, 200 y 300 mg	Inicial: 3-6 años: 100mg cada 12 hrs. 6-12 años: 200mg cada 12 hrs. >12 años:300mg c/12h.	RHONE POULENC RORER
TALOTREN	Teofilina anhidra	Caja c/20 cápsulas de liberación prolongada de 100, 200, 350 y 500 mg	3-6 años: 100mg c/12 h. >6 años: 200mg cada 12 hrs. >40Kg de peso:350 mg cada 12 hrs. >80Kg de peso:500 mg cad 12 hrs.	SANDOZ
TEOLONG	Teofilina anhidra	Caja c/20 cápsulas de liberación prolongada de 100, 200 y 300 mg	3-6 años: 100mg c/12 h. 7-12 años: 200mg cada 12 hrs. >12 años: 300mg cada 12 hrs.	QUIMICA KNOLL
DRAFILYN "Z"	Aminofilina	Caja con 5, 50 o 100 ampolletas de 10 ml con 250 mg de aminofilina	Adultos y niños por vía intravenosa lenta o venoclisis.	ZAFIRO
UNIDUR	Teofilina anhidra	Caja con 10 y 30 tabletas de liberación prolongada de 400 y 600 mg	Una tableta diaria por la noche.	SCHERING PLOUGH

Tabla 21. Información farmacológica de la teofilina (12,37,38)

3.3.4. Beta₂-agonistas de acción prolongada

La información farmacológica de los beta₂-agonistas de acción prolongada está incluida en el apartado de medicamentos para el alivio rápido, con los beta₂-agonistas de acción corta (Tabla 2.). Incluyéndose en ésta sección solamente la relación de las RAMs y los fármacos beta₂-agonistas de acción prolongada.

c. Los medicamentos y las RAM provocadas

- ✿ De acuerdo a los nuevos desarrollos de la terapia broncodilatadora, se afirma que el **salmeterol**, agonista beta₂ de acción prolongada, ha reformado los beta-adrenérgicos orales en el control de los síntomas del asma provocando menos efectos adversos. El uso regular del **salmeterol**, pero no así del **albuterol**, mejora la calidad de vida del paciente asmático a un grado clínicamente significativo además, la combinación de éste fármaco con teofilina mejora el control del asma notablemente y permite moderar las dosis de corticosteroides. Ésta respuesta se acompaña con un decremento en la actividad de linfocitos, eosinófilos y citocinas proinflamatorias en resultados de biopsias bronquiales. (33,35)
- ✿ El componente del **salmeterol** que interactúa con los receptores beta₂ es idéntico al **salbutamol**, y su prolongada duración es explicada por una modificación en la estructura de la molécula: una larga cadena lateral lipofílica que interactúa con un dominio de fijación en las mediaciones del receptor. *In vitro* e *in vivo* inhibe la constricción del músculo liso de las vías aéreas e inhibe la liberación de mediadores broncoespásticos de los mastocitos del pulmón activados por la IgE. (36)
- ✿ En algunos pacientes el **salmeterol** es usado como un agonista de acción corta para control de síntomas agudos. (32)
- ✿ Pese a que algunos estudios han mostrado una disminución en la protección contra la hiperreactividad bronquial, con el uso de **salmeterol**, otros han hallado que el uso regular durante seis meses no se asoció con un deterioro en el control de la enfermedad. Se ha encontrado además muertes en pacientes que usaban salmeterol, pero no es claro si las muertes fueron causadas por el medicamento o por la enfermedad. (32)
- ✿ Se reporta que los beta₂-agonistas son ineficaces después de la respuesta asmática tardía subsecuente a la provocación alérgica o contra el aumento concomitante de la respuesta bronquial inespecífica, siendo todos ellos consecuencia de la inflamación de las vías aéreas, se justifica el por qué ésta clase de fármacos sólo trata síntomas del asma sin afectar los procesos inflamatorios posteriores. (35,36)

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
SEREVENT	Salmeterol	Fco. con suspensión en aerosol que contiene 60 dosis y trae 31 mg con 100g	2 inhalaciones 2 veces al día. En pacientes con obstrucción severa: 4 inhalaciones cada 12 h.	GLAXO
ZAMTIREL	Salmeterol	Fco. con suspensión en aerosol que contiene 60 dosis y trae 31 mg con 100g	2 inhalaciones 2 veces al día. En pacientes con obstrucción severa: 4 inhalaciones cada 12 h.	PFIZER

Tabla 22 Información farmacológica de beta₂-agonistas de acción prolongada^(12,37,38)

3.3.5. Antagonistas de receptores h_1

(antihistamínicos : ketotifeno)

Mecanismo de acción	Efectos farmacológicos	Aplicaciones terapéuticas o indicaciones
Antagonista competitivo de la histamina. A bajas concentraciones son capaces de unirse a receptores H_1 de la histamina.	Disminuye la liberación de mediadores alérgicos como leucotrienos, histamina o prostaglandina D_2 (PGD_2). Efectos antialérgicos. Atenúa la migración de eosinófilos y otras células inflamatorias : suprime su activación y bloquea la entrada a sitios de inflamación. Inhibe el desarrollo de hiperrreactividad de las vías aéreas asociado a la activación de plaquetas.	Eficaz en el tratamiento profiláctico ó preventivo de accesos asmáticos de carácter alérgico, tales como : alergias respiratorias, alimenticias, medicamentosas y dermatológicas. Disminuye la necesidad de tomar otros medicamentos de origen beta $_2$ -agonistas, o corticosteroides.

Tabla 23. Farmacología de antihistamínicos (2,23,28,39)

Los antihistamínicos (antagonistas de los receptores H_1) son ampliamente utilizados en la práctica médica, tradicionalmente se clasifican de acuerdo a su estructura química en 6 grupos. Actualmente se han clasificado en los de primera y segunda generación; son altamente selectivos por los receptores de histamina H_1 , y no tienen actividad sobre los receptores histamínicos H_2 y H_3 principalmente los de segunda generación, ya que poseen mínima actividad colinérgica muscarínica sobre receptores alfa $_1$. (2,23) Sus escasos efectos sobre sistema nervioso central son debidos a su baja inhabilidad para atravesar membranas, gracias a su relativa lipofobicidad. (23,51.)

