

## ARCHIVO HISTÓRICO



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

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

# Tratamiento farmacológico del asma

\*Julio Pertuzé

Antes de abordar el tratamiento farmacológico del asma, es conveniente revisar algunos aspectos de la regulación neurohumoral del tono broncomotor y de la farmacología de la vía aérea.

El Músculo Liso Bronquial (MLB) se extiende desde la tráquea hasta los ductos alveolares y está bajo control del sistema nervioso autónomo. Existe evidencia histológica de inervación vagal hasta los bronquiólos terminales y, si bien no se ha demostrado una clara inervación simpática, existen receptores alfa y beta 2 a lo largo de toda la vía aérea.

Los receptores alfa, cuya estimulación produce broncoconstricción, parecen no tener importancia en condiciones fisiológicas. Se especula sobre su rol en patología ya que en preparaciones de MLB de pacientes con obstrucción crónica, su estimulación produce broncoconstricción, fenómeno que no ocurre con el MLB proveniente de sujetos normales. En asmáticos el bloqueo alfa con fentolamina tiene un efecto broncodilatador leve, y es capaz de potenciar el efecto de los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

Los receptores  $\beta$  2 se encuentran en toda la vía aérea, y en la superficie de los mastocitos, cuyo aparato enzimático es similar al del bron-

quío. Esto determina que estímulos colinérgicos y alfa-adrenérgicos favorezcan la degranulación con liberación de mediadores y que la estimulación beta-adrenérgica la inhiba.

Tanto el tono broncomotor como la liberación de mediadores por el mastocito están regulados por las concentraciones relativas de nucleótidos cíclicos: adenosin monofosfato-cíclico (AMPc) cuyo aumento produce broncodilatación y guanosin monofosfato-cíclico (GMPc) de efecto broncoconstrictor.

El AMP-cíclico se forma a partir del ATP por acción de la adenilciclase, enzima que es activada por la estimulación beta-adrenérgica. La enzima ATP-asa, que es activada por la estimulación alfa-adrenérgica, compite por el mismo sustrato. Una vez formado el AMP-cíclico es inactivado por la fosfodiesterasa. La formación de GMP es catalizada por la guanilciclase, que es activada por la estimulación colinérgica y bloqueada por los anticolinérgicos. El mecanismo exacto por el cual el aumento de AMP-cíclico produce relajación muscular e inhibición de la degranulación del mastocito es desconocido.

Cuando el mastocito es estimulado por un antígeno, libera histamina y otros mediadores que contraen el músculo liso bronquial. Esta liberación de histamina es una secreción activa que consta de 2 etapas: una primera, en que la

\*Departamento Enfermedades Respiratorias, Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

unión antígeno-anticuerpo induce cambios en el sistema microtubular de la célula, permitiendo la entrada de calcio y una segunda, de liberación, que se produce en presencia de calcio. Para que la liberación de histamina sea inhibida o bloqueada por el agonista  $\beta$  2 éste debe estar presente ya en la primera etapa.

De acuerdo a estos conceptos, las drogas broncodilatadoras se clasifican en:

1. Beta-adrenérgicos.
2. Xantinas.
3. Anticolinérgicos.
4. Bloqueadores alfa, que no son de uso clínico habitual.

Además de los broncodilatadores, se utilizan en el asma el cromoglicato disódico y el ketotifeno, que no dilatan los bronquios previamente obstruidos, por lo que sólo son útiles en la prevención de las crisis de broncoespasmo y los corticoides, necesarios en el asma grave, que actuarían básicamente como antiinflamatorios.

## BRONCODILADORES BETA-ADRENÉRGICOS

Los simpaticomiméticos se han usado empíricamente desde la antigüedad. Siglos antes de la era cristiana los chinos trataban diversas afecciones respiratorias con Ma Huang, cuyo principal componente es la efedrina. Sin embargo, el conocimiento de las catecolaminas como neurotransmisores y su empleo terapéutico, data sólo de los últimos 40 años.

Los efectos fisiológicos de las catecolaminas son mediados por receptores celulares alfa y beta: la estimulación alfa contrae el músculo liso y la estimulación beta lo relaja.

Las catecolaminas naturales (dopamina, norepinefrina y epinefrina) están formadas por un anillo fenólico y grupos hidroxilos en los carbonos 3 y 4 con un grupo etilamino en el carbono 1. Sus congéneres sintéticos, difieren por el tamaño del grupo nitrogenado: a medida que éste aumenta, su selectividad beta es mayor y menor la alfa. A su vez, el reemplazo del núcleo catecol (anillo fenólico con grupos hidroxilo) por anillos del grupo resorcinol (fenoterol) o saligenina (salbutamol), acentúa la selectividad  $\beta$  2 y aumenta la duración de su efecto.

Aun cuando los compuestos sintéticos difieren en su estructura química, absorción y metabolismo, su efecto básico es el mismo: estimulan los receptores beta-adrenérgicos y, a través de este mecanismo, relajan el músculo liso bronquial e inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos.

