

293



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EFFECTOS BRONCODILATADORES DE LOS AGONISTAS β
ADRENERGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA EN
EL CONSULTORIO DENTAL.**

T E S I S I N A
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
C I R U J A N O D E N T I S T A
P R E S E N T A :
J O R G E A D O L F O R A M I R E Z R A M O S

DIRECTOR: C.D. MA. TERESA ESPINOSA MELENDEZ

Ma. Teresa Espinosa M.

MEXICO, D. F.

2002.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





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.

A DIOS Y A LA VIRGEN DE GUADALUPE

Por mostrarme el camino que he seguido
y ayudarme a tener la fuerza y la paciencia
para terminar mi carrera, Les dedico éste
trabajo

A MIS PAPÁS Y HERMANOS

Por estar siempre a mi lado, y haberme brindado
ésta oportunidad de tener una carrera. Por
todo su apoyo y esfuerzo incondicional
Con cariño les dedico éste trabajo

A ELI

Por ser una persona muy importante para mí,
y por estar siempre a mi lado e impulsarme
a seguir adelante en las buenas y en las
malas. Con cariño le dedico éste trabajo

A LA DOCTORA TERE ESPINOSA

Por su valiosísima participación y tiempo en
la elaboración de este trabajo, se lo dedico
con mucho afecto

AL DOCTOR RAMÓN RODRÍGUEZ

Por lo mucho que aprendí en sus clases,
Y orientarme para dar el último esfuerzo

A TODOS MIS AMIGOS

Por apoyarme y ayudarme siempre que lo
He requerido

INTRODUCCIÓN

El asma se define como un aumento de la capacidad de respuesta de la tráquea y bronquios ante distintos estímulos y que se manifiesta por un estrechamiento extendido de las vías aéreas, cuya gravedad varía bien de forma espontánea, o como resultado de un tratamiento.

El asma es actualmente, un problema de salud pública de condiciones considerables, se estima que en países como EEUU mueren cada año por la enfermedad 1 de cada 100 000 personas.

La crisis asmática aguda se puede presentar en el consultorio dental y damos una situación de emergencia médica, y el odontólogo deberá estar preparado para cualquier situación, ya que el asma puede evolucionar hasta causar la muerte al paciente.

Se sabe en la actualidad que el asma es causado principalmente por una reacción de hipersensibilidad de tipo I, aunque existen también un proceso inflamatorio en las vías aéreas, tomando en cuenta estos dos factores, se han venido creando distintos fármacos para sacar al paciente de la crisis asmática aguda. Un tipo de fármaco muy utilizado en la actualidad es el agonista beta-2 adrenérgico.

La principal acción de el agonista beta-₂ adrenérgico es la broncodilatación, y en la mayoría de los casos el paciente logra salir de la crisis asmática con la sola aplicación de este grupo de fármacos. Sin embargo gran controversia ha surgido en torno a estos medicamentos. ¿Cuál es el fármaco de elección?, ¿Cuál de éstos nos dará la menor cantidad de efectos adversos?, ¿Cuál es la dosis óptima para el tratamiento del asma agudo?, ¿Que medicamento deba tener el odontólogo en su botiquín de primeros auxilios? El presente trabajo de investigación, busca encontrar estas respuestas, y así lograr un mejor parámetro para el adecuado uso de estos medicamentos, y de esta manera lograr que el beneficio a nuestro paciente sea mayor que el daño, así como también conocer las medidas de emergencia que el odontólogo debe tener en caso de presentarse una crisis de esta índole en el consultorio dental.

CAPITULO I

CARACTERISTICAS GENERALES DEL ASMA

DEFINICION DE ASMA

El asma es una condición que ha sido conocida y descrita desde hace más de 2000 años. La palabra misma deriva de un término griego que significa "jadeo". Durante todo el periodo mencionado, la seriedad con la que se ha considerado el asma ha variado. En el siglo XVII Thomas Willis demostró tener una clara conciencia de la severidad de la condición y las dificultades para su tratamiento. Sin embargo, en el siglo XIX el médico y autor norteamericano Oliver Wendell Holmes pudo describir la enfermedad como "una afección leve que prolonga la vida" (1).

El asma fue definida en 1830 por Eberle, un médico de Filadelfia (EEUU), como una "afección paroxística de los órganos respiratorios, caracterizada por una gran dificultad en la respiración, sensación de opresión en el pecho y ahogo inminente, con fiebre e inflamación local. Actualmente, la American Thoracic Society define el asma como "enfermedad caracterizada por el aumento de la capacidad de respuesta de la tráquea y bronquios ante distintos estímulos y que se manifiesta por un estrechamiento extendido de las vías aéreas, cuya gravedad varía, bien de forma espontánea, o como resultado del tratamiento" (2).

El asma es un proceso en el que los músculos lisos de las vías aéreas presentan una mayor capacidad de respuesta frente a una serie de estímulos inespecíficos, lo que puede conducir a un estrechamiento generalizado de dichas vías, con obstrucción al flujo aéreo. Esta obstrucción tiene carácter reversible, ya sea espontáneamente o mediante tratamiento (3).

Robbins la define como "una enfermedad crónica recidivante caracterizada por la hiperreactividad de las vías aéreas, que da lugar a episodios reversibles de broncoconstricción debido a la reactividad excesiva del árbol traqueobronquial frente a diversos estímulos" (4)

Se estima que el asma afecta el 5% de los adultos y el 7% de los niños en USA y en Australia. Aunque el grado de sufrimiento respiratorio (disnea) que se presenta en la enfermedad, suele ser moderado, el asma puede producir la muerte, estimándose la mortalidad anual en 1 de cada 100,000 personas. Se estima que en USA mueren cada año por enfermedad 5.000-6.000 asmáticos.

El asma es fundamentalmente una enfermedad de los jóvenes, con la mitad de los casos que aparecen antes de los 40 años. También es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Los niños asmáticos representan un número significativo entre los que visitan los servicios de urgencia. Las crisis asmáticas suelen ser autolimitadas, sin embargo existe una entidad clínica denominada status asmático, que se puede definir como una exacerbación persistente del asma. Es potencialmente amenazante para la vida, y no responde en principio al tratamiento que suele ser curativo como la administración de broncodilatadores adrenérgicos del tipo de la adrenalina (2).

TIPOS DE ASMA

Según los factores etiológicos, el asma suele clasificarse en dos tipos principales: extrínseco e intrínseco. En el asma extrínseco existe una historia de alergia, mientras que en el intrínseco no existe tal historia. Hay, no obstante, un factor que caracteriza a todos los asmáticos: la extrema sensibilidad de la vía aérea, que no solo consiste en una respuesta contractil del músculo liso de la vía aérea, sino en la producción y aclaración anormal de las secreciones y en un reflejo tusígeno, anormalmente sensible (2).

Asma extrínseco (alérgico)

La mayor parte de los pacientes con asma padecen de atopía, que representa un aumento de la susceptibilidad para producir inmunoglobulina E en respuesta a alérgenos externos

El asma extrínseco se debe a una reacción de hipersensibilidad de tipo I inducida por la exposición a un antígeno extrínseco. Se subdivide en asma atópico (alérgico), asma de origen laboral (numerosas formas) y aspergilosis broncopulmonar. Esta última se debe a la colonización de los bronquios por microorganismos *Aspergillus* seguida de la formación de anticuerpos IgE.

El asma extrínseco alérgico o atípico es la forma más común de asma, representando más del 50% de todos los asmáticos y es más frecuente en niños y en adultos jóvenes. En la mayoría de los pacientes con esta forma de asma, se demuestra una predisposición alérgica hereditaria. Las crisis asmáticas agudas pueden desencadenarse por la inhalación de alérgenos específicos. El broncoespasmo suele desarrollarse pocos minutos después de la exposición al alérgeno (antígeno); se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo I en la que se producen inmunoglobulinas IgE en respuesta al alérgeno.

Asma Intrínseco

Al contrario del asma extrínseca, el asma intrínseca se origina por diversos mecanismos no inmunitarios, como la ingestión de aspirina, las infecciones pulmonares, especialmente las causadas por el frío, virus irritantes inhalados, el estrés y el ejercicio físico y suele desarrollarse en adultos mayores de 35 años. Son sinónimos de este tipo de asma el asma no alérgico, el asma idiopático y el asma infeccioso. No suelen existir antecedentes de alergia y los resultados de las pruebas alérgicas suelen ser negativos. El factor causante más frecuente es la infección viral del tracto respiratorio. Se sabe que las infecciones virales aumentan

la reactividad de las vías aéreas tanto en los asmáticos como en los no asmáticos. En el asma inducida por el ejercicio, los síntomas comienzan de 6 a 10 minutos después de comenzar el ejercicio, seguidos por una fase tardía más grave de broncoespasmo que se desarrolla al finalizar la actividad física. El típico episodio suele durar de 30 a 60 minutos (sin tratarse) y aparece en todos los grupos de edad y ambos sexos.

El estrés psicológico y psíquico no deben descartarse como importante factor contribuyente en individuos susceptibles. Los episodios agudos de asma intrínseco suelen ser más fulminantes y graves que los del asma extrínseco ⁽²⁾. El pronóstico a largo plazo del asma infeccioso también es peor, ya que la enfermedad suele cronificarse.

Asma mixto

Al igual que en otras clasificaciones esquemáticas, abundan los pacientes que no se pueden encuadrar plenamente a esos grupos, y que presentan manifestaciones mixtas o parcialmente coincidentes. Por ejemplo, un paciente con asma extrínseca e hiperreactividad bronquial, también es más probable que presente broncoespasmo después de exponerse a uno de los factores asociados al asma intrínseca ⁽⁴⁾.

En este caso hay una combinación de asma alérgico con asma infeccioso y el principal factor desencadenante es la existencia de infección, especialmente en tracto respiratorio ⁽³⁾.

Status asmático

Raras veces se observa un caso donde los ataques no remiten (status asmático) y que produce la muerte; en general estos pacientes han tenido una historia prolongada de asma. En algunos casos, las crisis sobrevienen al exponerse a un alérgeno al que el paciente estaba sensibilizado con anterioridad, pero es

frecuente no encontrar ningún factor alérgico desencadenante ⁽⁴⁾.

El status asmático es la forma clínicamente más grave del asma, con síntomas como sibilancias, disnea, hipoxia, y otros que son refractarios a 2 o 3 dosis de agentes beta-adrenérgicos. Esta forma constituye una verdadera urgencia médica, que si no se trata rápida y adecuadamente puede dar lugar a la muerte del paciente por los cambios secundarios al sufrimiento respiratorio (hipotensión y acidosis respiratoria producidas por la hipoxemia e hipercapnia) ⁽³⁾.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los pacientes con asma sufren de forma imprevisible ataques incapacitantes de disnea intensa con tos y sibilancias, que estan desencadenadas por episodios subitos de broncoespasmo. Entre estos ataques los pacientes pueden permanecer prácticamente asintomático, pero en algunas personas es frecuente que se sobreañada una bronquitis crónica pulmonar ⁽⁴⁾.

La gravedad de los signos y síntomas del asma varían según los episodios, y que van desde falta de aire, sibilancias y tos que remite por completo, hasta un estado más crónico en que los signos y síntomas clínicos se presentan de forma casi continua aunque con intensidad variable. Los síntomas del asma agudo consisten clásicamente en la triada: tos, disnea y sibilancias ⁽⁴⁾.

Los brotes pueden ser de corta duración o prolongados y a menudo están separados por periodos de completa normalidad clínica ⁽⁴⁾.

Los signos y síntomas del asma agudo pueden desarrollarse de forma gradual o súbita. En el episodio típico, el paciente nota una sensación de opresión o congestión en el pecho, produciendose despues una crisis de tos, asociada o no con la producción de esputo y sibilancias audibles durante la inspiración y la espiración. Estos síntomas tienden a aumentar de intensidad al continuar el

proceso. El paciente experimenta un grado variable de disnea, que se aprecia porque en la mayoría de los episodios, el paciente se incorpora, como si luchara por obtener el aire. Aunque la fase espiratoria del ciclo respiratorio resulta subjetivamente más difícil para el paciente, algunos sienten que la inspiración es más difícil y suelen afirmar que no saben cuando viene la siguiente inspiración. Durante el episodio agudo, se produce un atrapamiento aéreo en los pulmones, con lo que los asmáticos se sientan y utilizan los músculos respiratorios accesorios de la respiración, para tirar de toda la caja torácica en dirección cefálica y generar una elevada presión intrapleurales negativa, lo que incrementa el trabajo respiratorio.