Los antihistamínicos de primera generación también pueden actuar sobre los receptores muscarinocolinérgicos, 5-hidroxitriptamina (serotonina) o receptores alfa adrenérgicos y sólo algunos de los de segunda generación tienen estas propiedades. (51)

El pretratamiento con antihistamínicos, provee protección contra el broncoespasmo inducido por histamina, ejercicio, aire seco frío, etc, variando la protección de acuerdo a la dosis y a la magnitud del estímulo broncoconstrictor. (23,28) Su efecto máximo lo alcanza posterior a varias semanas de tratamiento. (2,28)

En la siguiente tabla se muestran los antihistamínicos de primera y segunda generación.

Primera generación	Segunda generación
Clorfeniramina	Terfenadina
Difenhidramina	Astemizol
Hidroxicina	Cetirizina
Ketotifeno	Acrivastina
	Loratadina
	Azelastina
	Levocabastina

Tabla 24. Antihistamínicos de primera y segunda generación. (51)

3.3.5.1. RAM de los antihistamínicos.

a. Relación RAM-vía de administración.

Los antagonistas H_1 son bien absorbidos cuando son administrados oralmente. Por ello se prefiere la administración por vía oral, creándose formulaciones de éste tipo en el mercado. (2,23,28)

b. Las RAM y los sistemas afectados.

❖ Efectos adversos de los antihistamínicos de primera generación.

a). A nivel **sistema nervioso central**, la **tripelenamina**, **difenhidramina**, **hidroxicina** y **clorfeniramina** a menudo provocan : somnolencia, disminución del estado de alerta o de la función cognoscitiva y estimulan el apetito. Una sobredosificación puede producir estado de coma, crisis convulsivas, discinesias o psicosis. (51)

Las reacciones adversas más frecuentes del **ketotifeno** son : la sedación y la somnolencia ; raramente producen vértigo, recomendándose por ello su administración inicial a bajas dosis y por las noches, antes de acostarse. (2 22,23)

c) A nivel **cardiovascular**, taquicardia, bloqueo cardiaco y arritmias.

❖ Efectos adversos de los antihistamínicos de segunda generación.

a). A nivel **sistema nervioso central** los antagonistas H^1 como la **terfenadina**, el **astemizol**, la **loratadina** y la **cetirizidina** tienen efectos adversos similares a los de un placebo. Mostrando en algunos estudios que provocan la estimulación del apetito, y con ello un aumento de peso. (51)

ESTA EDICIÓN NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

b). A nivel **gastrointestinal** irritación ocasional de la mucosa, y sabor amargo si se administra intranasalmente. (51)

Los antihistamínicos de segunda generación no causan sequedad en la boca, retención urinaria, u otros efectos anticolinérgicos. (23)

En la siguiente tabla se presentan las RAMs y los sistemas afectados.

Sistema afectado	RAM
SNC	G ₁ somnolencia, disminución del estado de alerta, sedación, vértigo. G ₂ estimulación del apetito.
Gastrointestinal	G ₂ irritación de la mucosa, sabor amargo.
Cardiovascular	G ₁ taquicardia, bloqueo cardiaco, arritmia.

Tabla 25. Sistemas afectados por las RAMs provocadas por los antihistamínicos. (2,23,28,51)

c. Los medicamentos y las RAM provocadas.

✧ El **ketotifeno**, por sus propiedades antialérgicas, es uno de los antihistamínicos ampliamente usado en diversos países para el tratamiento de asma leve, especialmente en niños y en adultos que no toleran o no pueden utilizar la terapia inhalatoria. (2,23,28)

Su principal ventaja son los escasos efectos adversos a nivel sistema nervioso central, (23,28) sin embargo su eficacia es similar a otros fármacos de primera generación. (23) Aunque se han presentado casos donde el ketotifeno produce sequedad en la boca, ligeros vértigos y aumento de peso. (2,13)

Un estudio comparativo señala que el ketotifeno posee la misma eficacia que otros agentes antiasmáticos, la cual ya ha sido comprobada por diversos estudios. Además de que su efecto broncodilatador no es consecuencia de sus propiedades anticolinérgicas. (23)

A diferencia del cromoglicato su absorción por vía oral es buena. (2,23) Además posee otras acciones farmacológicas, similares, como lo es el efecto sobre las células cebadas, lo que confirma su valor en la terapia antiasmática. (28)

d. Epidemiología de las RAM.

En estudios farmacoepidemiológicos la incidencia de arritmias durante el tratamiento de antagonistas de receptores H₁ de segunda generación, comparados con los de primera generación fue menor que los de éstos últimos. Estudios de dosis respuesta han revelado que no presentan efectos adversos cardiovasculares durante el tratamiento con loratadina, acrivastina, cetirizina. (51)

Actualmente existen diversos antagonistas de receptor de la histamina, que inhiben sus efectos al inhibir específicamente a receptores H₁, H₂ o ambos. Los avances giran hacia el desarrollo de antihistamínicos H₁ que carezcan de efectos sedantes y anticolinérgicos, clásicos de éste tipo de fármacos. Ello por el papel activo que ha tomado el manejo de pacientes con enfermedades alérgicas por medio de éste tipo de medicaciones. (2,23,28,39)

En la tabla siguiente se muestra información farmacológica de los medicamentos antihistamínicos.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
ZADITEN ZADITEN SRO	Ketotifeno	Caja c/30 comprimidos de 1 mg. Fco. c/100ml de jara-be con 0.2mg/ml. Fco. con 120ml de solución con 0.2mg/ml Fco. gotero con 20 ml de solución gotas con 0.2 mg/ml. SRO: 14 comprimidos de 2 mg.	Adultos: Un comprimido 2 veces al día (mañana y noche en el curso de la comida). Niños de 1 a 3 años: 1 gota de solución por Kg de peso cada 12 hrs. Niños mayores de 3 años: 1 cucharadita (5 ml de jarabe o 1 comprimido) cada 12 h. con alimentos. Adultos: 1 comp. por las noches y hasta 2 comp. en dos tomas al día. Niños mayores de 12 años: 1 comp. por la noche.	SANDOZ
KASMAL	Ketotifeno	Caja con 30 tabletas . Fco. c/120 ml, cada 5ml=1mg de ketotifeno cucharadita=5mg	Adultos: 1 tableta cada 12 h. durante el desa-yuno y la cena. Niños de 2 a 3 años: ½ tableta o ½ cucharadita de la solución cada 12 horas durante el desayuno o la cena. Niños de 3 años en adelante: una tableta o una cucharadita de la solución cada 13 horas, durante el desayuno o la cena	SILANES