Se ha demostrado también, que facilitan el transporte mucociliar; activan la bomba de cloro en la mucosa bronquial, aumentando su contenido de agua, y producen vasodilatación.

Los broncodilatadores  $\beta$ -adrenérgicos se clasifican en tres grupos de acuerdo a su selectividad.

### a) Broncodilatadores con efecto $\alpha$ y $\beta$ : epinefrina y efedrina

Son útiles en el asma porque sus efectos beta sobrepasan los efectos alfa.

*Epinefrina* (Adrenalina). Es una droga cuyo efecto es de corta duración, ya que es captada por las terminaciones nerviosas donde es metabolizada por la monoaminooxidasa (MAO). Es captada también por los tejidos donde es metabolizada por la catecol-o-metiltransferasa (COMT). Como estas enzimas están presentes en el hígado, la droga no puede emplearse por vía oral. Se administra por vía subcutánea, en dosis de 0,01 mg/kg, con un máximo de 0,5 mg, y dado que su efecto es fugaz, la dosis puede repetirse cada 20 a 30 minutos hasta obtener mejoría.

*Efedrina*. Su molécula es semejante a la epinefrina con algunas modificaciones que la hacen resistente a la acción de COMT y MAO, pero que también la hacen perder potencia. Se emplea por vía oral y actúa por un mecanismo indirecto liberando norepinefrina de las terminaciones simpáticas. Por esta razón, usada en dosis altas y repetidas, se puede desarrollar taquifilaxis por depleción de los depósitos de norepinefrina.

Tiene importantes efectos colaterales por su acción sobre receptores  $\alpha$  y  $\beta$  1: a nivel cardiovascular produce taquicardia y puede precipitar arritmias; es estimulante del sistema nervioso central, provocando temblor y trastornos del sueño y puede producir retención urinaria, por

estimulación alfa del triángulo, especialmente en pacientes con adenoma prostático.

La efedrina está disponible en tabletas de 25 y 50 mg como droga única o en mezclas que contienen cantidades variables de aminofilina y fenobarbital. La adición de fenobarbital, destinada a contrarrestar el efecto estimulante de la efedrina sobre el sistema nervioso central, puede inducir enzimas lisosomales hepáticas que aceleran el metabolismo de otras drogas, aumentando sus requerimientos y también puede provocar dependencia. Por otra parte, la cantidad de aminofilina que contiene no es suficiente para alcanzar niveles plasmáticos útiles. Por estos motivos, es preferible usar, cuando se dispone, beta-adrenérgicos selectivos.

### b) Broncodilatadores con efectos $\beta 1$ y $\beta 2$ : Isoproterenol

Es un broncodilatador potente que estimula directamente los receptores y cuya acción farmacológica cesa cuando es captado por los tejidos. Para evitar sus efectos colaterales se utiliza por vía inhalatoria; su acción broncodilatadora es dependiente de la dosis, observándose ya un efecto significativo con 0,2 mg en aerosol. Sus principales efectos colaterales derivan de su acción cardiovascular, pudiendo causar arritmias graves.

### c) Broncodilatadores con acción selectiva $\beta 2$

Pertenecen a este grupo las siguientes drogas disponibles en nuestro medio: metaproterenol, salbutamol, fenoterol, clenbuterol, bitolterol y tulobuterol. Todas ellas son modificaciones de la molécula de isoproterenol con acción más prolongada y selectiva y pueden administrarse por vía oral. In vivo, la selectividad es dosis dependiente debido a que todas estas drogas tienen también algún efecto sobre los receptores  $\beta 1$ . Varía, además, según la vía de administración y el grado de broncoespasmo inicial.

Para comparar la potencia y la selectividad de los agonistas  $\beta 2$ , se usa como patrón el isoproterenol. Se define como índice de selectividad la relación dosis broncodilatadora/dosis cardioactiva, que oscila entre 1 a 3 y 1 a 6.

Tabla 1

### EFFECTO SOBRE LOS RECEPTORES $\beta 1$ Y $\beta 2$ DE ALGUNOS BRONCODILATADORES ADRENÉRGICOS

	$\beta 1$	$\beta 2$
— Isoproterenol	++++	++++
— Metaproterenol	++	++++
— Salbutamol	+	++++
— Fenoterol	+	++++

Estudios clínicos han permitido concluir que el salbutamol, fenoterol y terbutalina son tan potentes como el isoproterenol, y que el metaproterenol es de potencia algo menor. En consecuencia, no habría una droga  $\beta 2$  agonista que se considere de elección. Sin embargo, en la práctica clínica hay diferencias individuales en la respuesta terapéutica y en los efectos colaterales, por lo cual en los tratamientos crónicos se justifica ensayar distintos agentes hasta determinar el más adecuado para cada paciente.

La metabolización de los  $\beta 2$ -selectivos varía según la vía de administración: por vía oral, parte de la droga es conjugada en su primera pasada por el hígado, generándose un metabolito inactivo cuya concentración es siempre mayor que la droga activa circulante. De ahí que la dosis requerida para producir un mismo grado de broncodilatación sea mayor que cuando se emplea en aerosol. Por vía endovenosa, la concentración máxima se alcanza de inmediato y durante las primeras 2 horas, los niveles de droga activa sobrepasan los de sus metabolitos.