Las sibilancias no son por sí solas un índice de la existencia, curación o gravedad. El grado de sibilancias que se aprecian o la ausencia de las mismas, dependerá del radio del tubo bronquial. Las sibilancias leves son ruidos audibles, de tono agudo, áspero, discontinuos, que al ir aumentando la obstrucción de la vía aérea, se hacen de tono más agudo y musical, pero siguen siendo de pequeña intensidad. En la obstrucción grave de las vías aéreas desaparecen las sibilancias ya que la velocidad del movimiento del aire es insuficiente para producir ruidos⁽²⁾.

Las sibilancias pueden estar ausentes, sobre todo en niños, que pueden tener tan solo una tos crónica no productiva con respiración entrecortada cuando hacen ejercicio⁽³⁾.

Al disminuir el grado de disnea, lo hace el grado de aprensión y ansiedad del paciente. La respiración durante el ataque agudo de asma es laboriosa, aumentando la frecuencia de respiración a más de 20 respiraciones por minuto en la mayoría de los episodios, y no menos de 40 respiraciones por minuto en el asma más grave. Esto puede deberse a la aprensión, a la obstrucción de la vía aérea o a un cambio de la química sanguínea. La tensión arterial en los episodios

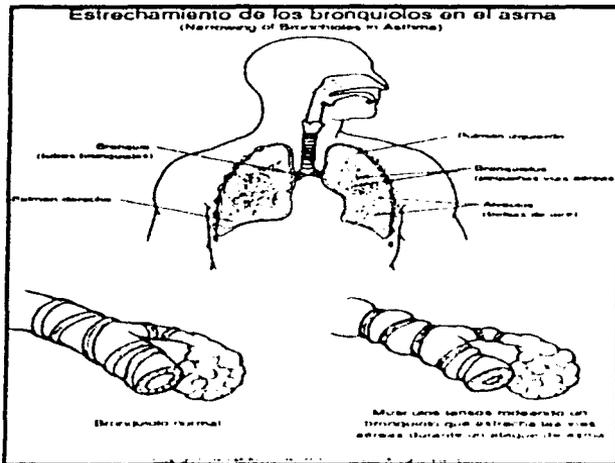
más leves se mantiene aproximadamente a los niveles basales, aunque normalmente se eleva, reflejando el aumento de los niveles de catecolaminas durante la ansiedad. Además aumenta la frecuencia cardíaca. Una frecuencia superior a 120 es frecuente en el asma grave.

Durante el episodio agudo pueden aparecer otros signos clínicos que no son diagnósticos de asma, pero sí de sufrimiento respiratorio, como diaforesis, agitación, somnolencia o confusión, cianosis, retracción de partes blandas en las regiones intercostal y supraclavicular y alenonasal.

Si no se trata el episodio asmático agudo puede durar minutos o varias horas. El final del ataque suele anunciarse por un episodio de intensa tos, con expectoración de un tapón grueso mucoso. Inmediatamente después aparece una sensación de alivio y aclaramiento de las vías aéreas.

El asma agudo, sea cual sea su origen, se caracteriza por un espasmo del músculo liso de las vías aéreas, inflamación de la vía aérea con edema, hipersecreción mucosa e hipersecreción de moco. Es posible que el espasmo del músculo liso sea la causa de los tipos rápidamente reversibles de obstrucción de la vía aérea mientras que el edema y el taponamiento mucoso de la vía aérea dan lugar a las formas de asma que no responden.¹¹¹

La inflamación de origen asmático se caracteriza por hiperreactividad bronquial y por eso difiere de la que surge en otros cuadros como la neumonía. Los resultados a largo plazo incluyen edema de vías respiratorias, hipertrofia de músculo liso, exfoliación de epitelio e hiperreactividad bronquial a estímulos inespecíficos como olores intensos, aire frío, contaminantes ambientales e histamina. La inflamación asmática de vías respiratorias puede ocasionar hipertonia parasimpática y, por consecuencia, constricción de bronquios.¹¹¹



El diámetro bronquiolar se reduce más durante la espiración que la inspiración en el asma, debido a que el aumento de la presión intrapulmonar durante el esfuerzo espiratorio comprime desde fuera los bronquiolos. Dado que los bronquiolos ya están parcialmente obturados, el aumento de la oclusión como consecuencia de la presión externa produce una obstrucción especialmente grave durante la espiración.

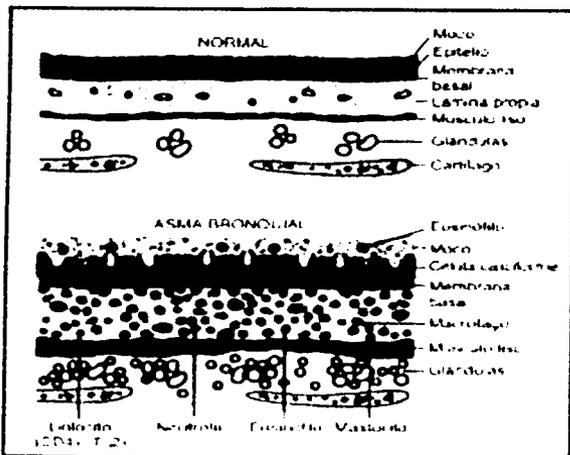
La persona asmática a menudo puede inspirar bastante adecuadamente, pero tiene una gran dificultad para espirar. Las mediciones clínicas muestran una gran reducción en la tasa espiratoria máxima y del volumen espirado en relación con el tiempo, causando esto disnea.

La capacidad residual funcional y el volumen residual del pulmón aumenta mucho durante el ataque asmático, debido a la dificultad para expulsar el aire de los pulmones. También a lo largo de varios años, la caja torácica se agranda de

una manera permanente, convirtiéndose en un tórax de tonel, y la capacidad residual funcional, y el volumen residual aumentan para siempre⁽⁸⁾.

FISIOPATOLOGIA

Los dos principales componentes del asma son la inflamación crónica de las vías respiratorias y la hiperreactividad bronquial. La inflamación implica muchos tipos celulares y a muchos mediadores de la inflamación.⁽⁴⁾



Comparación de un bronquio normal con el de un asmático

Se cree que en la mayoría de los casos de asma están implicados factores alérgicos o presumiblemente alérgicos. Los detalles patogénicos se han estudiado mejor en el asma atípica.

El asma atípica o extrínseca es la más frecuente y suele comenzar en la niñez. Lo desencadenan antígenos ambientales tales como el polvo, el polen, las escamas de los animales y los alimentos, pero cualquier alimento puede ser

responsable. Con frecuencia existen antecedentes familiares de atopía y las crisis asmáticas suelen estar precedidas de rinitis alérgica, urticaria y eccema.

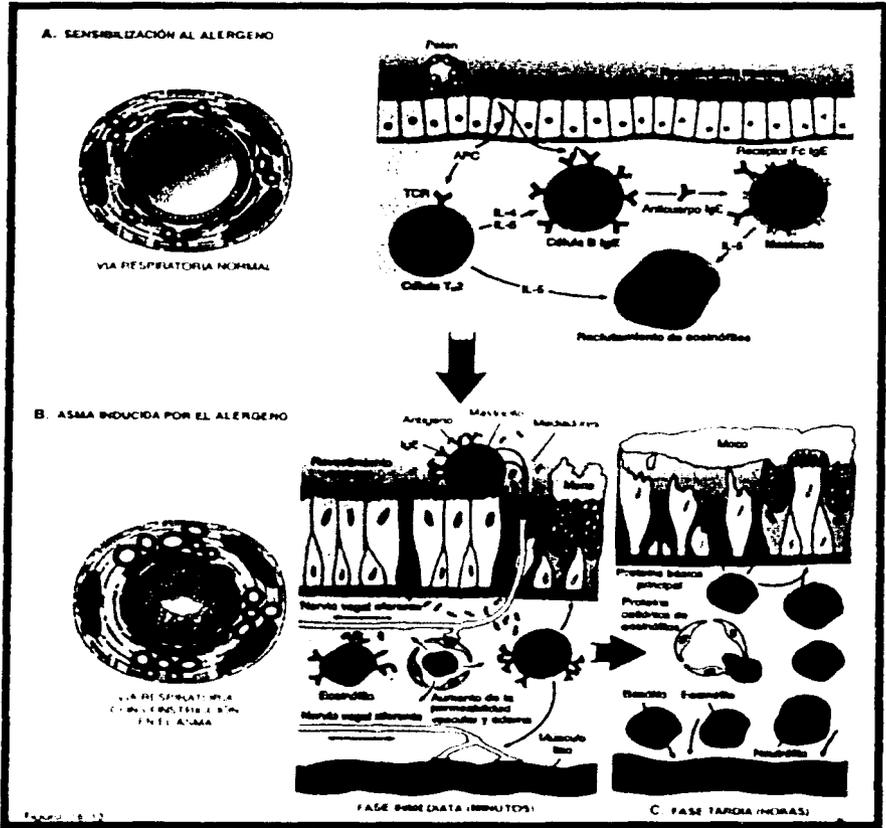
El asma extrínseco se clasifica como una reacción de hipersensibilidad de tipo I o reacción alérgica inmediata⁽²⁾. La hipersensibilidad de tipo I puede definirse como una reacción inmunológica de desarrollo rápido que ocurre pocos minutos después de la combinación de un antígeno con un anticuerpo (IgE) unido a mastocitos o basófilos en personas previamente sensibilizadas al antígeno en cuestión.

En el hombre, las reacciones de tipo I están mediadas por la inmunoglobulina E. La diferenciación de las células B a IgE depende en gran medida de la inducción de las células T colaboradoras CD4+ de tipo Th2, por lo que estas células son un factor esencial en la patogenia de la hipersensibilidad de tipo I.

En las vías respiratorias, el escenario para esta reacción está determinado en gran parte por la sensibilización inicial a los antígenos inhalados (alergenos), que estimulan la inducción de células T de tipo Th2, que a su vez, liberan citocinas (interleucina 4 e interleucina 5). Por su parte, la IL-4 y la IL-5 facilitan la producción de IgE por las células B y la proliferación de mastocitos (IL-4) y el crecimiento y activación de los eosinófilos (IL-5).

La posterior reacción mediada por IgE frente a alergenos inhalados da lugar a una respuesta aguda y a una reacción de fase tardía. La IL-4 es absolutamente esencial para la activación de las células B productoras de IgE y para mantener el desarrollo de las células Th2.

FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA



1.

Los anticuerpos IgE tienen gran afinidad por los mastocitos y los basófilos a los cuales se unen gracias a los receptores de alta afinidad para la porción Fc de la IgE que poseen dichas células

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuando los mastocitos previamente sensibilizados y rodeados por una capa de IgE son expuestos nuevamente al mismo antígeno, se produce un estímulo para la formación de enlaces cruzados con IgE y para la liberación de los mediadores químicos de estas células. En el caso de los alérgenos vehiculados por aire, dicha reacción ocurre primero en los mastocitos sensibilizados que se encuentran en la superficie mucosa; la consiguiente liberación de sus mediadores hacen que se abran o permeabilicen las ceñidas uniones de la submucosa y que aumente la penetración del antígeno hasta la submucosa donde los mastocitos son más abundantes. Al ser estimulados los nervios vagales, se desencadena una reacción de bronco constricción. Esto se produce unos minutos después de dicha estimulación y se llama respuesta aguda inmediata, que consiste en bronco constricción, edema (debido al aumento de la permeabilidad vascular), secreción de moco y en los casos extremos hipotensión.

Los mastocitos, al igual que las células Th2 también liberan citocinas, que dan lugar a la aparición de otros leucocitos como neutrófilos, monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos principalmente, ésto por la acción quimiotáctica de la IL-5. Estas células establecen el escenario para la reacción de fase tardía que se inicia de 4 a 8 horas después, y que puede persistir entre 12 y 24 horas más.