Tabla 26. Información farmacológica de antihistamínicos (12,37,38)

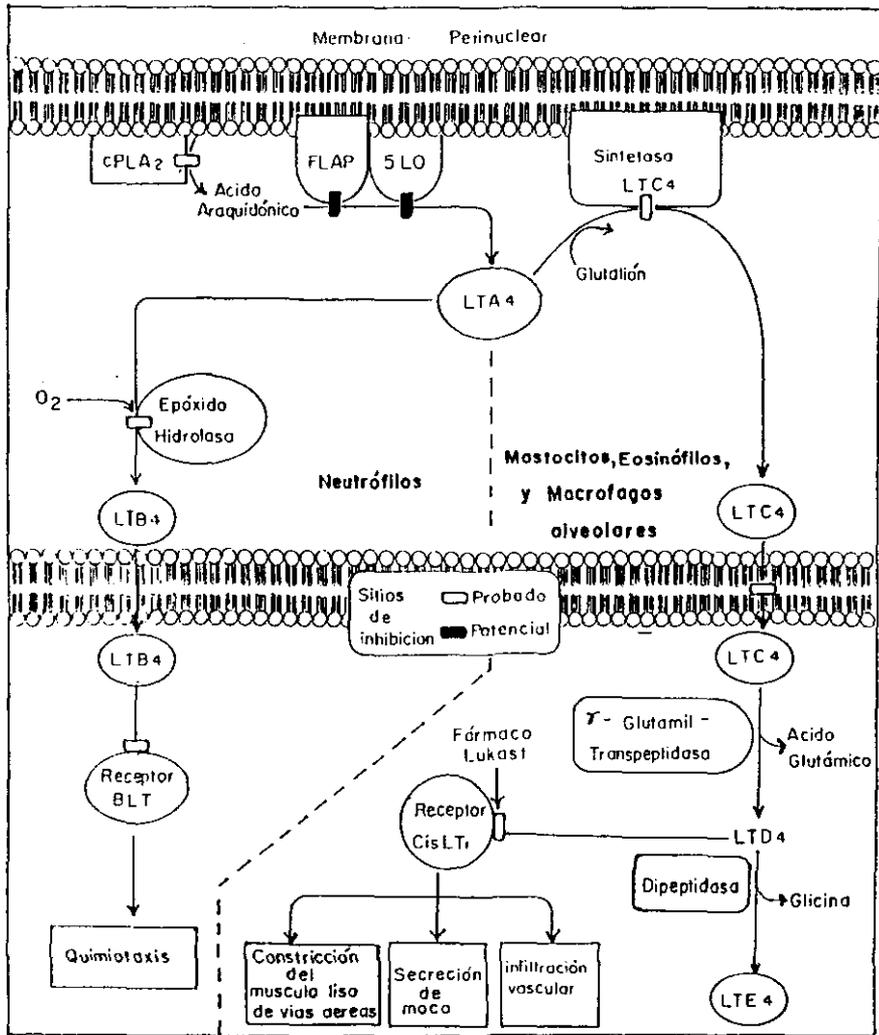
3.3.6. Modificadores de leucotrienos

A. Antagonista de receptores de leucotrienos

B. Inhibidor de 5-lipooxigenasa

Mecanismo de acción	Efectos farmacológicos	Aplicaciones terapéuticas o indicaciones
<p>A. Antagoniza los receptores de leucotrienos, se une selectivamente a LTD₄, el cisteinil leucotrieno principal en las vías respiratorias. (fig.13)</p>	<p>A. Disminuye la broncoconstricción y la infiltración de células</p>	<p>A. Tratamiento de mantenimiento del asma crónica tanto objetiva como subjetiva. Atenúa la respuesta obstructiva aguda de la vía aérea en respuesta al reto con el alérgeno y el ejercicio.</p>
<p>B. inhibidor de 5 lipooxigenasa, se une a la proteína activadora de 5-lipooxigenasa, inhibiendo su formación, y la de leucotrieno B₄, C₄ y D₄. (fig.13)</p>	<p>B. Inhibe la producción de mediadores proinflamatorios.</p>	<p>B. En el broncoespasmo inducido por ejercicio, leucotrienos, aire frío o alérgenos . En el asma crónica En la función pulmonar y en la reducción del uso de los corticosteroides</p>

Tabla 27. Farmacología de modificadores de leucotrienos (2,13,23,39,52,53,54)



5LO = 5 lipooxigenasa
 LT = Leucotrieno

FLAP = Proteína Activadora de 5-lipooxigenasa

Figura 13. Esquematización de acción de los modificadores de leucotrienos. La vía del leucotrieno permite visualizar los posibles sitios de acción de éste tipo de fármacos. (Tomado de Ref. 55)

3.3.6.1. RAM de los modificadores de leucotrienos.

Parece ser que los antagonistas receptores de leucotrienos y los inhibidores de 5-lipooxigenasa, son considerados tratamiento alternativo de los esteroides inhalados (a dosis bajas) o de cromoglicato o nedocromil en el asma leve persistente en pacientes mayores de 12 años. (23)

Entre los estímulos que pueden causar la producción de leucotrienos están la activación de células cebadas antígeno-específica por la unión de IgE al F_cεRI (receptor de la fracción cristalizante de la IgE), hiperventilación de aire frío seco, ingestión de aspirina por individuos intolerantes a la aspirina, hipoxia, hiperoxia, exposición a N-formyl-metionil-formil-fenilalanina y exposición al PAF (factor activador de plaquetas). (55)

La inhibición de los receptores de leucotrienos han demostrado reducir mediadores quimiotácticos, aunque la subsecuente respuesta asmática no es bien controlada. (13,55)

A. Antagonistas de los receptores de leucotrienos.

b. Las RAM y los sistemas afectados.

Parecen ser bien tolerados, pero alteraciones gastrointestinales, cefalea leve e incremento en la actividad aminotransferasa puede presentarse, principalmente con el consumo de zafirlukast. (52)

En roedores tras la administración de altas dosis de zafirlukast, se presentó un incremento en la incidencia de adenoma hepatocelular, sarcoma histiocítico y cáncer de vejiga. (52)

c. Los medicamentos y las RAM provocadas.(52,55)

✧ Con la administración de **Zafirlukast**, se pueden presentar :

Alteraciones gastrointestinales, cefalea leve, incremento en la actividad aminotransferasa, vasculitis de Churg-Strauss.