Los efectos adversos derivan fundamentalmente de su acción sobre el sistema nervioso central y sobre los receptores  $\beta 1$ .

a) *Cardiovasculares*: arritmias, particularmente en sujetos con antecedentes de este trastorno o si hay hipoxemia asociada. Estas manifestaciones son dosis-dependiente, y se mantienen mientras dure la actividad de la droga. Este hecho debe tenerse presente cuando se emplean drogas de metabolización más lenta como el clenbuterol o formas de acción retar-

dada. No siempre la taquicardia se debe al efecto sobre receptores  $\beta$  1: la vasodilatación por estimulación del receptor  $\beta$  2 vascular puede provocar un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca, destinado a mantener el débito.

- b) *Hipoxemia*. La respuesta habitual a los  $\beta$ -adrenérgicos, es una broncodilatación acompañada de un aumento de la  $\text{PaO}_2$ . Sin embargo, en ocasiones, puede observarse una caída inicial de la  $\text{PaO}_2$  por vasodilatación pulmonar y/o aumento del débito cardíaco que incrementan el flujo sanguíneo en áreas en que persiste la broncoconstricción con acentuación de las alteraciones V/Q. En todo caso, este efecto es muy inferior al observado con isoproterenol.
- c) *Temblores*. Habitualmente se produce algún grado de temblor al iniciar el tratamiento oral con  $\beta$  2 agonistas, que posteriormente tiende a disminuir por desarrollo de tolerancia. Este síntoma es particularmente intenso en las personas con hiperactividad simpática y, al igual que la taquicardia, es más frecuente en adultos que en niños.
- d) *Ansiedad e insomnio*. En algunos pacientes los  $\beta$ -adrenérgicos pueden actuar como neurotransmisores centrales y tener efecto antidepressivo o generar ansiedad e insomnio.
- e) *Hipokalemia*. Los agonistas  $\beta$  2 pueden provocar hipokalemia por entrada de potasio a las células, secundaria a liberación de insulina por la estimulación de receptores pancreáticos. Tiene especial importancia en pacientes con hipokalemia previa o con uso simultáneo de corticoides o aminofilina, que también pueden reducir los niveles plasmáticos de potasio.
- f) *Taquifilaxis*. Se define como la disminución en la respuesta de un órgano a dosis repetidas de un determinado agonista. Si bien in vitro se ha demostrado taquifilaxis para  $\beta$ -adrenérgicos en dosis altas los estudios in vivo no son concordantes y aparentemente tendría poca importancia clínica. En todo caso, se ha demostrado que este fenómeno revierte luego de 2 a 4 semanas de suspendida la droga y/o con el empleo de corticoides. Se ha planteado que éstos aumentan la síntesis

de receptores beta o que disminuyen el metabolismo de los  $\beta$ -agonistas, con el consiguiente aumento de su concentración efectiva en el receptor.

Los agonistas  $\beta$  2 pueden emplearse por vía inhalatoria, oral, o parenteral.

*Vía inhalatoria*: Sus ventajas derivan de la acción directa de la droga en la vía aérea, con lo que se logra mayor selectividad y un efecto más precoz. El isoproterenol en aerosol produce la máxima broncodilatación a los 5 minutos de inhalado y su efecto broncodilatador se prolonga durante 2 horas. Los  $\beta$  2 selectivos son de acción más lenta, pero más prolongada; el efecto máximo se alcanza a las 2 horas, pero el 75% de éste ya está presente a los 5 minutos.

Si bien incrementando la dosis el efecto broncodilatador aumenta, los efectos colaterales fijan, generalmente, un límite para su administración.

*Vía oral*: Es efectiva, pero se acompaña de mayores efectos colaterales. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 30 minutos y 3 horas postingesta.

*Vía endovenosa*: La concentración plasmática máxima se alcanza de inmediato, la vida media es más corta, y los efectos colaterales cardiovasculares son mayores.

La medición de niveles plasmáticos de  $\beta$  2 adrenérgicos y su relación con la función pulmonar no tiene aún aplicación clínica.

En resumen, cada vez que se pueda, debe intentarse emplear la vía aerosol por sus ventajas de:

- Mayor selectividad y rapidez de acción.
- Mayor broncodilatación que con las dosis orales tolerables.
- Más efectividad en la prevención del asma inducida por ejercicio. Se ha demostrado que administrados por vía oral en dosis adecuadas, no protegen del asma inducida por ejercicio. Ello se debería a que sólo por vía aerosol la droga alcanzaría la concentración local requerida para lograr este efecto.
- Menos efectos colaterales.