Para resumir, la activación de mastocitos y basófilos se suele iniciar de forma característica cuando un antígeno específico se une a una molécula de IgE ya unidas a sus superficie y las entrecruza. De este modo, la secuencia típica de acontecimiento de la hipersensibilidad inmediata y en el asma es como sigue:

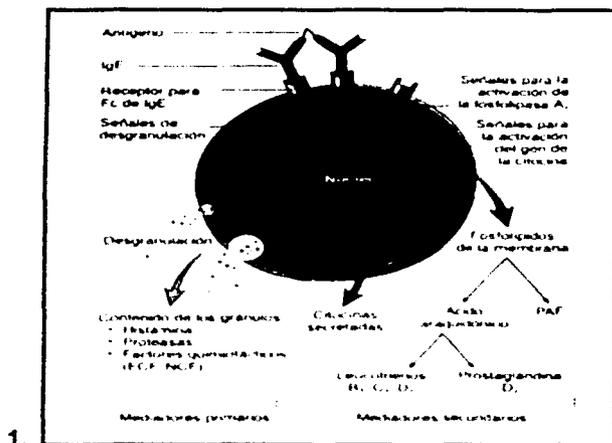
1. producción de IgE por células B en respuesta a la primera exposición a un antígeno, llamada "sensibilización".
2. unión de la IgE a receptores específicos para su Fc en la superficie de los mastocitos y basófilos.
3. interacción del antígeno reintroducido con la IgE unida, lo que produce,
4. la activación de las células y la liberación de los mediadores, algunos de los

cuales están almacenados en los gránulos citoplasmáticos de los mastocitos y basófilos.

Las manifestaciones clínicas y patológicas del asma y la hipersensibilidad inmediata se deben a las acciones de los mediadores liberados.

La respuesta inmediata es parte de una respuesta mayor que conduce a la formación de infiltrados inflamatorios ricos en eosinófilos llamado reacción de fase tardía.⁽¹²⁾

MEDIADORES QUÍMICOS EN EL ASMA



Activación del mastocito y liberación de mediadores químicos

Existen dos clases principales de mediadores. La unión de las moléculas de IgE a los mastocitos activa las vías de transducción de la señal a partir de la porción citoplasmática de los receptores Fc de la IgE. Estas señales inician dos procesos paralelos pero independientes: uno que conduce a la desgranulación de los mastocitos con desgranulación de los mediadores previamente formados (primarios) y otro que consiste en la síntesis y liberación de los mediadores

secundarios tales como los metabolitos de ácido araquidónico ⁽⁴⁾.

Estos agentes químicos endógenos liberados por los mastocitos tisulares y basófilos circulantes actúan sobre los tejidos diana primarios que son el músculo liso bronquial, vascular, gastrointestinal, endotelial y las glándulas exócrinas, principalmente las productoras de moco ⁽²⁾.

Mediadores primarios.

- **Aminas biógenas** Los gránulos de los mastocitos contienen mediadores vasoactivos de bajo peso molecular no lipídicos. En los seres humanos el mediador prototipo es la histamina. Debido a que estas sustancias tienen en común un grupo amino y comparten efectos funcionales sobre los vasos sanguíneos se les ha llamado aminas "biógenas" o "vasoactivas". Son la histamina y la adenosina. La primera produce una intensa contracción del músculo liso bronquial, y aumenta la permeabilidad vascular y la secreción de glándulas nasales, bronquiales y gástricas. La adenosina estimula la secreción de mediadores por los mastocitos, provoca broncoconstricción e inhibe la agregación plaquetaria.
- **Mediadores quimiotácticos** son el factor quimiotáctico para los eosinófilos y para los neutrófilos.
- **Enzimas** se encuentran en la matriz de los gránulos y consisten en proteasas y varias hidrolasas ácidas.
- **Proteoglucanos** son la heparina y el condroitin sulfato. La función de estas sustancias consiste en empaquetar y almacenar a los demás mediadores en el interior de los gránulos.

Mediadores secundarios:

Abarcan dos clases de compuestos

1) mediadores lipídicos y 2) citocinas

- Sustancia de reacción lenta de anafilaxia (SRS-A)

Es un mediador generado de forma espontánea que parece deberse a la

interacción del mastocito-antígeno-IgE con la posterior transformación de los lípidos de la membrana celular del mastocito (fosfolípidos) en ácido araquidónico por acción de la Fosfolipasa A₂ (4)

Entonces el ácido araquidónico es metabolizado a prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos. Los mastocitos convierten el ácido araquidónico, por la acción de 5-lipoxigenasa en 3 principales leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄. Los leucotrienos derivados de los mastocitos se unen a receptores específicos en las células musculares lisas diferentes a los de la PDG₂, y producen broncoconstricción prolongada. (12)

Recientemente se ha identificado la SRS-A como una mezcla de leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄. Los leucotrienos producen una marcada y prolongada contracción del músculo liso bronquial. Este efecto es 6000 veces más potente que el de la histamina. Esta reacción broncoconstrictora es más lenta al principio, de ahí su nombre original, y más duradera que la histamina. Los leucotrienos también aumentan la permeabilidad vascular y potencian los efectos de la histamina.

- Las prostaglandinas son mediadores generados espontáneamente, metabolitos del ácido araquidónico.

Casi todas las células pueden producir estos potentes mediadores. Las PGD₂ producen contracción del músculo liso y aumentan la permeabilidad vascular, las PGE₁ y PGE₂ producen bronco dilatación, mientras que PGD₂ son poderosos broncoconstrictores. La prostaglandina D₂ es la más abundante de las formadas en los mastocitos por la vía de la ciclooxigenasa. Produce broncoespasmo intenso con aumento en la secreción de moco.

La PGD₂ liberada se une a los receptores de las células musculares lisas y actúa como vasodilatadora y como broncoconstrictora. Además la PGD₂ se libera a partir de los mastocitos pulmonares durante la broncoconstricción asmática. La PGD₂ se sintetiza a partir del ácido araquidónico derivado de fosfolípidos por la acción secuencial de enzimas. Esta síntesis de PGD₂ como la de otras prostaglandinas depende de la enzima ciclooxigenasa.

La reacción de fase tardía esta mediada por los leucocitos reclutados por los factores quimiotácticos y por las citocinas liberadas por los mastocitos durante la respuesta de fase aguda. Sin embargo, los mediadores también pueden ser producidos por otras células en los bronquios afectados, como las células inflamatorias que están presentes en los asmáticos que presentan crisis recidivantes o bien en el endotelio vascular o en las células epiteliales ⁽¹³⁾

CAPÍTULO II

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS FÁRMACOS BETA ADRENÉRGICOS

El sistema nervioso simpático es un importante regulador de las actividades de órganos como el corazón y la vasculatura periférica, en especial en las repuestas al estrés. Los efectos finales de la estimulación simpática son mediados por la liberación de noradrenalina a partir de terminaciones nerviosas que estimulan los adrenoreceptores en sitios postsinápticos. Además, en respuesta al estrés, la médula suprarrenal libera adrenalina, la cual es transportada por la sangre a los tejidos blanco. Es de esperar que los fármacos que simulan la actividad de la adrenalina o noradrenalina (simpaticomimético) tengan una amplia gama de efectos. (5)

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Experimentos de investigación con diferentes fármacos que imitan la acción de la epinefrina sobre distintos órganos han demostrado que existen dos tipos principales de receptores adrenérgicos, los receptores alfa y los receptores beta (los receptores beta su vez se dividen en receptores beta₁ y beta₂) debido a que ciertos fármacos sólo afectan algunos de los receptores beta. También existe una división de los receptores alfa en alfa₁ y alfa₂.

La norepinefrina y la epinefrina, que son secretadas a la sangre por la médula suprarrenal tienen efectos algo diferentes en la excitación de los receptores alfa y beta. La norepinefrina estimula principalmente los receptores alfa y en menor medida los receptores beta, mientras que la adrenalina estimula por igual ambos receptores. (6)

RECEPTORES ALFA

- Vasoconstricción
- Dilatación del iris
- Contracción de esfínteres intestinales
- Contracción de músculos piloerectores
- Contracción del esfínter vesical

RECEPTORES BETA

- Vasodilatación (β_2)
- Aceleración cardíaca (β_1)
- Aumento de la contracción miocárdica (β_1)
- Relajación uterina (β_2)
- Broncodilatación (β_2)
- Glucogenólisis (β_2)
- Lipólisis (β_2)

Un factor importante en la reacción de cualquier célula u órgano a las aminas simpaticomiméticas es la densidad y la proporción de receptores alfa y beta que contienen. Por ejemplo, la noradrenalina muestra una habilidad relativamente pequeña para incrementar el flujo de aire bronquial, puesto que los receptores en el músculo liso de los bronquios son principalmente del subtipo β_2 . En contraste, el isoproterenol y la adrenalina son broncodilatadores potentes. Los vasos sanguíneos cutáneos expresan receptores alfa de manera casi exclusiva, por tanto noradrenalina y adrenalina producen constricción de estos vasos, en tanto que el isoproterenol tiene poco efecto en ellos. El músculo liso de los vasos sanguíneos que negan al músculo estriado tiene tanto receptores β_1 como α . La activación de los receptores β_2 por la adrenalina es menor que en los receptores alfa, pero cuando ambos tipos de receptores se activan a concentraciones altas de adrenalina, predomina la acción de los receptores alfa. Las concentraciones fisiológicas de adrenalina generan vaso dilatación de manera primordial.

La reacción final de los órganos blanco a las aminas simpaticomiméticas depende no solo de los efectos directos de los compuestos sino también de los ajustes homeostáticos reflejos del organismo. Uno de los efectos sobresalientes de las aminas simpaticomiméticas es el incremento de la presión arterial producida por la estimulación de los receptores alfa vasculares. Esta estimulación desencadena reflejos compensatorios mediados por el sistema barorreceptor aórtico carotídeo. En consecuencia, disminuye el tono simpático y se incrementa el tono vagal. Cada una de estas reacciones disminuye la frecuencia cardiaca. Este efecto reflejo tiene importancia en los fármacos que tienen poca habilidad para la activación directa de los receptores beta adrenérgicos. ⁽⁶⁾

DEFINICIÓN DE FÁRMACO BETA ADRENÉRGICO

Los agonistas de los receptores beta adrenérgicos se han utilizado en muchas situaciones clínicas pero en la actualidad tienen uso de primer orden solo en el tratamiento de la broncoconstricción en pacientes asmáticos (obstrucción reversible de las vías respiratorias) o como estimulantes cardiacos.

La adrenalina se empleó por primera vez como broncodilatador a principios de este siglo, y la efedrina ingresó en la medicina occidental en 1924, aunque se había empleado en China por miles de años.

El siguiente adelanto importante fue el desarrollo en el decenio de 1940 del isoproterenol, agonista selectivo de los receptores beta, esto brindó un fármaco contra el asma que carecía de efectos alfa adrenérgico. El desarrollo reciente de agonistas β_2 -selectivos, ha dado como resultado fármacos con características incluso más valiosas, entre ellas biodisponibilidad oral suficiente, falta de actividad α -adrenérgica y disminución de la posibilidad de efectos vasculares adversos.

Las catecolaminas secretadas por el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal participan en diversas funciones, en particular para integrar las

reacciones a diversos tipos de estrés o tensión, que de otra manera pondrían en peligro los mecanismos homeostáticos. La noradrenalina es el principal neurotransmisor de sistema nerviosos simpático, en tanto que la adrenalina es el producto primario de la secreción hormonal de la medula suprarrenal.

Muchas de las acciones de los agonistas y de los antagonistas que activan o inhiben a los receptores adrenérgicos se pueden comprender en términos de los efectos fisiológicos conocidos de las catecolaminas

Aunque en ocasiones se utilizan catecolaminas endógenas como la adrenalina, con fines terapéuticos, la mayor parte de los agonistas disponibles son análogos estructurales de la adrenalina o noradrenalina. Estos compuestos sintéticos tienen ventajas en aplicaciones terapéuticas como biodisponibilidad en administración oral, acción prolongada y especificidad por subtipos de receptores adrenérgicos, lo cual sirve para fomentar sus acciones terapéuticas y disminuir los efectos adversos potenciales

Las reacciones fisiológicas metabólicas que ocurren después de la estimulación de los nervios simpáticos en los mamíferos, suelen ser mediadas por el neurotransmisor noradrenalina, aunque pueden contribuir al efecto simpático diversos cotransmisores, por ejemplo los péptidos. Como parte de reacción al estrés, se estimula también la médula suprarrenal, lo que culmina en el incremento de la concentración de adrenalina en sangre. Esta sustancia cumple funciones de hormona, y actúa en sitios distantes distribuidos por toda la circulación. Los efectos de estas dos catecolaminas son muy semejantes en algunos sitios, pero difieren en grado importante en otros. Por ejemplo, si bien ambos compuestos estimulan el miocardio, la adrenalina dilata los vasos sanguíneos que llegan al músculo estriado, en tanto que la noradrenalina produce constricción de los vasos sanguíneos en piel, mucosa y riñón.