✧ Montelukast

Con su consumo es menor la incidencia de RAM en comparación a Zafirlukast.

d. Epidemiología de las RAM.

Los fármacos "lukast", los cuales inhiben la acción del LTD₄ y su receptor, fueron aprobados para su uso en 1996 (zafirlukast, como primer agente), y en los años subsecuentes (pranlukast y montelukast).

De acuerdo a un estudio publicado el consumo de montelukast aún a dosis mayores a las recomendadas, no incrementa la incidencia de efectos adversos. (49) Incluso no se observa la vasculitis de Churg-Strauss, que se manifiesta por el uso de zafirlukast.(52,55) Tampoco hay presencia de hepatotoxicidad. Además de que ya ha sido aprobado por la FDA para su uso en niños menores de 12 años. Montelukast es mejor tolerado que zafirlukast o zileuton, pero se necesitan más experiencias en su uso. Se le considera menos efectivo que los corticosteroides inhalados, pero su uso es más conveniente, por brindar mayor seguridad. (53)

B. Inhibidores de 5-lipooxigenasa.

Se han sintetizado un número de antagonistas de 5-lipooxigenasa, sin embargo zileuton es el que ha demostrado brindar eficacia y seguridad en diversos estudios de mercado realizados en estados unidos. (55)

b. Las RAM y los sistemas afectados.

La actividad de la enzima alanin amino transferasa (ALT), incrementa hasta tres veces de lo normal en el 3% de los pacientes, durante los tres primeros meses de tratamiento. (54,55) Entre los principales efectos adversos reportados por su uso es la hepatotoxicidad, (50,51) presentándose hepatitis sintomática, la cual se resuelve cuando el medicamento se deja de administrar. (51) Se recomienda la monitorización continua de la actividad de aminotrasferasas Si los niveles son de hasta cinco veces superior a su actividad normal, se puede seguir administrando el medicamento por pocos meses observando si éste aumento mejora, pero si los niveles exceden cinco veces el valor normal, es una indicación de discontinuarlo. (55) Puede manifestarse dispepsia. Estudios realizados en ratas hembras, mostraron un incremento en incidencia de tumores vasculares, de hígado y de riñón. (54)

c. Los medicamentos y las RAM provocadas.

El zileuton, como inhibidor de la síntesis de leucotrienos ha comprobado tener actividad en la profilaxis y mantenimiento del tratamiento del asma crónica, y puede ser usado en niños mayores de 12 años. (53,54)

d. Epidemiología de las RAM.

Los modificadores de leucotrienos han evolucionado el tratamiento del asma, se conoce su efectividad, pero aún se desconoce exactamente cuál o cuáles son los sitios receptores que están involucrados y que ocurre en ellos. Continúan bajo estudio al igual que los otros fármacos antiastmáticos. (55)

Las tablas inferiores incluyen información farmacológica de los modificadores de leucotrienos.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
ACCOLATE	Zafirlukast	Tabletas de 20mg	De 20 a 80 mg c/12 hrs (una hora antes o dos horas después de los alimentos)	ZENECA
ULTAIR	Pranlukast			SMITH, KLEIN, BEECHAM
SINGULAIR	Montelukast sódico	Grageas de 10 mg Tabletas masticables de 5mg	10 mg (antes de acostarse) 5 mg (antes de acostarse) Se toma con o sin alimentos	MSD

Tabla 28. Información farmacológica de antagonistas de receptores de leucotrienos (12,37,38)

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
LEUTROL-ZYFLO	Zileuton	Tabletas de 600 mg	1 tableta c/6 hrs	ABBOTT

Tabla 28. Información farmacológica de inhibidores de 5-lipooxigenasa (12,37,38)

ANÁLISIS

Al ser el asma una enfermedad que llega a limitar el desarrollo normal del paciente que la padece y, en algunos casos, los afecta durante toda la vida, las instituciones de salud de diversos países han unido esfuerzos, y por medio de paneles y consensos tratan de homogeneizar tratamiento, manejo, diagnóstico, etc. en el paciente asmático.

Por lo general el tratamiento permite al paciente realizar todas las actividades habituales o bien, mejorar la calidad de vida del paciente; pero también es cierto que en un alto número de casos, los efectos adversos hacen que el paciente se vea obligado a suspender el tratamiento por la severidad de las reacciones manifestadas.

No es fácil distinguir los factores de riesgos que pueden contribuir a desencadenar una reacción adversa, ⁽²⁾ pero el estar bien entrenado para detectarlas y tener conocimiento de cuáles son las que se pueden presentar al administrar determinado medicamento, nos permite disminuir su incidencia, y así, mejorar la calidad de atención y cuidado del paciente usando ésta información como un apoyo, para una correcta selección de medicamentos. (1,3,7,8)

Actualmente uno de los principales objetivos de la terapia farmacológica, es que el medicamento sea lo más eficaz y específico, con mínimos efectos adversos. (13,15,16) Surgiendo para éste fin los programas de farmacovigilancia. Al conocer las RAM que pueden presentarse, el farmacéutico brinda información al médico que lo auxilia para que la prescripción sea lo más segura para el paciente. (1,7,8)

El número de medicamentos existentes en el mercado para el tratamiento del paciente asmático es de una gran variedad y número. En México se puede disponer de la mayoría de ellos, o en su defecto de los que están en uso y que son eficaces en el control, prevención y profilaxis de la enfermedad. Lo cual permite tener un enorme arsenal a escoger de acuerdo al tipo de asma en el paciente

Si bien aún continúan en el mercado fármacos ancestrales, (p.ej. la teofilina) los múltiples estudios y revisiones continuas han permitido el desarrollo de nuevos fármacos, (beta₂-agonistas selectivos, modificadores de leucotrienos, corticosteroides inhalados) los cuáles además de tener efecto terapéutico comprobado, provocan un número menor de reacciones adversas en comparación a los ya existentes; (corticosteroides sistémicos, beta₂-agonistas no selectivos). También pueden ser usados como adyuvantes (anticolinérgicos, antihistamínicos, inhibidores de la degranulación, modificadores de leucotrienos) permitiendo disminuir la dosis de aquellos que son dañinos para el organismo a dosis y frecuencia de administración elevadas (corticosteroides sistémicos). (2,23-28)