Se dispone de 2 sistemas para la administración inhalatoria:

#### 1. Aerosoles presurizados.

La mayor parte de las drogas  $\beta$  2 selectivas se expende en forma de aerosoles presurizados

que contienen alrededor de 200 dosis. Se ha demostrado que, bien empleados, son muy efectivos, aun cuando sólo el 10% de la dosis llega al pulmón. En la práctica, sin embargo, en numerosos pacientes, especialmente en las edades extremas de la vida, los beneficios son escasos por mala técnica de inhalación. En el empleo de estos dispositivos es esencial:

- Colocar el inhalador 5 centímetros delante de la boca entre-abierta, para evitar que las partículas choquen y se depositen en la lengua y faringe.
- Inhalar lentamente, desde capacidad residual funcional hasta capacidad pulmonar total.
- Accionar el dispositivo una vez iniciada la inspiración.
- Contener la respiración a nivel de capacidad pulmonar total durante 10 segundos, para que las partículas se depositen en la vía aérea.
- La adición de un tubo o "espaciador" a la salida del inhalador mejora la administración del aerosol, pues lo aleja de la boca, facilita la coordinación y disminuye la velocidad de las partículas. Si no se dispone de un espaciador comercial, se puede utilizar un trozo de manguera de jardín de 1 pulgada de diámetro y de 10 cm de largo o adaptar un envase de suero vacío.

Siendo la vía aerosol muy superior en eficacia y seguridad, el médico no debe escatimar

esfuerzos en enseñar al paciente su uso correcto y controlar periódicamente su técnica. El mayor costo inicial suele verse compensado por la reducción de otros medicamentos y de hospitalizaciones.

2. Nebulizaciones: el aerosol se genera mediante aire comprimido u oxígeno que pasa a través de un nebulizador en que se coloca el medicamento en solución. Con el empleo de este sistema se logra que una mayor cantidad de droga llegue al pulmón, pero también se usa una mayor dosis: 1 ml de solución de salbutamol contiene 5 mg y 0,5 ml de isoproterenol alrededor de 2,5 mg.

Se prefiere este sistema en pacientes que no tienen suficiente coordinación para usar correctamente el aerosol presurizado, y en los casos de crisis obstructivas graves en que el broncoespasmo impide que la droga, administrada en 2 a 3 inhalaciones, llegue a toda la vía aérea.

En la tabla 2 se anota las dosis habituales de beta-adrenérgicos. Si se conoce el mejor VEF<sub>1</sub> o PEF del paciente, puede aumentarse las dosis o su frecuencia hasta asegurar ese nivel, con la debida vigilancia de los efectos secundarios.

### METILXANTINAS

Las metilxantinas (teofilina, cafeína y teobromina) son alcaloides naturales que en el siglo XIX se empleaban en el tratamiento del asma en forma de infusión de té o café. En 1937 se intro-

Tabla 2

#### DOSIS EN MILÍGRAMOS DE BRONCODILADORES BETA-ADRENÉRGICOS POR VÍA AEROSOL Y ORAL\*

	Aerosol		Oral	
	Individual	Diaria	Individual	Diaria
Isoproterenol	0,10	2 c/6-8 h	—	—
Salbutamol	0,10	2 c/6-8 h	2 y 4	c/6-8 h
Fenoterol	0,20	2 c/6-8 h	2,5	c/6-8 h
Clenbuterol	—	—	0,02	c/12 hrs
Bitolterol	0,37	2 c/8 h	—	—
Tulobuterol	—	—	2	c/8-12 hrs

\*Las dosis deben ajustarse a la intensidad del asma.

dujo la aminofilina (teofilina etilendiamina), constituyéndose en uno de los pilares del tratamiento antiasmático por su capacidad de relajar el músculo liso bronquial. Esta acción se ha atribuido a la inhibición de la fosfodiesterasa, con la consiguiente acumulación de AMP-cíclico intracelular. Sin embargo, para ello se requieren dosis muy superiores a las terapéuticas y no todos los inhibidores de las fosfodiesterasas son broncodilatadores. Existen evidencias que la teofilina actuaría como antagonista de prostaglandinas broncoconstrictoras y que también tendría acción sobre el calcio intracelular, evitando la contracción muscular. Más recientemente se ha postulado que el mecanismo de acción de las teofilinas sería antagonizando los efectos de la adenosina en los receptores muscarínicos del músculo liso.

Además del efecto broncodilatador, se ha demostrado que la teofilina tiene las siguientes acciones:

- Estabiliza los mastocitos inhibiendo la liberación de mediadores en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.
- Mejora la contractilidad diafragmática y aumenta su resistencia a la fatiga, efecto que puede ser importante en las crisis asmáticas.
- Estimula el sistema nervioso central y el centro respiratorio y, en dosis altas, puede aumentar la excitación refleja y producir convulsiones.
- Es un diurético de corta acción por aumento del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular. Además, tendría acción directa sobre el túbulo.
- Tiene efecto inotrópico positivo de corta duración por acción directa de la teofilina sobre el miocardio.
- Produce vasodilatación en la circulación pulmonar con la consiguiente disminución en la presión del circuito menor. Este efecto vasodilatador puede anteceder al efecto broncodilatador provocando caídas de la  $PaO_2$ .
- Favorece la acción mucociliar aumentando la velocidad de barrido de los cilios y el flujo neto de agua al lumen de la vía aérea.
- Puede actuar ocasionalmente como irritante del tracto gastrointestinal, favorecer el reflujo gastroesofágico, y aumentar la secre-

ción de HCL por el estómago, por lo que debe emplearse por precaución en pacientes con úlcera péptica. Las náuseas, generalmente, son de origen central y están relacionadas con sobredosis.