En su mayor parte, los efectos de las catecolaminas y de los agentes simpático miméticos se pueden clasificar en 7 tipos

1. Acción excitadora periférica en algunos tipos de músculo liso, como vasos sanguíneos que irrigan la piel, riñón y mucosas, y en células glandulares, como salivares y sudoríparas
2. Acción inhibitoria periférica sobre algunos otros tipos de músculo liso, como el del árbol bronquial o la pared intestinal y el de los vasos sanguíneos que irrigan músculo estriado
3. Acción excitadora cardíaca, que se encarga del incremento de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del corazón
4. Acciones metabólicas, como aumento de la tasa de glucogenólisis en el hígado y músculo, y liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo
5. Acciones endócrinas como modulación de las secreciones de insulina, renina y hormonas hipofisarias
6. Acciones sobre el SNC como estimulación respiratoria, y en el caso de algunos fármacos aumento del estado de vigilia
7. Acciones presinápticas que dan por resultado inhibición o facilitación de la descarga de neurotransmisores como noradrenalina o acetilcolina

Desde el punto de vista fisiológico, la acción inhibitoria es más importante que la acción excitadora. No todos los fármacos simpaticomiméticos manifiestan en el mismo grado cada uno de los tipos de acción antes mencionadas. Sin embargo, muchas de las diferencias en sus efectos son solo cuantitativas.⁽⁶⁾

FÁRMACOS BETA ADRENÉRGICOS

Los fármacos beta adrenérgicos pueden ser de 3 clases: las catecolaminas endógenas, los agonistas β -adrenérgicos y los agonistas adrenérgicos β_2 selectivos.

CATECOLAMINAS ENDÓGENAS

ADRENALINA (EPINEFRINA)

La epinefrina es una de las 5 catecolaminas (epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina e isoproterenol) comúnmente usadas en la terapia. Las primeras 3 catecolaminas son catecolaminas naturales, en tanto que las últimas dos son compuestos sintéticos. La epinefrina es sintetizada a partir de la tirosina en la médula suprarrenal y secretada, junto con pequeñas cantidades de norepinefrina al torrente sanguíneo. La epinefrina interactúa tanto con los receptores alfa como con los beta. En dosis pequeñas, los efectos beta (vaso dilatación) en el sistema vascular predominan, mientras que en altas dosis los efectos alfa (bronco constricción) son mas fuertes [10].

La epinefrina secretada a la sangre a través de la médula suprarrenal permanece activa, hasta que se difunde a algún tejido, donde son destruidas por la catecol-O-metiltransferasa. Esto tiene lugar fundamentalmente en el hígado. Por tanto, cuando se secretan a la sangre la epinefrina permanece muy activa durante 10-30 segundos, y después su actividad declina, debilitándose mucho durante uno a varios minutos [11].

EFFECTOS DE LA ADRENALINA SOBRE EL ORGANISMO

Efectos sobre la presión arterial. La adrenalina es uno de los fármacos vasodilatadores más potentes que existen. Si se administra con rapidez una dosis farmacológica por vía intravenosa, desencadenará un efecto característico en la presión arterial, que se incrementa con rapidez hasta un máximo que es proporcional a la dosis. El mecanismo de incremento de la presión arterial es triple: 1) estimulación miocárdica directa, que incrementa la fuerza de contracción ventricular, 2) aumento de la frecuencia cardíaca y 3) vasoconstricción de muchos tejidos vasculares, sobre todo los vasos precapilares de resistencia de la piel, mucosas y riñón, junto con constricción notable de las venas.

Efectos vasculares. La acción principal de la adrenalina se genera en las arteriolas más pequeñas y en los esfínteres precapilares, aunque reaccionan también al fármaco las venas y grandes arterias

Reaccionan de manera diferente diversos lechos vasculares, lo cual da por resultado la redistribución importante del flujo sanguíneo.

En el ser humano, las dosis terapéuticas incrementan el flujo sanguíneo del músculo estriado. Esto se debe en parte a una acción vasodilatadora poderosa en los receptores β_2 , que solo se contrarresta en forma parcial por una acción vasoconstrictora de los receptores α que se encuentran también en el lecho vascular. Si se administra un bloqueador α -adrenérgico, será más pronunciada la vasodilatación en el músculo, disminuirá la resistencia periférica total y sucederá lo mismo con la presión arterial media. Después de utilizar un antagonista β -adrenérgico, solo sobreviene vasoconstricción y la administración de adrenalina conlleva un efecto precursor considerable.

A las dosis terapéuticas ordinarias, el fármaco carece de acción constrictora en las arteriolas cerebrales. Esto es una ventaja fisiológica considerable, que la circulación cerebral no entre en constricción con el estrés.

Efectos cardiacos La adrenalina es un estimulante cardíaco poderoso. Tiene acción directa en los receptores β_1 , predominante en las células del miocardio y del marcapasos natural del corazón, se encuentran también receptores β_2 y α en el corazón.

Aumenta la frecuencia cardíaca y a menudo se trastorna el ritmo. La sístole cardíaca es más breve y poderosa, se fomenta el gasto cardíaco y aumenta en grado notable el trabajo del corazón y su consumo de oxígeno. Disminuye la eficacia cardíaca (trabajo efectuado en relación con el consumo de oxígeno). Las reacciones directas a la adrenalina incluyen incrementos de la fuerza contractil, aumento más rápido de la tensión isométrica, mayor rapidez de relajación, menor tiempo para alcanzar la tensión máxima, mayor excitabilidad, frecuencia más alta.

Si se administran grandes dosis de adrenalina habrá extrasístoles ventriculares que pueden anunciar arritmias ventriculares graves

Efectos en el músculo liso. Los efectos de la adrenalina en el músculo liso de diferentes órganos y sistemas dependen del tipo de receptor adrenérgico en cada tipo de musculatura. En general, la adrenalina relaja el músculo gastrointestinal. Se reduce el tono intestinal y la frecuencia y amplitud de las contracciones espontáneas.

La adrenalina inhibe el tono y las contracciones del útero, principalmente durante el último mes del embarazo y en el momento del parto.

Efectos respiratorios. Los efectos sobre el sistema respiratorio se verán en el capítulo III.

Efectos metabólicos. La adrenalina tiene influencias importantes en los procesos metabólicos. Incrementa las concentraciones de glucosa en sangre. Se inhibe la secreción de insulina por medio de la interacción con los receptores α y se intensifica por actividad de los receptores β ; el efecto predominante observado por la adrenalina es de inhibición. Se intensifica la secreción de glucagón por los islotes del Páncreas. La adrenalina disminuye también la captación de glucosa por los tejidos periféricos. En conclusión la adrenalina tiene la capacidad de incrementar la glucogenólisis en el hígado.

ABSORCIÓN, DESTINO Y ELIMINACIÓN DE LA ADRENALINA

La adrenalina no es eficaz en administración oral, porque se conjuga y oxida con rapidez en la mucosa del tubo digestivo y del hígado. En los tejidos subcutáneos, la absorción es lenta, debido a la vasoconstricción local, no obstante es rápida después de la inyección intramuscular. Cuando se inhalan soluciones relativamente concentradas (1%) las acciones del fármaco se restringen en gran medida a las vías respiratorias.

La adrenalina se inactiva con rapidez en el cuerpo. El hígado, no en dos enzimas encargadas de destruir la adrenalina circulante (COMT y MAO).

La adrenalina es inestable en solución alcalina, y cuando se expone al aire o a la luz se vuelve inactiva.

Se cuenta con adrenalina inyectable en soluciones de 1:1 000 y 1:10 000. La dosis subcutánea para el adulto varía entre 0.3 y 0.5mg. La vía intravenosa se emplea con precaución si resulta indispensable un efecto inmediato y digno de confianza. Si la solución se administra por vía IV, deberá estar lo bastante diluida e inyectarse con gran lentitud. A pesar de que la adrenalina tiene una acción rápida, lo cierto es que la duración es relativamente escasa dada su rápida biotransformación.

CONTRAINDICACIONES

La adrenalina está relativamente contraindicada en ancianos y en pacientes con hipertensión y enfermedad arterial coronaria conocidas, debiéndose evitar en los que presenten taquiarritmias que pongan en peligro su vida. La adrenalina puede producir reacciones muy molestas como miedo, ansiedad, inquietud, cefalalgia, temblor, debilidad, dificultad para respirar y palpitaciones. Los individuos hipertiroideos, al igual que los hipertensos son muy sensibles a las reacciones adversas de la adrenalina.¹⁰

NORADRENALINA

Es el mediador químico liberado por los nervios adrenérgicos postganglionares de los mamíferos.

Difiere de la adrenalina solo en que carece del sustitutivo metilo en el grupo amino. Constituye el 10-20% de las catecolaminas en la medula suprarrenal.

Se ha comparado con amplitud *in vivo* e *in vitro* las acciones farmacológicas de la adrenalina y la noradrenalina. Ambos fármacos son agonistas directos de las

células efectoras y sus acciones difieren sobre todo en su eficacia para estimular a los receptores alfa y beta₂. La noradrenalina es un agonista potente a nivel de los receptores alfa y tiene relativamente poca acción en los receptores beta₂; sin embargo, es un tanto menos potente que la adrenalina en los receptores alfa de casi todos los órganos.

DOPAMINA

La dopamina es el precursor metabólico inmediato de la noradrenalina y adrenalina; es un neurotransmisor central de importancia particular en la regulación del movimiento

AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS

ISOPROTERENOL

Es un agonista β-adrenérgico no selectivo potente con afinidad muy baja a los receptores α-adrenérgicos. En consecuencia, el isoproterenol genera efectos poderosos en todos los receptores beta, y carece casi de acción en los alfa

EFFECTOS DEL ISOPROTERENOL SOBRE EL ORGANISMO

La administración de soluciones intravenosas de isoproterenol disminuye la resistencia vascular periférica primordialmente en el músculo estriado, pero también en los lechos vascular, renal y mesentérico. Disminuye la presión diastólica.

La presión arterial sistólica puede mantenerse sin cambios o incrementarse, aunque de manera característica disminuye la presión arterial media. El gasto cardíaco aumenta. Los efectos cardíacos del isoproterenol pueden originar palpaciones, bradicardia sinusal y arritmias más graves.

El isoproterenol origina menos hiperglucemia que la adrenalina, en parte, porque la activación beta adrenergica potente de las células insulares pancreáticas

estimula la secreción de insulina.

Isoproterenol y adrenalina son igualmente eficaces para estimular la descarga de ácidos grasos libres, lo mismo que la producción de energía

ABSORCIÓN, DESTINO Y ELIMINACIÓN DEL ISOPROTERENOL

Se absorbe con facilidad cuando se administra por vía parenteral o en forma de aerosol. Se metaboliza ante todo en el hígado y otros tejidos por la acción de la catecol-orto-metiltransferasa (COMT). La duración del isoproterenol puede ser más prolongada que la de la adrenalina y noradrenalina, pero, aun así sigue siendo breve.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS BETA₂ SELECTIVOS.

METAPROTERENOL

Pertenece junto con la terbutalina y el fenoterol, a la clase estructural de broncodilatadores del resorcinol. El metaproterenol es resistente a la metilación por la COMT, y una fracción importante (40%) se absorbe en forma activa después de la administración oral. El metaproterenol se considera B₂ selectivo aunque tal vez lo sea menos que el albuterol o la terbutalina. Sus efectos se producen en plazo de minutos después de la inhalación y persiste varias horas. Luego de la administración oral, su acción se inicia con mayor lentitud pero sus efectos duran de 3-4 horas.