Entre los medicamentos para el alivio rápido están los beta₂-agonistas de acción corta y anticolinérgicos. (22) Para los agonistas beta₂ se usan de preferencia las formas inhaladas para prevenir la broncoconstricción precipitada del asma, y en ocasiones se usan en combinación con los anticolinérgicos (BI). Los efectos adversos mínimos, de ambos tipos de medicamentos, permiten su uso como terapia única, e incluso como adyuvantes para disminuir frecuencia y uso de otros medicamentos un poco más agresivos. (2,23,28)

De los medicamentos para control a largo plazo (22) (y en general), los corticosteroides son el grupo que induce un número mayor de reacciones adversas. Con los diversos avances y el advenimiento de la terapia inhalatoria, el surgimiento de los corticosteroides inhalados ha permitido ampliar el uso de dichos medicamentos en el tratamiento del paciente asmático, incluso en niños, con sus debidas reservas. Por su efectividad se les considera el tratamiento de elección en la terapia antiinflamatoria. (2,23,28)

Los beta₂-agonistas de larga acción, no permiten su uso en exacerbaciones del asma (39) (pese a los estudios que muestran el uso del salmeterol en el alivio de los síntomas agudos (32)); en la actualidad representan una de las terapias ampliamente usadas en el tratamiento del asma crónica. Al ser más beta₂ selectivos permiten su uso con bajo riesgo de desarrollar algún tipo de RAM. Su uso actualmente es muy amplio, pero a pesar de ello, no reemplaza a los corticosteroides en la terapia antiinflamatoria. (2,23,28)

Pese a que la teofilina es uno de los fármacos más antiguos y su uso ha sido ampliamente cuestionado, (2,24,25) en diversas guías se recomienda como broncodilatador adicional si el asma es de difícil control aún con el uso de los corticosteroides inhalados. (39) Ya que las RAM están ampliamente relacionadas con la dosificación, éstas pueden ser controladas prestando especial cuidado durante la prescripción. (2,23,28) El uso de los agonistas beta₂ de larga acción han desplazado a la teofilina a otra posición, por tener menos efectos adversos. (39)

EL ketotifeno es uno de los antihistamínicos más utilizados, disponible en el mercado, (12,37,38,51) se le considera eficaz para prevenir el broncoespasmo inducido por ejercicio, además de que permite reducir el uso de los corticosteroides. (2,23,28,39) Sus efectos adversos son mínimos. (23,28) Los inhibidores de la degranulación, como el cromoglicato de sodio y el nedocromil, también son útiles para disminuir la dosis de esteroides entre un 20 y 80%, por sus efectos anti-inflamatorios, y mínimas RAM. (2,23,28,39)

Los inhibidores de leucotrienos son considerados la primer clase de "terapia biológica" para el tratamiento del asma. Aún continúan bajo estudio, ya que si bien se conoce su eficacia, es una incógnita los sitios de acción involucrados, y qué es lo que sucede en dichos sitios. (55) Los efectos adversos también continúan bajo estudio, hasta el momento las RAM reportadas son mínimas. (52,54) Se considera al montelukast más seguro que el zafirlukast y zileuton, (53) pero en sí

todos son ampliamente usados, además permiten reducir el uso de los corticosteroides inhalados.

Si bien el tratamiento farmacológico es un punto clave en el cuidado del paciente asmático, la terapia no farmacológica es un factor de suma importancia para prevenir el desarrollo del asma por su amplia relación con diversos factores de riesgo. Por ello el trabajo en conjunto de los profesionales al cuidado de la salud (médicos, enfermeras, nutriólogos, terapéutas, farmacéuticos, etc), permite en conjunto auxiliar al paciente (y a sus familiares) en el adecuado tratamiento de la enfermedad.

Así la evaluación continua de los medicamentos y del paciente por parte del farmacéutico, así como la constante comunicación con el resto de los profesionales que conforman el equipo al cuidado de la salud, permiten brindar la mejor atención al paciente y evaluar si el tratamiento se está cumpliendo y sobre todo, si está siendo eficaz y seguro.

Confirmando con ello que el beneficio del paciente es la meta principal del equipo al cuidado de la salud, y el farmacéutico, miembro activo y profesional, busca cumplirla, prestando sus servicios con calidad.

La elaboración de la presente revisión es una herramienta de suma utilidad en los programas de farmacovigilancia, ya que permite a los diversos miembros del equipo al cuidado de la salud tener conocimiento de las RAM más frecuentes durante el tratamiento farmacológico del paciente asmático.

CONCLUSIONES

Como conclusión a los objetivos planteados al inicio del presente trabajo :

- ❖ Para la administración de la mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento del paciente asmático, la vía de administración que ofrece mayor eficacia y menores RAMs es la vía inhalatoria.
- ❖ Los fármacos antiasmáticos de primera elección son : los beta₂-agonistas y los corticosteroides, que por lo general se administran de forma concomitante o en compañía de otra clase de fármacos como son los : anticolinérgicos, metilxantinas, antihistamínicos, inhibidores de la degranulación y modificadores de leucotrienos
- ❖ Los fármacos que provocan un mayor porcentaje de RAMs son los corticosteroides, sistémicos principalmente. Considerándoseles el tratamiento de elección en el paciente asmático adulto por sus potentes efectos antiinflamatorios.
- ❖ Los beta₂-agonistas selectivos (para el alivio rápido y el control a largo plazo), son ampliamente usados por sus efectos broncodilatadores y mínimas reacciones adversas, sin reemplazar el uso de los corticosteroides como terapia antiinflamatoria.
- ❖ La teofilina tiene una amplia relación con su dosificación y las RAMs que provoca. Por sus diversos efectos adversos ha sido desplazada en la terapia antiasmática.
- ❖ Los anticolinérgicos (ipratropio), antihistamínicos (Ketotifeno), inhibidores de la degranulación (cromoglicato y nedocromilo) y modificadores de leucotrienos (montelukast, zafirlukast y zileuton) ; tienen una menor incidencia de RAM durante su administración y permiten disminuir uso y frecuencia de los corticosteroides.
- ❖ Los modificadores de leucotrienos son los más actuales para el tratamiento del asma, se reportan mínimas RAMs, pero al igual que el resto de los fármacos utilizados, su eficacia y seguridad continúan bajo estudio.