- Recientemente se ha demostrado que la aminofilina es capaz de disminuir los niveles plasmáticos de potasio, favoreciendo la aparición de arritmias.

La teofilina administrada por vía oral o rectal es absorbida rápidamente, distribuyéndose, principalmente, en el extracelular, donde se une en 60% a las proteínas plasmáticas. Es secretada por la leche materna y saliva, alcanzando en esta última alrededor del 60% de los niveles plasmáticos.

Sólo 10% de la droga es eliminada por el riñón, por lo que no es necesario ajustar las dosis en la insuficiencia renal. En su mayor parte es metabolizada por el hígado, por lo que debe administrarse una menor dosis a los pacientes con insuficiencia hepática primaria o secundaria a congestión pasiva.

Si bien la vida media y los requerimientos de droga son bastante estables en la misma persona, existe una gran variabilidad interindividual como se ilustra en la tabla 3, que muestra los niveles plasmáticos alcanzados en 7 individuos normales 6 horas después de ingerir una tableta de teofilina lenta. La vida media de la teofilina aumenta con la edad, las infecciones respiratorias virales agudas, y la administración de otras drogas como eritromicina, cimetidina, alopurinol y propanolol. El hábito tabáquico y el empleo de fenobarbital disminuyen su vida media. Otra interacción que tiene importancia clínica es su antagonismo con la fenitoína que aumenta los requerimientos del anticonvulsivante.

El efecto broncodilatador aumenta con el nivel plasmático de la droga, pero con ello también la toxicidad es mayor. Por esta razón se ha recomendado mantener niveles entre 10 y 20  $\mu\text{g/ml}$ . Recientemente se ha demostrado, sin embargo, que sobrepasados los 10  $\mu\text{g/ml}$  ya se ha logrado la mayor parte de la broncodilatación, de manera que, niveles más altos aumentan muy poco el efecto terapéutico y mucho el riesgo de toxicidad.

El cálculo de la dosis debe efectuarse sobre la

Tabla 3

## NIVELES PLASMÁTICOS DE TEOFILINA 6 HORAS DESPUÉS DE INGERIR UNA TABLETA DE TEOFILINA DE ACCIÓN LENTA

Sujeto	Edad años	Sexo	Peso kg	Hábito tabáquico	Dosis mg/kg	Niveles plasmáticos $\mu\text{g/ml}$
1	28	F	42	Sí	6,7	5,2
2	29	F	54	No	5,2	5,4
3	35	F	53	Sí	5,3	2,5
4	32	M	72	No	3,8	3,7
5	55	M	68	No	4,2	6,5
6	33	M	76	No	3,7	2,5
7	37	M	69	No	4,1	7,5

(E. Cruz y E. Pinto, observaciones no publicadas).

base del peso real en sujetos delgados y del peso teórico en los obesos, ya que la teofilina no se distribuye en el tejido adiposo.

La dosis de carga recomendada para la vía endovenosa es de 5,6 mg/kg peso en 15 a 20 minutos. La dosis de mantención horaria varía con la edad y presencia de patología cardíaca o hepática. En la figura 1 se muestran los nomogramas para calcular las dosis de carga y de mantención que permiten obtener niveles plasmáticos adecuados en aproximadamente 70% de los casos.

Cuando se sospecha manifestaciones de sobredosis o la respuesta es insuficiente con la dosis correctamente calculada, debe medirse los niveles plasmáticos de teofilina para ajustar la dosis.

Para el tratamiento oral debe considerarse la cantidad de teofilina anhidra del medicamento y tener presente que la absorción de los diversos compuestos farmacéuticos es diferente.

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

se ha llegado a niveles plasmáticos de riesgo, es útil la pauta tomada de Weinberger y colaboradores (Tabla 4).

Una vez establecida la dosis útil no es imprescindible controlar los niveles plasmáticos, salvo que se presente alguna de las situaciones que modifican la vida media.

Si no se dispone de niveles plasmáticos, es conveniente iniciar el tratamiento con dosis bajas y subir paulatinamente, vigilando las manifestaciones de sobredosis. En nuestra experiencia, la administración de 9 a 11 mg/kg/día de teofilina lenta cada 12 horas permite alcanzar niveles satisfactorios en la mayoría de los pacientes.

Los efectos adversos, habitualmente, se asocian a niveles superiores a 20  $\mu\text{g/ml}$  y consisten en náuseas y vómitos, cefalea, diarrea, irritabilidad, insomnio y, en casos de intoxicaciones graves, convulsiones y arritmias que no siempre son precedidas por síntomas menores. Hay sujetos, sin embargo, que presentan intolerancia digestiva e insomnio con niveles plasmáticos bajos.