TERBUTALINA

Es un broncodilatador β₂ selectivo y es eficaz por vía oral, cutánea o inhalada. Los efectos se producen con rapidez después de inhalación o administración parenteral, en el primer caso, su acción puede persistir durante 3-6 horas. El inicio del efecto quizá se retrase una o dos horas tras la administración oral.

ALBUTEROL

Es un agonista β₂ selectivo con propiedades farmacológicas e indicaciones terapéuticas similares a la terbutalina. Los efectos cardiovasculares del albuterol son considerablemente más débiles que los del isoproterenol cuando se dan por inhalación.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AGONISTAS BETA ADRENÉRGICOS

Las últimas investigaciones han revelado varios puntos comunes en la acción de los agonistas adrenérgicos. Los agonistas adrenérgicos se unen a la superficie de los receptores de la superficie celular y desencadenan cascadas de reacciones enzimáticas. La cascada del adenilato ciclasa es una vía de transducción importante que conduce un nivel de AMPc importante y la activación de una proteína quinasa.

La adrenalina desencadena una cadena de adenilato ciclasa por unión al receptor beta-adrenérgico, una proteína de 64kd que atraviesa la membrana plasmática de las células diana.

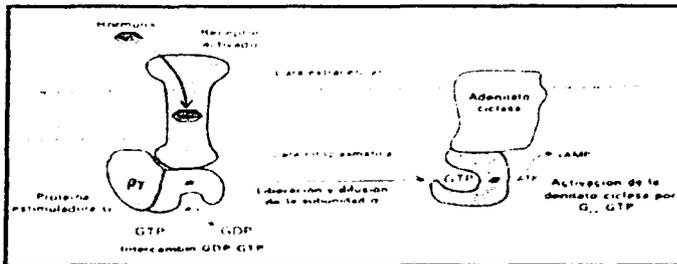
AMPc como segundo mensajero. El AMPc se forma a partir del ATP por la acción de la adenilato ciclasa, una proteína intrínseca de membrana.

El trabajo de Sutherland dio lugar al concepto de que el AMPc es el segundo mensajero en la acción de muchas hormonas, como la adrenalina. El primer mensajero es la propia adrenalina.

- Las células contienen en la membrana plasmática receptores para las hormonas.
- La combinación de una hormona con su receptor específico en la membrana plasmática estimula a la adenilato ciclasa que también está unida a la membrana plasmática.
- El aumento de actividad de la adenilato ciclasa incrementa la cantidad de AMPc en el interior de la célula.
- El AMPc actúa entonces dentro de la célula para alterar la velocidad de uno o más procesos.

Un aspecto importante en el modelo del segundo mensajero es que el fármaco no necesita penetrar en el interior de la célula. Su impacto se realiza sobre la

membrana celular. Los efectos del fármaco dentro de la célula se realizan a través del AMPc en vez de que por el propio fármaco.¹¹⁰⁾



Activación de la adenilato ciclasa

Al actuar como segundo mensajero intracelular, el AMPc regula respuestas hormonales, como la movilización de energía almacenada (la degradación de carbohidratos en el hígado o de triglicéridos en los lipocitos estimulado por las catecolaminas beta adrenomiméticas), la conservación de agua en los riñones mediada por la vasopresina, la homeostasis del Ca (regulada por la paratiroidea) y el incremento en la velocidad de contracción del músculo cardíaco así como la relajación del músculo liso (catecolaminas beta adrenomiméticas).⁹⁾

El AMPc ejerce la mayor parte de sus efectos al estimular proteínas quinasas dependientes de AMPc. Esta enzima consta de 2 clases de subunidades: una subunidad reguladora (R) que puede unirse al AMPc y una subunidad catalítica (C). En ausencia de AMPc, las subunidades reguladoras y catalíticas forman un complejo R2C2 que es enzimáticamente inactivo. La unión del AMPc a cada una de las subunidades reguladoras (R) provoca la disociación del complejo R2C2 en una subunidad R y dos subunidades C. Estas 2 subunidades catalíticas libres son entonces enzimáticamente activas. Así pues, la unión del AMPc a las subunidades reguladoras activa a las subunidades catalíticas.

Entonces

- 1 cada complejo fármaco receptor cataliza la formación de muchos G_{α} GTP
- 2 una molécula activada de adenilato ciclasa forma muchas de AMPc

3. cada proteína quinasa activada por AMPc puede modificar la actividad de muchas moléculas de cada proteína diana

Por ejemplo, el hígado es rico en fosforilasa cinasa y glucógeno sintasa, enzimas cuya regulación recíproca por la fosforilación del AMPc controla el almacenamiento y la liberación de carbohidratos, los adipocitos son ricos en una lipasa cuya fosforilación dependiente del AMPc regula la liberación de ácidos grasos libres. De manera similar la fosforilación de una cinasa específica para las cadenas ligeras de miosina participa en la relajación del músculo liso por aminas beta adrenomiméticas. (12)

En el músculo liso, la proteína quinasa producida por el AMPc fosforila varias enzimas que inhiben de forma indirecta la contracción. Especialmente se inhibe la bomba que bombea iones de calcio desde el sarcoplasma hacia el interior del retículo sarcoplásmico, así como la bomba de la membrana celular que bombea iones de calcio al exterior de la célula, estos efectos disminuyen la concentración intracelular del ion calcio, con lo que se inhibe la contracción. (12)

Los hallazgos de Martin Rodbell han dado pistas de como ocasiona la unión de la hormona (o el agonista adrenérgico) a un receptor específico la activación de la molécula de adenilato ciclasa. Rodbell descubrió que además de la hormona es esencial el GTP. La observación de que la hormona estimula la hidrólisis de GTP también fue un punto que contribuyó a la elucidación del mecanismo. Estas observaciones condujeron al descubrimiento de que una proteína que se une a nucleótidos de guanina es un intermediario en el proceso de activación. Esta proteína transmisora de la señal se le llamo proteína G. El complejo agonista-receptor no estimula directamente la adenilato ciclasa sino que el receptor activado estimula la proteína G, la cual transporta la señal de excitación a la adenilato ciclasa. Este proceso de transducción de la señal tiene lugar en la membrana plasmática.

Alfred Gillman ha demostrado que la proteína G es una proteína de membrana periférica con 3 subunidades, alfa (α), beta (β) y gamma (γ). Se puede hallar en dos formas interconvertibles, la forma GDP y la forma GTP. La forma GTP activa la adenilato ciclasa, mientras que la GDP no. En ausencia de agonista casi toda la proteína está en forma inactiva-GDP. La unión del fármaco al receptor provoca el cambio de GDP por GTP, el complejo fármaco-receptor (pero no el receptor desocupado) se une a la proteína G, induce la liberación del GDP unido y permite que entre el GTP. La subunidad α que contiene el GTP ($G\alpha$ -GTP) se disocia de la unidad beta-gamma, y la adenilato ciclasa se activa por medio de $G\alpha$ -GTP. Así pues, el flujo de información va del complejo fármaco-receptor a la proteína G, y de ahí, a la adenilato ciclasa. El punto clave es que el complejo fármaco-receptor cataliza la activación de una proteína G. Se forman muchísimas unidades $G\alpha$ -GTP por cada fármaco que se une, lo que da una respuesta amplificada.

La proteína G tiene todavía otra propiedad que la capacita como intermediario para la transmisión de la información entre los receptores de los fármacos y la adenilato ciclasa. El GTP unido a la subunidad alfa de la proteína G se hidroliza lentamente a GDP. En otras palabras la proteína G es una GTPasa. Así pues esta proteína reguladora constituye un interruptor para la desactivación.¹¹

Las repuestas mediadas por receptores a los agonistas de fármacos y hormonales con frecuencia se desensibilizan con el transcurso del tiempo. Después de alcanzar un valor inicial alto, la respuesta (por ejemplo relajación de los bronquios) disminuyen gradualmente durante minutos o segundos, incluso en presencia continua del agonista. Esta desensibilización suele ser reversible. De esta manera, 15 minutos después de eliminar el agonista, una segunda exposición a él, da como resultado una respuesta similar a la inicial.

Aunque muchos tipos de receptores muestran desensibilización, el mecanismo es poco conocido en la mayoría de los casos. No obstante, se ha investigado con cierto detalle el mecanismo molecular de desensibilización de los agonistas en el

caso de los receptores beta-adrenérgicos. La fijación del agonista induce un cambio en la conformación de la cola carboxilo terminal del receptor, lo cual lo convierte en un buen sustrato para la fosforilación en residuos serina por una cinasa específica, la receptor beta adrenérgica cinasa. La presencia de fosfoserinas aumenta la afinidad del receptor por una tercera proteína, la beta arrestina. La fijación de éstas a la astas citoplasmáticas del receptor reduce la capacidad de éste último de interactuar con la GS y de ésta manera se reduce la respuesta del agonista (es decir, la estimulación de adenil ciclasa). Sin embargo, al eliminar el agonista, las fosfatasas celulares eliminan el fosfato del receptor y la beta cinasa deja de formarlos nuevamente, de manera que el receptor, y en consecuencia la respuesta agonista, vuelven a la normalidad.

Cuando el estímulo hormonal cesa las acciones intracelulares del AMPc son terminadas por una serie de enzimas complejas. La fosforilación de sustratos enzimáticos estimulados por el AMPc es invertida con rapidez por un grupo de fosfatasas específicas e inespecíficas. El propio AMPc es degradado a 5-AMP por diversas fosfodiesterasas (5).

CAPITULO III

PRINCIPALES FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA BRONQUIAL.

El asma se caracteriza por una reactividad de la tráquea y de los bronquios a diversos estímulos, y por el estrechamiento generalizado de las vías respiratorias que cambia en intensidad de manera espontánea o como consecuencia de un tratamiento medicamentoso. Las manifestaciones clínicas del asma son ataques episódicos recurrentes de tos, acortamiento de la respiración, opresión torácica y sibilancias. Sus características patológicas son contracción del músculo liso de las vías respiratorias, espesamiento mucosal por el edema y la infiltración celular, y estrechamiento de la luz de las vías respiratorias de tapones de moco viscosos, de espesor anormal. De estas causas, la obstrucción de las vías respiratorias, la contracción del músculo liso es la más fácil de corregir mediante los tratamientos actuales; la curación del edema y de la infiltración celular requieren tratamiento sostenido con antiinflamatorios.

Los broncodilatadores más ampliamente usados son los estimulantes de los receptores beta adrenérgicos y las metilxantinas como la teofilina. La reversión de la constricción de las vías respiratorias también puede realizarse mediante el uso de antimuscarínicos. Otros dos tipos de fármacos importantes para el tratamiento del asma son los llamados antiinflamatorios, supuestos inhibidores de la desgranulación de mastocitos: cromolín y nedocromil y los corticoesteroides. Informes recientes de estudios con pocos pacientes sugieren el tratamiento crónico con metotrexato u oro.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS

Los agonistas de los receptores adrenérgicos, ya discutido en el capítulo II, tienen varias acciones farmacológicas que son importantes en el tratamiento del asma bronquial, es decir, relajan el músculo liso de las vías respiratorias e inhiben la

liberación de sustancias broncoconstrictoras a partir de células cebadas. También pueden aumentar el transporte mucociliar incrementando la actividad ciliar o modificando la composición de las secreciones mucosas. Como en otros tejidos, los beta-agonistas estimulan la adenilciclasa y catalizan la formación de AMPcíclico en los tejidos de las vías respiratorias.

La acción mejor caracterizada de los agonistas de los adrenoreceptores de las vías respiratorias es la relajación del músculo liso de éstas, con la broncodilatación resultante. Aunque no hay evidencia de inervación simpática directa del músculo liso en las vías respiratorias de los seres humanos, existen amplias pruebas de la presencia de los receptores adrenérgicos en el músculo liso de las vías respiratorias. En general la estimulación de los receptores beta₂ relaja el músculo de las vías respiratorias, inhibe la liberación de mediadores y ocasiona temblor del músculo esquelético como efecto tóxico.