- ✿ El conocer cuáles son las RAM que se pueden presentarse al administrar los diversos medicamentos para el tratamiento del paciente asmático, permite mejorar la calidad en la atención y cuidado al paciente.

- ✿ El farmacéutico es un integrante activo del equipo al cuidado de la salud. Tiene como meta principal el beneficio del paciente al menor costo, mediante servicios farmacéuticos integrales y profesionales; evaluando continuamente los medicamentos, además de educar y atender al paciente, asegurando así una terapia segura y eficaz.

- ✿ La presente revisión es una herramienta útil en los programas de farmacovigilancia, como material de apoyo para los miembros del equipo al cuidado de la salud.

GLOSARIO

Adenoma

Tumor de epitelio glandular cuyas células adoptan un patrón identificable como glandular.

Afonía

Circunstancia que se caracteriza por la pérdida de la capacidad de producir una voz de sonido normal.

Alergeno

Sustancia capaz de producir una reacción de hipersensibilidad pero que no es intrínsecamente nociva.

Alopecia

Ausencia parcial o completa de pelo como consecuencia del envejecimiento parcial, de trastornos endócrinos, de reacciones de fármacos, de medicamentos anticancerosos o de enfermedades cutáneas.

Angioedema

Tumefacción aguda indolora y de corta duración que afecta a la dermis, tejido celular subcutáneo o submucosa de la cara, el cuello, los labios, la laringe, las manos, los pies, los genitales o las vísceras.

Angiotensina

Polipéptido que circula por la sangre produciendo vasoconstricción, aumento de la presión arterial y la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal.

Anticuerpo

Inmunoglobulina esencial para el sistema inmune producida por el tejido linfóide e respuesta a la exposición a bacterias, virus u otras sustancias antigénicas.

Antígeno

Sustancia generalmente proteica, que da lugar a la síntesis de un anticuerpo y reacciona específicamente con el mismo.

Atopia

Tendencia hereditaria a desarrollar reacciones alérgicas inmediatas como asma, dermatitis atópica o rinitis vasoconstrictora debido a la presencia de un anticuerpo en la piel y a veces en el torrente sanguíneo.

Biopsia

Extracción y examen ordinariamente microscópico, de tejidos u otras materias procedentes del organismo vivo, con fines diagnósticos.

Calicreina

Sistema enzimático que, actuando sobre un sustrato (cinicógeno) perteneciente al grupo de las globulinas, da lugar a la liberación de péptidos vasodilatadores (cininas) del tipo de la bradicinina y de la lisilbradicinina.

Catecolamina

Nombre genérico de las aminas derivadas del catecol o 1,2-bencenodiol. Las más importantes son la adrenalina y noradrenalina y su predecesor la DOPA de acción simpaticomimética.

Citocina

Se denomina así a las diversas sustancias liberadas por las células en respuesta a un estímulo externo o interno.

Catarata

Opacidad del cristalino o de la cápsula de éste órgano.

Dermatitis

Proceso inflamatorio de la piel, caracterizado por eritema, dolor y prurito.

Diaforesis

Secreción de sudor, especialmente de la secreción profusa asociada a una elevada temperatura corporal, el ejercicio físico, la exposición al calor y el estrés emocional o mental.

Dispepsia

Vago sentimiento de molestia en el epigastrio, que se nota después de comer.

Disquenesia

Alteración de la capacidad de ejecutar movimientos voluntarios.

Efecto colateral

Efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, se produce a dosis comunes, y cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación. En ocasiones puede ser un indicio de que el fármaco está produciendo el efecto. (2,4,5)

Efecto secundario

Es aquel que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ellas. (2,4,5)

*No es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral, haciéndose esta división sólo con fines académicos

Efecto teratogénico

Producción de malformaciones congénitas que aparecen en los recién nacidos, por causa de la administración de ciertos tipos de fármacos o drogas a la madre. (2,4)

Efecto tóxico

Efecto perjudicial que el fármaco ocasiona al paciente, y se presenta a dosis elevadas, o en la sobredosificación. (2,4)

* En ocasiones dosis comunes o muy pequeñas, son capaces de provocar efectos considerados tóxicos en sujetos susceptibles, por la variación individual de respuesta a fármacos. (4)

Enfermedad iatrogénica

Síndrome clínico provocado involuntariamente por el médico durante la atención del paciente. (4)

Esclera

Membrana exterior del ojo, blanca, dura, fibrosa, con una abertura grande anterior en la que se encaja la córnea y otra posterior, pequeña, que da paso al nervio óptico.

Espujo

Materia procedente de las vías respiratorias inferiores que llega a la boca por esfuerzos de expectoración y que es escupida o tragada.

Exoftalmia

Proyección anormal del globo del ojo.

Farmacocinética

Estudio de la acción de los fármacos en el organismo es decir, las vías y mecanismos de absorción y excreción, la velocidad a la que comienza la acción del fármaco y la duración del efecto, la biotransformación de la sustancia en el organismo y los efectos y vías de excreción de los metabolitos del fármaco.

Farmacodinámica

Estudio del modo de acción de un fármaco sobre un organismo vivo, como la respuesta farmacológica observada en relación con la concentración del fármaco en un lugar activo del organismo.

Farmacovigilancia

Aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos, al estudio de los efectos nocivos de los medicamentos en la población humana, con el fin de conocer la relación de causalidad entre los fármacos y el efecto adverso. (4,7)

Febrícula

Temperatura posterior a 37°C pero inferior a 38°C durante 24 horas.

Fenotipo

Características observables de un organismo o grupo, como los caracteres anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y conductuales determinados por la interacción de la estructura genética y de los factores ambientales.

Fibrosis quística

Trastorno hereditario de las glándulas exócrinas que hace que dichas glándulas produzcan una secreción anormalmente densa de moco, junto con la

elevación de electrolitos en el sudor, aumento de los componentes orgánicos y enzimáticos de la saliva e hiperactividad del sistema nerviosos autónomo.

Gen

Unidad biológica de material genético y herencia.

Glaucoma

Trastorno caracterizado por la elevación de la presión intraocular secundaria a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso.

Hiperóxia

Elevación anormal de la tensión de oxígeno en la sangre.