Actualmente, en nuestro medio, la teofilina está disponible en forma de tabletas y soluciones de absorción rápida para uso oral y de tabletas o cápsulas de absorción lenta y acción sostenida. Ambas producen niveles plasmáticos adecuados, variando la duración de su efecto máximo y, por lo tanto, su frecuencia de administración.

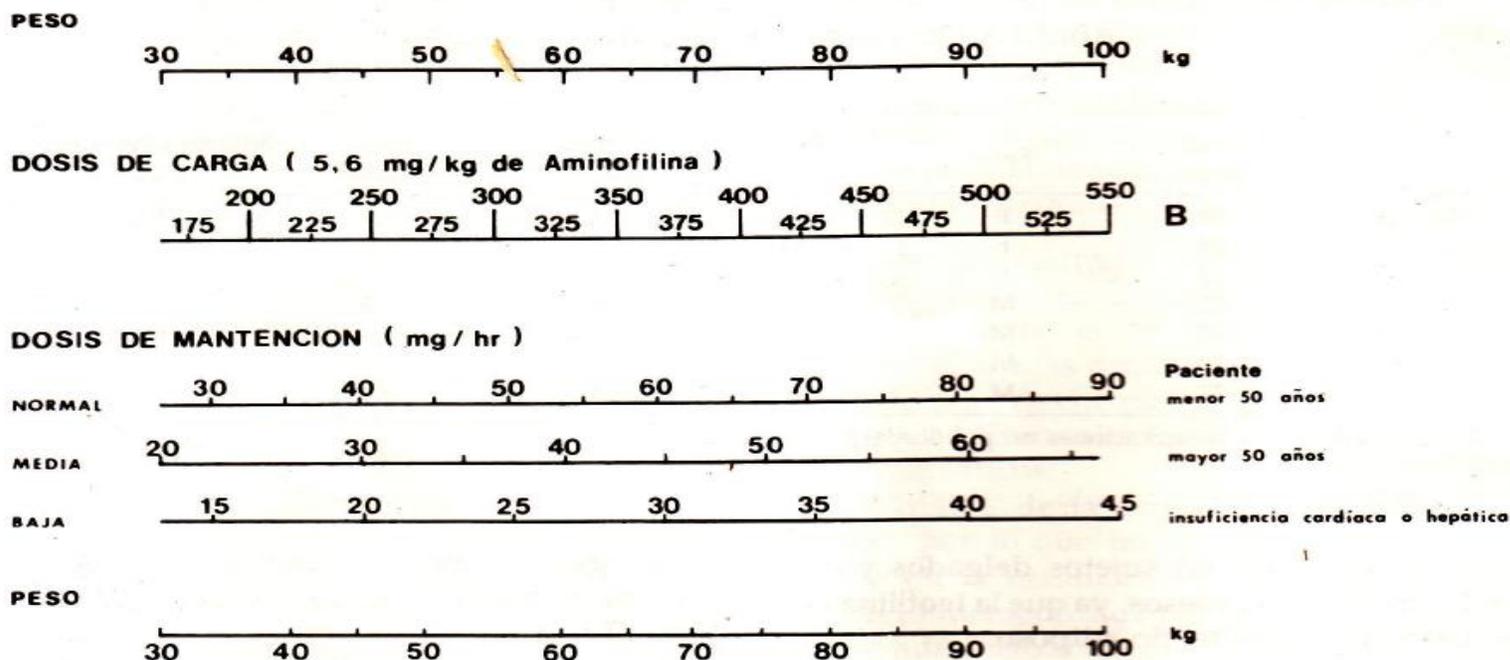


FIGURA 1: Nomograma para calcular las dosis de carga y de mantención de teofilina. Para ello marque el peso del paciente en las líneas superior e inferior y una los puntos. En los obesos utilice el peso ideal.

También está disponible en forma de supositorios y como solución de aminofilina en ampollas de 10 ml que contienen 250 mg para uso inyectable.

### ANTICOLINÉRGICOS

El humo de hojas de estramonio, que contiene atropina, se usaba en la India para el tratamiento del asma y la tos ya en el siglo XVII. En el siglo XIX se empleó con igual propósito en Euro-

pa en forma de cigarrillos que luego fueron desplazados por el empleo de la atropina. Sin embargo, por sus efectos colaterales y la escasa acción broncodilatadora en las dosis tolerables, fue rápidamente desplazada por los simpaticomiméticos. Su uso clínico ha recuperado importancia en la medida que se ha reconocido la acción del vago en la regulación del tono broncomotor y se ha podido disponer de derivados como el ipratropio, activos por vía aerosol, de

Tabla 4

### PAUTA PARA AJUSTAR LAS DOSIS DE TEOFILINA ORAL DE ABSORCIÓN RETARDADA

Teofilinemia	Conducta
20 a 25 $\mu\text{g/ml}$	✓ dosis en 10%
25 a 30 $\mu\text{g/ml}$	Saltarse 1 dosis y ✓ en un 25% las siguientes
> 30 $\mu\text{g/ml}$	Saltarse 2 dosis y ✓ en un 50% las siguientes

acción potente y sin efectos adversos, por carecer de absorción sistémica.