Los simpaticomiméticos más utilizados en el tratamiento del asma bronquial incluyen adrenalina, efedrina, isoproterenol y una cantidad de agentes selectivos beta₂. Debido a que la adrenalina y el isoproterenol causan mayor estimulación cardíaca (mediada por los receptores beta₁) es probable que deban reservarse para situaciones especiales.¹¹⁾

Catecolaminas endógenas

Adrenalina

Como se mencionó en el capítulo II, la adrenalina es un estimulante poderoso tanto de los receptores alfa como los beta adrenérgicos. La adrenalina afecta la respiración primordialmente por relajación del músculo bronquial. Ejerce una acción broncodilatadora potente que se vuelve más evidente cuando el músculo bronquial se contrae a causa de una enfermedad, como sucede en el asma bronquial. Así mismo, tiene un efecto terapéutico notorio como antagonista fisiológico de las sustancias que originan broncoconstricción. Los efectos benéficos de la adrenalina en el asma se pueden originar también por inhibición

de los mediadores inflamatorios desde los mastocitos inducida por antígenos y en menor grado por disminución de las secreciones bronquiales y la congestión dentro de la mucosa. La inhibición de la secreción del mastocito es mediada por los receptores β_2 -adrenérgicos, en tanto que los efectos sobre la mucosa son mediados por los receptores alfa.⁽⁶⁾

La adrenalina es un broncodilatador de acción rápida cuando se inyecta por vía subcutánea o inhalada como en microaerosol a partir de un dispositivo presurizado. La broncodilatación máxima se observa 15 minutos después de la inhalación y dura de 60-90 minutos.⁽⁵⁾

Agonistas adrenérgicos

Efedrina

Es quizá el fármaco que tiene la historia más larga que cualquier otro agente en el tratamiento del asma, ya que se utilizó en China por más de 2000 años antes de que se introdujera en la medicina occidental en 1924. Comparado con la adrenalina, la efedrina tiene tiempo de acción más prolongado, actividad por vía oral, efectos centrales más pronunciados. Debido al desarrollo de agonistas más eficaces y β_2 selectivos la efedrina se utiliza ahora con poca frecuencia en el tratamiento de asma.⁽⁴⁾

Isoproterenol

El isoproterenol relaja casi todas las variedades de músculo liso cuando su tono es muy alto, pero esta acción es más pronunciada en el músculo liso bronquial y gastrointestinal. Previene la broncoconstricción o la alivia. Su efecto en caso de asma quizá se deba en parte a una acción adicional que inhibe la descarga de histamina y otros mediadores de la inflamación inducidos por antígenos. Los estimulantes selectivos del receptor β_2 comparten esta acción.

Es un potente broncodilatador cuando se inhala. Tiene un tiempo de acción de 60 a 90 minutos.

Fármacos β_2 selectivos.

Los estudios epidemiológicos han sugerido que aumentó la mortalidad por asma con la introducción de adrenalina e isoproterenol en la década de 1940, con dosis altas de isoproterenol en la década de 1960 y con fenoterol en la década de 1970. En fecha reciente se hizo una revisión minuciosa de la farmacoepidemiología en la controversia sobre los agonistas β_2 . La mortalidad por asma ha aumentado a nivel mundial a pesar de que se dispone de agonistas más potentes, de acción más duradera, más utilizados, y que son selectivos para el subtipo de receptor beta₂.

Algunos de los efectos adversos principales de los agonistas beta adrenérgicos en el tratamiento del asma, se deben a la estimulación de los receptores beta₁ adrenérgicos del corazón, por lo tanto se han ideado fármacos con afinidad preferente por los receptores beta₂ sobre los beta₁, si bien, esta selectividad no es absoluta y se pierde en concentraciones altas de éstos fármacos

Una segunda estrategia que ha incrementado la utilidad de diversos agonistas β_2 selectivos en el tratamiento del asma, ha sido la modificación estructural, que favorece tasas más bajas de metabolismo y aumento de la biodisponibilidad por vía oral

Una estrategia final para fomentar la activación diferencial de los receptores β_2 pulmonares es la administración de pequeñas dosis del fármaco en forma de aerosol. Este criterio genera de manera característica activación eficaz de los receptores β_2 en los bronquios pero concentraciones generales muy bajas del fármaco. Por tanto, es menor el peligro de activar los receptores beta₁ del corazón o de estimular a los receptores β_1 del músculo estriado lo cual puede ocasionar temblor y, por tanto, limitar el tratamiento por vía oral.

Aún cuando los agonistas de los receptores adrenérgicos pueden utilizarse mediante la inhalación o por la vía oral o parenteral, un ejemplo de ésta última es

la vía inhalada , la inhalación da por resultado un mayor efecto local en el músculo liso de las vías respiratorias con la menor toxicidad sistémica⁽⁵⁾

La inhalación de un agonista beta adrenérgico es sin duda la terapéutica utilizada contra la broncoconstricción por sí sola. Los agonistas beta adrenérgicos son los únicos medicamentos que tienen eficacia inmediata en un acceso agudo y grave de asma.

En el tratamiento inmediato (por inhalación) del broncoespasmo, al parecer hay pocas bases para elegir entre los agonistas adrenérgicos beta₂ selectivos como albuterol, terbutalina, pirbuterol y biloterol

En el comercio se expenden el albuterol y la terbutalina en soluciones para nebulizar, además de la presentación en inhaladores de dosis medidas. El biloterol puede generar un periodo mas largo de broncodilatación útil, en comparación con las 2-3 horas que generan los demás, sin embargo, su sabor desagradable ha desalentado su uso. Cada uno de los medicamentos mencionados tiene un comienzo de acción relativamente breve.

El metaproterenol y la isoetarina tienen una acción un poco mas breve y menor selectividad por los receptores beta₂ adrenérgicos en tanto que el isoproterenol activa los receptores beta 1 y 2 por igual, y aun tiene una duración más breve de acción.

La adrenalina, que era el fármaco fundamental en el tratamiento, todavía se utiliza mucho en inhaladores de baja potencia que se consiguen sin receta y que son adecuados solamente para sujetos jóvenes con síntomas intermitentes muy leves. También puede aplicarse por vía subcutánea en personas que no puede recibir los agonistas β₂-adrenérgicos mediante aerosol debido a su edad o por la gravedad del asma.

La inhalación del agonista beta₂ adrenergico selectivo casi siempre produce broncodilatación excelente o protege por corto tiempo contra estímulos, sin efectos cardiacos o sistémicos importantes de otra índole, sobre todo en asmáticos de menor edad. Rebasar la dosis recomendada intensificará los efectos.

adversos. Para evitar una urgencia médica extrema, habrá que instar a los pacientes para que acudan al médico y sean atendidos a la mayor brevedad posible.

La administración de estas sustancias por vía oral para obtener un efecto broncodilatador ha tenido aceptación amplia en gran medida por el mayor riesgo de producir efectos adversos y en particular, temblores, calambres musculares, taquiarritmias, y perturbaciones metabólicas. Hay dos situaciones en que se utilizan a menudo los agonistas β -adrenérgicos orales. En primer lugar los niños de corta edad (menores de 5 años) que no pueden manipular los inhaladores en dosis medidas, en caso de infecciones virales de las vías respiratorias toieran de manera adecuada y se benefician de ciclos breves de jarabes de albuterol y metaproterenol. En segundo término, en algunos individuos con exacerbaciones asmáticas graves, cualquier aerosol introducido por inhalador de dosis medidas o por nebulizador, puede irritar y empeorar la tos y el broncoespasmo. En tales casos, la ingestión de agonistas β_2 adrenérgicos (tabletas de albuterol, metaproterenol o terbutalina) puede ser eficaz. Sin embargo, en adultos es mayor la frecuencia de efectos sistémicos adversos con los fármacos orales que en niños.

Se ha demostrado que a pesar de que la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos inhiben al liberación de los mediadores de la inflamación desde las células cebadas, la administración de agonistas beta₂ adrenérgicos durante largo plazo, ya sea por inhalación o por administración oral no reduce la hiperreactividad bronquial.

En el tratamiento del asma se emplean agonistas beta₂ adrenérgicos para activar a los receptores pulmonares que relajan el músculo liso bronquial y disminuyen la resistencia de las vías respiratorias. Aunque esta acción parece ser un efecto terapéutico de primer orden de estos fármacos, en los pacientes asmáticos las pruebas con que se cuenta, sugieren que los agonistas beta adrenérgicos pueden

suprimir también la descarga de leucotrienos e histamina desde los mastocitos del tejido pulmonar.

Los agonistas de adrenoceptores beta₂ selectivos son los simpaticomiméticos más usados en el tratamiento del asma en la actualidad. Son eficaces por vía oral y tienen tiempo de acción prolongada y selectividad beta₂ significativa.

Otro tipo de clasificación para los agonistas adrenergicos es catecolaminas (adrenalina, isoproterenol e isoetarina), los resorcinoles (metaproterenol y terbutalina) y las saligeninas (salbutamol). Los resorcinoles y saligeninas son más eficaces, dado que se pueden administrar por vía intravenosa, oral e inhalatoria, poseen actividad beta₂ y su acción sobre el corazón es mucho menor.¹²³

Otros tipos de fármacos para el tratamiento del asma bronquial

Si bien es cierto, el presente trabajo no se enfoca en otros tipos de fármacos que no sean los beta-adrenérgicos, es conveniente mencionar, que para el tratamiento del asma existen otros tipos de fármacos.

Metilxantinas

Las teofilinas actúan como broncodilatadores. Se tratan de fármacos menos potentes que los adrenérgicos, que, además poseen una relación más estrecha terapéutico-toxica. Se desconoce el mecanismo responsable de sus efectos broncodilatadores, antes se pensaba que éstos fármacos provocaban un aumento del AMPc, pero los resultados de investigaciones recientes no apoyan esta hipótesis.

Glucocorticoides.

Son potentes antiinflamatorios de las vías aéreas, son esenciales en el tratamiento de los procesos graves que las afectan. En toda exacerbación asmática aguda que este empeorando a pesar del empleo de una terapéutica broncodilatadora óptima, los esteroides pueden ser útiles para abortar el ataque. En el paciente

asmático grave que requiere hospitalización suelen emplearse dosis moderadas o altas de corticoesteroides intravenosos. En los brotes de los pacientes ambulatorios, pueden dar cortas tandas de 1-2 semanas de corticoesteroides orales.

Cromocigolato disódico

Todavía no se conoce bien el mecanismo de acción. Al parecer estabiliza los mastocitos y, por lo tanto, inhibe la liberación de diversos mediadores capaces de producir broncoespasmo especialmente los inducidos por alérgenos. No obstante inhibe la broncoconstricción provocada por el aire frío, el ejercicio y el dióxido de azufre. Debido a que carece de acción broncodilatadora directa puede ser útil en los intervalos entre los ataques y usarse en combinación con otros agentes para controlar los síntomas y quizá disminuir la necesidad de corticoesteroides.¹³⁾

CAPÍTULO IV

TRATAMIENTO DEL ASMA AGUDO EN EL CONSULTORIO DENTAL

Los broncodilatadores simpaticomiméticos se han convertido en la piedra fundamental del enfoque terapéutico del asma

Como se señaló en el capítulo II, los efectos terapéuticos de los agonistas beta adrenérgicos comprenden

- 1) broncodilatación como consecuencia de la actuación de la enzima adenilciclase de la membrana celular, que convierte el trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato cíclico de adenosina (AMP_c) con capacidad inherente para relajar el músculo liso.
- 2) aumento del movimiento ciliar, que mejora la eliminación de las secreciones y
- 3) efecto sobre los mastocitos, que consiste en la disminución de la liberación de los mediadores. Los estudios con provocación demuestran que los agonistas beta adrenérgicos pueden anular la respuesta asmática inmediata (broncoespasmo) pero carecen de efecto en la respuesta asmática tardía.