Hipokalemia

Trastorno caracterizado por la existencia de una concentración reducida de potasio, el principal catión intracelular, en la sangre circulante.

Hipoxia

Tensión de oxígeno celular disminuida caracterizada por cianosis, taquicardia, hipertensión, vasoconstricción periférica, desvanecimiento y confusión.

Hirsutismo

Exceso de vello corporal con una distribución masculina que puede ser hereditaria o por disfunción hormonal, porfiria o medicamentos.

Histamina

Sustancia presente en las células producida por el metabolismo de la histidina.

Idiosincrásia

Reacción de origen genético que se caracteriza por la respuesta "anormal" que ciertos individuos tienen frente a un fármaco, siendo una forma inesperada de reacción adversa, provocada por la singular dotación enzimática de un individuo. (2,4)

Interleucina

Grupo de proteínas con numerosas funciones en el sistema inmunitario como activación de células T, macrófagos y células endoteliales.

Leucotrieno

Tipo de compuestos biológicamente activos que existen en forma natural en los leucocitos y que producen las reacciones alérgica e inflamatoria.

Miopatía

Término general bajo el que se engloban las afecciones de la musculatura esquelética y que se utiliza preferentemente para calificar las primitivas o distróficas.

Miositis

Inflamación de tejido muscular primitiva o secundaria a una infección general o inflamación próxima.

Necrosis aséptica

Alteraciones quísticas y escleróticas degenerativas de los tejidos como en el caso de una lesión sin infección concomitante.

Nervio vago

El par craneal de mayor longitud, esencial para el habla, la deglución y sensibilidades y funciones de numerosas partes del cuerpo. Se comunica a través de 13 ramas principales que conecta con 4 áreas del cerebro.

Neurotrasmisor

Cualquiera de los numerosos agentes químicos que modifican o producen impulsos nerviosos en la sinápsis.

Osteoporosis

Formación de espacios anormales en el hueso o rarefacción del mismo sin descalcificación por la ampliación de sus conductos.

Papiledema

Inflamación de la paila óptica producida por un aumento de la presión intracraneal.

Prostaglandina

Producto biológicamente activo del metabolismo del ácido araquidónico en las paredes de los vasos sanguíneos de los seres humanos.

Ptoxis

Trastorno de uno o ambos párpados superiores en el que se produce la caída del párpado por una debilidad congénita o adquirida del músculo elevador o por parálisis del tercer par craneal.

Quemosis

Edema inflamatorio anormal de la mucosa que recubre el globo ocular y reviste los párpados; habitualmente se produce por un traumatismo o infección local.

Reacción alérgica o de hipersensibilidad

Es una reacción de naturaleza inmunológica, debida a que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se requiere un contacto previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo, se puede presentar en pequeñas dosis. (2,4,5)

Receptor adrenérgico

Lugar de la célula efectora simpática que reacciona a la estimulación adrenérgica. Hay dos tipos: alfa y beta; la estimulación de los receptores alfa provoca excitación de la función de los órganos o tejidos del sujeto y la estimulación de los receptores beta provoca su inhibición.

Sarcoma

Neoplasia maligna de los tejidos blandos que se origina en el tejido fibroso, adiposo, muscular, vascular o neural, que suele comenzar en forma de inflamación no dolorosa.

Síndrome de Cushing

Trastorno metabólico ocasionado por la producción crónica y exceso de cortisol por la corteza suprarrenal o por la administración en grandes dosis de glucocorticoides durante varias semanas o más tiempo.

Taqipnea

Respiración acelerada, superficial.

Telangiectasia

Dilatación de los vasos capilares de pequeño calibre, generalizada o localizada; angioma simple.

Urticaria

Afección cutánea caracterizada por la aparición de pápulas ligeramente elevadas, máculas, placas o bandas, rodeadas generalmente por un halo y asociadas con prurito y sensación de picadura. La erupción puede ser localizada o generalizada.

Úlcera péptica

Erosión Circunscrita de la capa mucosa del estómago que puede traspasar la capa muscular y perforar la pared gástrica.

REFERENCIAS

1. Yee WP, Norton LL, Catania HF. Developing a comprehensive medication reaction reporting system. *Hospital Pharmacy* 1995; 30(5) : 384-385, 389-391, 394-396.
2. Flores J. *Farmacología humana*. Salvat. Barcelona, 1992, 2a. edición, pp. 145-158, 625-641.
3. Trick LO. Adverse drug reactions. Establishing a hierarchy of definitions for adjustment of report rates. *Hospital Pharmacy* 1996; 31(12) : 1593-1595.
4. Litter M. *Compendio de Farmacología*. El Ateneo. México, 1988, 4a. edición, pp. 45-51.
5. Pelta R, Vivas E. *Reacciones Adversas Medicamentosas, valoración clínica*. Díaz de Stos, S.A. Barcelona, 1992, pp. 33-48
6. Naranjo P. *Manual de Farmacología*. Reacciones indeseables por drogas. La Prensa Médica Mexicana. México, 1968, pp. 8-11.
7. Bénichou C. *Adverse Drug Reactions. A practical guide to diagnosis and management*. John Wiley & Sons. USA, 1994, pp. 223-263.
8. Etzel JV, Brocavich JM, Rousseau M. Impact of the development of a multidisciplinary adverse drug reaction committee. *Hospital Pharmacy* 1995, 30 (12): 1083-1087.
9. Leape LL, Bates DW, Culle DJ, Cooper J, Demonaco HJ, et al. Análisis de sistemas de los efectos farmacológicos adversos. *JAMA* 1995; 274: 35-43.
10. Rico FG, Montero P. *Inmunología Pulmonar*. Trillas. México, 1991, pp. 98-114.
11. Tresguerres JF. *Fisiología Humana*. Mc Graw-Hill Inc. Barcelona, 1992, 644-684
12. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA., 1994.
13. <http://www.bewell.com/nssearch/hic/as...35dd6/aaaa001BFdd6c2f&NS.doc.offset=8&>.
14. Sears MR, Holgate ST, Becklake M, Ernst P, Lipworth BJ, et al. Descriptive epidemiology of asthma. *Lancet* 1997; 350 (suppl) : 1-27.
15. Global strategy for asthma management and prevention. NHBLI/WHO Workshop report, March 1993. Bethesda : National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 1995. Publication no 95-3659 :6.
16. Pedroza A, Solorio H. Consenso Latinoamericano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Asma. *Alergia Mex* 1994 ; 41(suppl) : 3-26.
17. Sears MR. Epidemiology. In : Barnes PJ, Rodger IW, Thompson NC, eds. *Asthma : basic mechanisms and clinical management*. San Diego: Academic Press, 1992, 2nd edition: 1-9.
18. Ganong WF. *Fisiología médica*. El manual moderno. México, 1998, 16a. edición, pp. 721-740.
19. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Essential Immunology*. Blackwell Science Inc. USA, 1997, 9th edition, pp. 310-314, 328-352..
20. Kay AB. T cells, cytokines and asthma. *Journal Royal College Physiology London* 1994 ; 28 : 325-334.