Los anticolinérgicos son útiles en el tratamiento del asma en la medida que la hiperreactividad y el broncoespasmo sean mediados por vía vagal. No todos los asmáticos responden de igual modo a los anticolinérgicos, y no protegen del asma inducida por ejercicio o aire frío. La potencia broncodilatadora de 40 µg de bromuro de ipratropio en aerosol es comparable a la de 150 µg de isoproterenol o 200 µg de salbutamol. En la práctica clínica se emplea con frecuencia asociado a un beta-adrenérgico, obteniéndose con esta mezcla una broncodilatación mayor y más prolongada. El mayor efecto se logra cuando el anticolinérgico antecede en 30 a 120 minutos al beta-adrenérgico, lo que se atribuye a que la inhalación previa de atropina, actuando sobre los numerosos receptores vagales de la vía aérea central permitiría la llegada del beta-adrenérgico a sectores más periféricos de la vía aérea.

El bromuro de ipratropio se presenta en forma de aerosol presurizado, que contiene 300 dosis de 20 µg. También está disponible como bromuro de ipratropio mezclado con fenoterol en forma de aerosol presurizado, que contiene 20 µg de ipratropio y 100 µg de fenoterol por inhalación.

Cuando no se dispone de ipratropio puede emplearse atropina en nebulizaciones, en dosis de 0,3 a 0,5 mg, sola o asociada en forma simultánea o secuencial a beta-adrenérgicos en solución.

Administrados en estas dosis, los atropínicos prácticamente carecen de efectos colaterales. En la práctica clínica no se ha demostrado que alteren la viscosidad de la secreción bronquial ni que disminuyan la acción mucociliar. Sus efectos anticolinérgicos dificultan su empleo en forma oral o parenteral.

## OTRAS DROGAS ANTIASMÁTICAS

### Corticoides

Son los antiasmáticos más potentes. Aun cuando no se conoce totalmente los mecanismos por los cuales actúan, se postula que su acción terapéutica deriva de su actividad antiin-

flamatoria y de su efecto sobre la sensibilidad de los receptores beta-adrenérgicos.

Su efecto antiinflamatorio es inespecífico: no impide la unión antígeno anticuerpo ni la liberación de mediadores, pero suprime la respuesta inflamatoria que este fenómeno provoca. Disminuyen la permeabilidad capilar, la quimiotaxis de los neutrófilos y estabilizan los lisosomas. Estos efectos serían mediados a nivel celular por la inducción de proteínas especiales, fenómeno que requiere de tiempo y explica el retardo de 4 a 6 horas con que actúan los corticoides después de administrados. Por otra parte, se ha demostrado un efecto permisivo en la respuesta del β-receptor a las catecolaminas.

Pese a la dramática respuesta que la mayoría de los asmáticos presenta con el tratamiento esteroideal, su uso clínico está limitado por sus efectos colaterales: endocrinos, músculo-esqueléticos, circulatorios, gastrointestinales, oculares, nerviosos, etc. Por este motivo sólo deben emplearse en las crisis graves y en aquellos asmáticos que no se logra controlar con otra medicación. En estos casos conviene efectuar una prueba esteroideal administrando 30 a 40 mg de prednisona oral durante una semana, al cabo de la cual se evalúa la función pulmonar. Posteriormente, se disminuye de 5 a 10 mg cada 2 ó 3 días hasta determinar la dosis mínima que mantiene al paciente libre de síntomas y con una función normal en intercrisis.

En el caso de terapia esteroideal por tiempo prolongado, debe preferirse corticoides de vida media corta como la prednisona y administrarlos, idealmente, en días alternos para minimizar la supresión del eje hipófiso-suprarrenal y algunos efectos colaterales. Sin embargo, no todos los asmáticos toleran esta modalidad de tratamiento y alrededor del 50% de ellos presenta síntomas el día sin corticoides.

Los efectos colaterales obligan a evaluar constantemente el riesgo-beneficio de la terapia esteroideal en cada paciente. Una manera útil de valorar la necesidad de corticoides, es la medición de la reactividad bronquial: pacientes muy hiperreactivos ( $PC_{20}$  inferior a 0,1 mg/ml) requerirán, por lo general, de corticoides permanentes para mantenerse libres de síntomas.