Antes de comenzar el tratamiento odontológico de un paciente asmático, el médico debe colocar a su alcance el aerosol broncodilatador que lleve consigo el paciente

Hay que recordar al paciente que lleve su inhalador a todas las sesiones odontológicas

El tratamiento del episodio asmático agudo requiere la inmediata administración de fármacos, además del tratamiento sintomático

- Paso 1 Interrumpir el tratamiento odontológico
- Paso 2 Colocar al paciente. Una vez detectada la crisis asmática, hay que colocar al paciente en una posición cómoda. Normalmente esta posición será *sentado* con los brazos hacia delante
- Paso 3 Retirar materiales dentales de la boca del paciente

- **Paso 4. Calmar al paciente.** Muchos asmáticos, sobre todo los que tienen una historia de broncoespasmo fácilmente tratable, estarán tranquilos durante la crisis. Otros, en especial los que presentan crisis más difíciles de cortar, pueden mostrar distintos grados de aprehensión.
- **Paso 5. Soporte vital básico.** (si estuviera indicado). Durante la crisis asmática, si el paciente está consciente, respira a través de una vía aérea parcialmente obstruida y tiene una frecuencia cardíaca y tensión arterial elevadas.
- **Paso 6. Administrar broncodilatadores.**
- **Paso 7. Tratamiento odontológico posterior.** Una vez cortada la crisis asmática aguda, el médico determinará el origen del ataque. Deben practicarse los pasos adecuados del protocolo de reducción del estrés como método para evitar futuros episodios. El tratamiento odontológico planeado puede continuar en esa misma sesión si médico y paciente lo estiman oportuno.
- **Paso 8. Dar de alta de la consulta.** Tras resolver el ataque agudo de asma se puede dar de alta al paciente sin necesidad de compañía si el médico opina que está en buenas condiciones.¹²

La atención médica de urgencias tiene la sencilla finalidad de mejorar la función de las vías respiratorias a la mayor brevedad y prevenir hipoxia, insuficiencia respiratoria y muerte. Además es aconsejable identificar con prontitud a los pacientes que requieran hospitalización.¹³

Enfoque terapéutico básico. Toda persona con ataque de asma agudo debe recibir oxígeno de inmediato por cánula nasal a una velocidad de 2 L/min. El tratamiento empírico se justifica porque muchos pacientes manifiestan cierto grado de hipoxia.

Durante el tratamiento del asma agudo deben evitarse diversas medidas. Los sedantes y tranquilizantes se contraindican sin importar cuán "nervioso" se encuentre el paciente, pues es frecuente que su uso vaya seguido de paro respiratorio.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa.

Durante las últimas décadas, las vías inhalatorias e intravenosas han sido las formas de administración más frecuentes de los agonistas beta en pacientes con asma agudo. Se ha sugerido que el uso de la vía intravenosa podría reportar beneficios superiores especialmente en aquellos pacientes con obstrucción muy severa de la vía aérea. Aunque el Consenso Americano de Asma no recomienda el uso de ésta vía, otros todavía lo hacen. En USA se estima que un 7% de los pacientes con asma aguda reciben agonistas beta por vía sistémica.

En una reciente revisión sistemática que evaluó 15 estudios aleatorizados que compararon agonistas beta administrados por vía intravenosa con placebo y/o tratamiento estándar, los autores concluyeron que no existe evidencia que apoye el uso de los agonistas beta por vía intravenosa en pacientes con asma aguda grave y que estos fármacos debían administrarse por inhalación. Incluso en algunos estudios, la utilización de la vía intravenosa se acompaña de un deterioro de la condición del paciente.⁽¹⁹⁾

Administración en aerosol

El tratamiento con fármacos adrenergicos beta en aerosol incrementa la broncodilatación y se prefiere a las vías oral y otras formas de vía parenteral. El aerosol permite la administración tópica de una dosis relativamente baja lo cual representa mínima absorción sistémica y menos efectos adversos. El depósito y la retención óptima de partículas de tamaño apropiado (1-5 micras de diámetro) que contienen un broncodilatador, mejora con velocidad lenta de flujo inspiratorio seguida de contención prolongada del aliento (10 segundos o más).

El aerosol se administra mediante un inhalador de dosis medidas (IDM) o un

nebulizador jet de pequeño volumen ⁽¹⁵⁾.

De acuerdo con lo anterior, la inhaloterapia, es decir la administración de fármacos directamente en el árbol bronquial y alveolar, es la forma preferida de administración. En comparación con la vía sistémica, la inhalada se asocia con un comienzo de acción más rápido, menor cantidad de fármaco administrado y menos efectos secundarios. Algunos expertos sugieren que la nebulización continua es superior a la intermitente debido a que la administración constante permitiría una mayor penetración del fármaco y así una mayor broncodilatación⁽¹⁹⁾.

Modo de administración

Es decisivo un adecuado método de administración del aerosol. La cuidadosa demostración de la técnica de inhalación por parte del médico, enfermera u odontólogo es imperativa y a menudo requiere refuerzos reiterados. Son satisfactorias varias técnicas, pero la mayoría de los investigadores sugieren descargar el inhalador a una distancia de alrededor de 3 a 4.5 cm de la boca abierta. El paciente ha de realizar entonces una inspiración lenta y profunda (desde la capacidad funcional residual hasta la capacidad pulmonar total) y luego mantener la respiración durante 10 segundos. Con el empleo de esta técnica se mejora el depósito de la medicación y se puede lograr el acceso del doble de la medicación al tracto respiratorio inferior (13-20%). Esto se puede mejorar más aún con el uso de un espaciador para una proyección óptima del aerosol. De manera típica deben transcurrir 2-3 minutos entre la primera y segunda aplicación de modo tal que el máximo efecto broncodilatador de la primera aplicación permita una mayor penetración de la segunda.

Un aspecto importante para poner en relieve es que si el paciente no parece responder al agonista beta-adrenérgico, es fundamental el empleo de técnicas adecuadas para asegurar una correcta aplicación del medicamento antes de agregar un segundo o tercer fármaco para controlar los síntomas.

Actualmente existe controversia en cuanto al uso de inhaladores de dosis medidas y de nebulizadores. A pesar de una aceptación creciente de los tratamientos basados en la evidencia, globalmente, en los servicios de urgencias de EEUU, el 96% de los pacientes recibe tratamiento mediante nebulizadores

También aquí, la frecuencia de su uso no varía con la edad. Estos datos concuerdan con los de otros países

Así, en la actualidad, persiste la noción de que los nebulizadores deben de usarse en aquellos pacientes con obstrucción más grave, mientras que los inhaladores deberán reservarse para las crisis leves moderadas o para el tratamiento de mantenimiento

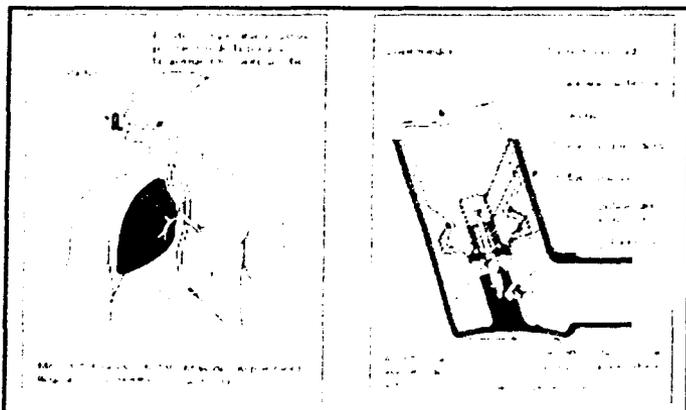
Desde el punto de vista terapéutico solo es efectiva la medicación que alcanza el tracto respiratorio inferior donde se encuentran los receptores B_2 . Esto es función del impacto inercial y la sedimentación como resultado de la gravedad, del tamaño de la partícula del aerosol, así como variables respiratorias como flujo inspiratorio, frecuencia y calibre de la vía aérea. Los generadores de aerosoles utilizados con propósitos terapéuticos son usualmente heterodispersos, esto es, generan partículas de diferentes tamaños (5 a 35 μm). El comportamiento de estos aerosoles es adecuadamente descrito por el MMAD (mediana del diámetro de la masa aerodinámica). Solo las partículas con un MMAD de 1-5 μm son depositadas eficientemente en el tracto respiratorio inferior (partículas respirables). Las partículas de mayor diámetro impactan en la superficie debido a la inercia mientras que las más pequeñas son exhaladas (menos de 0.1 μm de diámetro). Las partículas entre 1.5 micrometros son relativamente estables en el aire y así su depósito en los pulmones se incrementa por acción de la gravedad. De esta forma, detener la respiración al fin de la inspiración permite incrementar dicho depósito. Cuanto menor sea el MMAD mayor penetración y depósito en las ramas más finas del árbol bronquial.¹⁰

Las partículas que se inhalan por la boca tienen que doblar una esquina para entrar en el tracto respiratorio por la laringe. Las partículas que salen del inhalador de dosis medidas lo hacen a una velocidad considerable y muchas de ellas se

impactan en la orofaringe. Es más probable que esto ocurra con partículas grandes, pesadas y veloces. Aún con una técnica de inhalación perfecta solo un 10-20% de la dosis que sale del inhalador llega al tracto respiratorio. El 80-90% restante se deposita en la boca y en última instancia se traga. La dosis que luego se absorbe en el tubo digestivo es demasiado pequeña para producir efectos terapéuticos o tóxicos ⁽¹⁾.

Aún en condiciones óptimas, solo entre el 10-20% de una dosis con inhalador de dosis medidas y el 10% de lo generado por un nebulizador tipo jet alcanzan la vía aérea inferior. El estrechamiento de las vías aéreas altera la distribución y reduce la penetración del aerosol. Así, no es sorprendente que se requieran grandes dosis de aerosol durante los episodios de asma aguda, con el fin de obtener el máximo efecto.

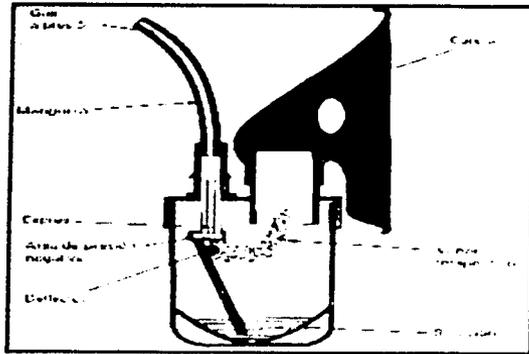
Cuando los nebulizadores se emplean con mascarillas o piezas bucales, incrementa las pérdidas de fármaco a nivel de cara y bucofaringe. Debe considerarse además que el paso del fármaco a través de la nariz filtra parte de las gotas emitidas por el nebulizador. Así, cuando se adiciona la máscara al nebulizador es importante instruir al paciente a que inhale por la boca. Por último, el uso de nebulizadores se asocia a mayor depósito orofaríngeo, así como requerimientos de limpieza y esterilización con posibilidad de infecciones ⁽¹⁾.



Inhalador de dosis medidas (IDM)

Los inhaladores son compactos y portátiles. Su eficacia depende de la coordinación disparo-inspiración, presentando un depósito faríngeo de alrededor de 80% de la dosis. Este problema ha sido solucionado mediante la introducción de las cámaras de inhalación que se interponen entre el inhalador y el paciente. Dado que el tamaño de la partícula y la velocidad disminuyen con la distancia, la interposición de una cámara de inhalación entre la boca del paciente y el inhalador de dosis medidas conduce a partículas respirables más pequeñas y con menor velocidad.

Estudios recientes demostraron que en asmáticos agudos adultos tratados con salbutamol, la administración del fármaco mediante un nebulizador tipo jet de pequeño volumen produjo un aumento de los efectos secundarios tales como la frecuencia cardíaca, el temblor y ansiedad relacionada con una concentración plasmática mayor del fármaco. En suma, existe una considerable evidencia a favor de la utilización de los inhaladores de dosis medidas con cámaras de inhalación en términos de tiempo de administración, efectos secundarios, costos y técnica⁽¹⁹⁾.



Nebulizador jet de pequeño volumen

Dosis

La dosis óptima de los agonistas beta no ha sido bien definida. El objetivo del tratamiento debería consistir en la inducción de una máxima estimulación de los receptores β_2 con mínimos efectos secundarios. La utilización de dosis altas puede ser importante debido a la variabilidad de sistemas de administración, el aumento de la frecuencia respiratoria y el estrechamiento de las vías aéreas. Sin embargo, la aparición de efectos secundarios es el factor limitante.