21. Bailey WC, Chung F, Lemanske R, Reed CE. Asma : mejor diagnóstico y control. Atención médica 1995; 4 :11-27.
22. Highlights of the Expert Panel Report II. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Prepared for the 1997 Meeting of The American Academy of Asthma, Allergy and Immunology. (www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/lung/asthma/prof/asthgdln.htm).
23. Bierman P, Shapiro B. Alergia, Asthma and Immunology from infancy to adulthood. Saunders. U.K., 1996, pp.208-236.
24. Smith CD, Reynard AM. Farmacología. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1993, pp. 985-1000.
25. Kalant H, Roschau WH. Principles of Medical Pharmacology. Bc Cecker Inc. Toronto, 1989, 5th. Edition, pp. 392-401.
26. Wingard LB, Brody TM, Lamer TS, Schwartz A. Human pharmacology molecular to clinical. Mosby year book. USA, 1991, pp.767-778.
27. O'Byrne PM, Kerstjens HAM. Inhaled (beta)₂-agonists in the treatment of asthma. The New England Journal of Medicine 1996 ; 335 (editorial) :886-888.
28. Koreblant PE, Wedner HJ. Allergy, Theory and Practice. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1992, 2nd. Edition, pp. 295-383.
29. Abramowicz M, Rizack MA, Hirsch J, et al. Drugs for ambulatory asthma. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 1991 ; 33 (837) : 15-18.
30. Abramowicz M, Rizack MA, Hirsch J, et al. Drugs for ambulatory asthma. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 1993 ; 35 (89) :11-13.
31. Nicklas RA. Paradoxical bronchoespasm associated with the use of inhaled beta agonists. Journal Allergy clinical immunology 1990 ; 85(5) : 959-964.
32. Abramowicz M, Rizack MA, Goodstein D, et al. Drugs for asthma. The Medical Drugs letter on drugs and Therapeutics 1995 ; 37(939) : 1-4.
33. Nielson C. Beta-adrenoreceptor agonists block corticosteroid inhibition in eosinophils. American Journal Critteria Care Medical 1998 ; 157(1) : 184-191.
34. Madrigal MI, González JG, Larenas D. comparación costo-beneficio de los distintos esquemas de tratamiento en el manejo del asma moderada. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas 1998 ;7(1) : 10-17.
35. Jain Nk, Sharma SD, Garg VK, Sharma TN, Devpura K. Is combined therapy of sympaticomimetics and theophylline indicated?. Journal of Asthma 1993 ;30(1) : 29-35.
36. Twentyman OP, Finnerty JP, Harris A, Palmer J, Holgate ST. Protección conferida por el salmeterol contra el asma inducida por alérgenos. The Lancet 1990 ; 10 :1338-1342.
37. Vadmecum Farmacéutico. Información Profesional Especializada. Rezza editores, S. A. E. U. A. 5a. edición.
38. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM. México, D.F., 44a. edición, 1998.
39. Peña NM. Tratamiento en asma crónica. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas 1998 ; 7(2) : 72-73.
40. <http://www.bewell.com/hic/asthma/treat2.shtml>
41. <http://www.bewell.com/nsseachr/hic/as...5dd6/aaaa001BFdd6c2&NS-docoffset=11&>

42. del Río B, Barragán M, Arcienega R, Sienna JJ. Indicaciones del tratamiento ambulatorio con esteroides en niños asmáticos. *Pediatría* 1994 ; 1(3) : 99-110.
43. Larenas L.D., Salazar L.A. Corticosteroides inhalados y catarata : aclaración de confusiones. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 1997; 6(3) : 104-107.
44. Abramowicz M, Rizack MA, Goodstein D, et al.. Fluticasone propionate for chronic asthma. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1996 ; 38(983) :83-84.
45. Abramowicz M, Rizack MA, Goodstein D, et al.. Budesonide turbuhaler for asthma. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1998 ; 40(1018) :14-16.
46. Shuster J. Warfarin-related ADRs prevented by pharmacist and, Steroid inhalers and oral candidiasis *Hospital Pharmacy* ; 32(4) : 485-486.
47. Kidney A, Dominguez M, Taylor P, Rose M, Chung E, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995 ;151 : 1907-1914.
48. Burnakis TG. Theophylline-down, but not out : part I. *Hospital Pharmacy* 1996 ; 31(2) : 164-164.
49. Burnakis TG. Theophylline-down, but not out : part II. *Hospital Pharmacy* 1996 ;31(3) : 298, 301, 317.
50. Reed CE, Offord KP, Nelson HS, Li TJ, Tinkelman DG. Aerosol beclometasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 1998 ; 101(1Pt1) : 14-23.
51. Garza A.A., del Río N.B., Sienna M. J.J.L. Antihistaminicos. *Alergia* 1996 ; XLIII(2) : 34-40.
52. Abramowicz M, Rizack MA, Goodstein D, et al.. Zafirlukast for asthma. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1996 ; 38(990) :111,112.
53. Abramowicz M, Rizack MA, Goodstein D, et al.. Montelukast for persistent asthma. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1998 ; 40(1031) :71-73.
54. Abramowicz M, Rizack MA, Goodstein D, et al.. Zileuton for asthma *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1997; 39(995) :18,19.
55. Drazen JM. New directions in asthma drug therapy. *Hospital Practice* 1998 ; 2 :25-38.
56. Diccionario Mosby de Medicina y Ciencias de la Salud. Mosby/Doyma libros. Madrid, España.1995.
57. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. Salvat. México, D.F.: 12ª. Edición. 1992.