Se ha llevado a cabo una serie de trabajos con el fin de determinar la dosis óptima de agonistas beta.⁽¹⁰⁾

En uno de esos estudios se trataron a 92 pacientes asmáticos con crisis con 2.5mg de albuterol nebulizado cada 20 minutos durante una hora; el 66% de los pacientes mostró una buena respuesta al tratamiento; de ellos el 56% requirió no más de 5mg de albuterol (Strauss y col.) En otro estudio se analizaron a 116 pacientes con crisis asmáticas con 400 microgramos (4 disparos) de albuterol cada 10 minutos administrado con inhalador de dosis medidas con cámara de inhalación. El 70% mostró una buena respuesta al tratamiento y de ese total el 67% no requirió más de 2.4mg de fármaco (24 disparos en una hora) (Rodrigo y Rodrigo)⁽¹⁰⁾

Hay que considerar si la utilización de mayores dosis generan incrementos adicionales en las respuestas de los pacientes. Un incremento del 50% de la dosis (600 microgramos administrados con inhalador de dosis medidas con cámara de inhalación) resultó en una respuesta ligeramente superior pero con mayores efectos secundarios.⁽²⁰⁾

Apoyado en estos estudios, el Consenso Americano de Asma estableció que 3 dosis de 2.5-5.0 mg de salbutamol nebulizados en la primera hora o 4-6 disparos cada 10-15 minutos administrados mediante inhalador de dosis medidas son dosis adecuadas. Por otro lado en los pacientes que no responden es poco lo que puede esperarse de la prolongación del tratamiento con dosis crecientes de agonistas beta. Entonces, la administración de salbutamol/albuterol en dosis de 4-6 disparos (400-600 microgramos) administrados cada 10-15 minutos por medio de IDM (inhalador de dosis medidas) junto con cámara constituye el tratamiento de elección especialmente en aquellos pacientes con crisis asmáticas graves. Este protocolo se acompaña de valores plasmáticos bajos de albuterol y por lo tanto mínimos efectos secundarios. La nebulización de 2.5 mg cada 20 minutos mediante nebulizador jet de pequeño volumen puede ser una alternativa para aquellos pacientes con crisis leves a moderadas.¹⁴

PRESENTACIÓN EN EL COMERCIO

VENTOLIN®

Suspensión en aerosol
(Salbutamol)

FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cada 100 g de SUSPENSION EN AEROSOL contienen:

Salbutamol 0.1176 g

Vehículo c.b.p. 100 g

INDICACIONES TERAPEUTICAS: Broncodilatador

Tratamiento del asma (leve, moderada o severa) en el tratamiento agudo o crónico, bronquitis crónica y enfisema así como otro tipo de patologías respiratorias que cursen con broncospasmo reversible de vías aéreas. También puede utilizarse en forma profiláctica o para prevenir el asma inducido por el ejercicio.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Se han encontrado reportes de temblor leve y cefalea. Generalmente desaparecen con la continuación del tratamiento.

Calambres musculares transitorios.

En pacientes hipersensibles se puede presentar vasodilatación periférica con taicardia compensatoria.

En raras ocasiones se ha reportado hiperactividad en los niños.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: No debe ser administrado junto con beta-bloqueadores no selectivos como propranolol. El asma misma puede potencializarse con derivados de xantinas, por lo que se sugiere no administrarse juntos, ni con inhibidores de la MAO.

PRESENTACIONES: Caja con frasco con 200 dosis y dispositivo inhalador. Cada dosis proporciona 100 mcg.

Caja con frasco con 200 dosis, válvula dosificadora, dispositivo inhalador y espaciador. Cada dosis proporciona 100 mcg.

Caja con 3 frascos con 200 dosis, cada uno con dispositivo inhalador. Cada dosis proporciona 100 mcg. (18)

CONCLUSIONES

El asma es una enfermedad crónica y recidivante caracterizada por una hiperreactividad de las vías aéreas, que da lugar a episodios reversibles de broncoconstricción debido a la reactividad excesiva del árbol traqueobronquial.

El asma se divide en dos grupos: el asma extrínseca y el asma intrínseca. La primera es la más común y se debe a una reacción de hipersensibilidad de tipo I inducida por la exposición a un antígeno extrínseco, con la subsiguiente liberación de los mediadores químicos por los mastocitos y eosinófilos principalmente, que son los responsables de las principales alteraciones morfológicas en los bronquios, como son la broncoconstricción y la secreción anormal de moco en vías respiratorias.

En la actualidad siguen habiendo controversias en cuanto al medicamento que debe ser utilizado durante los episodios del asma agudo principalmente por los efectos secundarios a nivel cardiovascular. Sin embargo actualmente se ha optado por un grupo de medicamentos que es más selectivo a los receptores β_2 del músculo liso bronquial como es el albuterol o mejor conocido como salbutamol. El salbutamol por vía inhalada ha demostrado ser el fármaco de elección para el tratamiento del asma agudo ya que al ser un fármaco muy selectivo, y al ser administrado directamente en las vías aéreas, produce nulos efectos colaterales (a menos que la dosis sean muy altas).

La principal función de los fármacos β_2 selectivos es la broncodilatación. Este efecto relajante se debe a que la activación de los receptores β_2 aumenta la producción de AMPc por la activación de la adenilato ciclasa, enzima que cataliza la formación de AMPc a partir de ATP. Este AMPc además de mediar las respuestas celulares de relajación inhibe la liberación de los mediadores de la hipersensibilidad inmediata, por lo tanto este es un segundo efecto benéfico del salbutamol en el paciente con asma.

La dosis óptima de los agonistas β_2 no ha sido bien definida, pero el salbutamol en dosis de 4-6 disparos administrados cada 10-15 minutos mediante inhalador de dosis medidas junto con cámara constituye el tratamiento de elección.

especialmente en aquellos pacientes con crisis asmáticas graves. De ésta manera, se logran valores plasmáticos de albuterol bajos, y por lo tanto menos efectos secundarios. La nebulización de 2.5 mg cada 20 minutos mediante un nebulizador tipo jet puede ser una alternativa para aquellos con crisis de leves a moderadas.

El asma es una patología cada vez más común entre la población, y el cirujano dentista debe estar capacitado para diagnosticar y enfrentarse a un episodio del asma agudo, ya que cada vez son más comunes en las consultas odontológicas, debido a que uno de los factores desencadenantes es el estrés, o bien por la gran cantidad de alérgenos potenciales que se encuentran en el consultorio dental.

Es de vital importancia que el odontólogo cuente dentro de su botiquín de primeros auxilios con un broncodilatador. El fármaco de elección será el ventolín, que es salbutamol con inhalador de dosis medidas, o en caso de que el paciente sepa que padece de asma, recordarle llevar a cada sesión su inhalador. Es importante también mantener la calma en una situación de este tipo ya que una de las principales causas del asma es el estrés.

Como hemos visto el asma es una patología muy común en el ámbito odontológico, pero debemos estar preparados para sobrellevar el episodio de asma agudo y prevenir así la aparición de una verdadera emergencia médica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **CLARK, Tim/REES, Jonh.** Manejo Práctico del Asma. Edit. Glaxo pp 110-123
2. **MALAMED, F. Stanley.** Urgencias médicas en la consulta odontológica. Cuarta edición, edit Mosby/Doyma Libros. España 1994 pp 194-207
3. **ROSE, F. Louls.** Medicina Interna en Odontología Tomo I Edit. Salvat, Barcelona 1995 pp 769-772
4. **COTRAN, S. Ramzi, M.D., KUMAR, Vinay, M.D. COLLINS, Tucker, M.D.,** editores Patología Estructural y Funcional de Robbins Sexta edición, Edit Interamericana Mc Graw-Hill. México 2000 pp 201-213 745-747
5. **KATSUNG, B. Bertram.** Farmacología Básica y Clínica México 1997 edit El Manual Moderno pp 145-163. 373-390
6. **HARDMAN, joel, PhD, LIMBARD, E. Lee, Ph.D., RUDDOM, W. Rayman, M.D,Ph.D., GOODMAN, Alfred, M.D., GILLMAN, M.D. Ph.D.** Editores Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen I Novena edición. México 1997, Mc Graw Hill Interamericana pp 707-732
7. **ROITT, Iván.** Inmunology. Cuarta edición Spain 1996 Edi Mosby pp 22 10-22 13
8. **GUYTON, C. Arthur.** Tratado de Fisiología Médica. Décimo octava edición, Edit El Manual Moderno. México 1998 pp 106-108 835-848

9. **LEHNINGER, L. Albert.** Bioquímica, las bases moleculares de la estructura y función celular. Segunda edición, España 1995, edit. Omega S A. pp743-747
10. **STRYER, Lubert.** Bioquímica. Tomo I. Tercera edición, España 1995. Edit. Reverté S A pp 981-987, 1031.
11. **MYCEK, J. Mary Ph.D. HARVEY, Richard A. Ph.D., CHAMPE, C. Pamela, PH.D., FISHER, D. Bruce. M.D.** Editores. Lippincots Illustrated Reviews Farmacology. Segunda edición, USA 1997. Edit. Lippincott-Raven. Pp 55-70
12. **GANONG, F. William.** Fisiología Médica. Décimo octava edición Edt El Manual Moderno. México 1998 pp 92-95
13. **ABBAS, K. Abul, LICHTMAN, H. Andrew, POBER S. Jordan.** Inmunología celular y molecular. Segunda edición, USA 1997. Interamericana Mc Graw-Hill
14. **THE MERCK MANUAL OF MEDICAL INFORMATION.** Tercera edición, USA 1998 Fdit Merck/Co. Inc Pp 173-177
15. **TINTINALLI, E. Judith.** Medicina de Urgencias. Volumen I Caurta edición, México 1997. Edit. Mc Graw-Hill Pp 526-535
16. **REYNARD, Alan/ Cedric, M. Smith** Farmacología. Fdit Panamericana. MÉXICO 1993 pp 985 999
17. **FAUCI, S. Anthony, M.D., BRAUNWALD, Eugene, M.D., ISSELBACHER, J. Kurt, M.D. A.B., WILSON D. Jean, M.D. MARTIN, B. Joshep, M.D, Ph.D.** Editores Harrisons Principles of internal medicine.

Volume 2. 14th edition. Edit. Mc Graw-Hill USA 1998. pp 1419-1426

18. **CARRANZA R. Rodolfo.** Vademecun Académico de Medicamentos. Segunda edición, México 1997, edit. Interamericana Mc Graw-Hill pp 469, 636,730, 764

ARTÍCULOS

19. **G.J. Rodrigo/ C. Rodrigo.** Controversias sobre el uso de los Agonistas beta en el tratamiento del asma agudo. Archivos de bronconeumología ,2002, Julio, Volumen 38, (No.7): pp 40- 44
20. **BARRET, E. Tracy.** Inhaled beta-adrenergic receptor agonist in Asthma. More harm than Good. Respiratory and critical care medicine., 1995, Febrero. Volume 151, (No. 2) pp 574-577
21. **KRESS P. Jonh.** The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations. Respiratory and critical care medicine. Volumen 165, 2002, Mayo (No. 9) pp 1317-1321

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO I	
CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ASMA.....	3
Definición de asma	3
Tipos de asma	4
• asma extrínseca	5
• asma intrínseca	5
• asma mixto	6
• status asmático	6
Manifestaciones clínicas del asma	7
Fisiopatología	11
• Mediadores químicos del asma	15
• Mediadores primarios	16
• Mediadores secundarios	17
CAPÍTULO II	
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS FÁRMACOS BETA	
ADRENÉRGICOS	19
Receptores adrenérgicos	19
• Receptores alfa	20
• Receptores beta	20
Definición de fármaco beta adrenérgico	21
Fármacos beta-adrenérgicos	23
Catecolaminas endógenas	24
• Adrenalina	24
• Noradrenalina	27
• Dopamina	27
Fármacos beta adrenérgicos	28
• Isoproterenol	28

Fármacos beta-2 adrenérgicos	29
• Metaproterenol	29
• Terbutalina	29
• Salbutamol (albuterol)	30

CAPÍTULO III

PRINCIPALES FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA

Fármacos simpaticomiméticos	35
Catecolaminas endógenas	35
• Adrenalina	36
Agonistas adrenérgicos	37
• Efedrina	37
• Isoproterenol	37
Agonistas beta 2 selectivos	38
Otros tipos de fármacos para el tratamiento del asma bronquial.....	41
• Metilxantinas	41
• Glucocorticoides	41
• Cromociglato sódico	42

CAPÍTULO IV

TRATAMIENTO DEL ASMA EN EL CONSULTORIO DENTAL

Via de administracion	45
• Intravenosa	45
• Administración en aerosol	45
Modo de administración	46
Dosis	50
Presentación comercial	51
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFIA	54
INDICE	56