Cuando el paciente se controla con dosis

iguales o inferiores a 10 mg de prednisona diarios, puede intentarse su sustitución por corticoides en aerosol (beclometasona) que actúa localmente y carece de efectos sistémicos. La beclometasona puede emplearse simultáneamente con corticoides sistémicos con el propósito de disminuir la dosis de estos últimos. La beclometasona está disponible en forma de aerosoles presurizados que entregan 50  $\mu\text{g}$  por inhalación. La dosis usual oscila entre 200 y 400  $\mu\text{g}$ /diarios, pero algunos investigadores han propuesto dosis mayores. Pese a que sólo el 25% de la dosis administrada se deposita en el pulmón y el resto es deglutida, carece de efectos sistémicos, ya que su absorción gastrointestinal es baja y, además, es metabolizada en su paso por el hígado. Los efectos colaterales que puedan observarse en relación a la corticoterapia en aerosol son candidiasis oral, odinofagia o disfonía y, muy ocasionalmente, broncoespasmo por efecto irritante del propelente. Por este motivo, es preferible que su administración sea antecedida por la inhalación de un beta-adrenérgico, con lo que se logra, además, que el corticoide penetre más profundamente en la vía aérea.

### **Cromoglicato de sodio**

Es un derivado sintético de las cromonas que, administrado por vía inhalatoria, estabiliza la membrana del mastocito impidiendo la liberación de mediadores químicos. De este modo bloquea el broncoespasmo inducido por antígenos o ejercicio, pero no tiene acción dilatadora sobre el bronquio previamente obstruido. No es antiinflamatorio, ni antagoniza la acción de la histamina u otros mediadores de la anafilaxia. Por lo tanto, para que sea efectivo, debe administrarse profilácticamente. También se ha demostrado que su administración prolongada puede disminuir la reactividad bronquial inespecífica. Es efectivo en el 60 al 70% de los asmáticos, especialmente en niños y adultos jóvenes.

El cromoglicato disódico se administra en forma de polvo a través de un inhalador especial activado por un mecanismo de turbina, diseñado para operar con flujos inspiratorios al-

tos (40 a 100 lt/min). La cantidad de droga que se deposita en el pulmón es mayor mientras más alto es el flujo con que se efectúa la maniobra. Por este motivo, en algunos casos puede ser necesario mejorar previamente la ventilación con otros broncodilatadores para lograr así un efecto óptimo.

Sus principales ventajas en el tratamiento del asma derivan de su capacidad de prevenir los síntomas provocados por exposición espontánea a antígenos, por el ejercicio y por agentes ocupacionales. La dosis sugerida en la terapia de mantención es de 20 mg 3 a 4 veces al día. En la profilaxis del broncoespasmo inducido por ejercicio, debe administrarse 15 min antes. Puede emplearse, además, con el propósito de disminuir los requerimientos de corticoides.

Prácticamente carece de efectos colaterales. Como síntomas adversos menores se describe irritación laríngea, tos y, raramente, broncoespasmo postinhalación. También se han comunicado algunos casos de infiltración pulmonar y eosinofilia.

Su principal desventaja deriva de su costo y de las dificultades para el empleo del tubo inhalador. Como su absorción oral es mínima, y la eliminación plasmática rápida, sólo es efectivo por vía inhalatoria.

### **Ketotifeno**

Es un agente oral de reciente introducción que se utiliza en forma profiláctica y no tiene acción broncodilatadora. Posee, además, acción antihistamínica. Experimentalmente se ha demostrado que inhibe la captación de calcio por el mastocito y la célula muscular lisa. Dado que el calcio participa en la liberación de mediadores y en la contracción muscular, es posible que su efecto antiasmático sea por este mecanismo. También se ha demostrado in vitro que puede revertir la taquifilaxis inducida por isoproterenol.

Su efecto profiláctico y la capacidad de disminuir la hiperreactividad bronquial no se observa en todos los asmáticos, estimándose que responde aproximadamente en 60 a 70% de ellos. El mayor efecto se observa después de 6 a 12 semanas de tratamiento, siendo más efectivo en los niños.

La principal ventaja de esta droga con respecto al cromoglicato, es su administración oral. La dosis recomendada de 1 mg c/12 horas tiene igual efecto que 80 mg diarios de cromoglicato por vía inhalatoria. Su principal efecto colateral es la somnolencia, que generalmente disminuye después de la primera semana de tratamiento. □

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Contreras G., Lisboa C., Vásquez E., Ferreti R., Cruz E. Efecto de la administración prolongada de ketotifeno sobre la reactividad bronquial y la medicación en asmáticos. Rev. Med. Chile 1986, 114:623.  
 *Demuestra la efectividad terapéutica del ketotifeno en asmáticos estacionales.*
2. McFadden J.E. Update on methylxantine therapy. The Am. J. Med. 1985:79, N° 6A (número especial).  
 *Excelente puesta al día de las teofilinas que incluye la farmacología, mecanismos de acción y uso clínico.*
3. McFadden J.E.  $\beta_2$  receptor agonist: metabolism and pharmacology. J. Allergy Clin. Immunol. 1981, 68:91.  
 *Buena revisión y puesta al día de la farmacología de los  $\beta_2$  agonistas.*
5. Weinberger M., Hendeles L., Ahrens R. Clinical pharmacology of drugs used for asthma. Pediatric Clinics of North America 1981, 28:47.  
 *Muy buena revisión general de todos los broncodilatadores y de los fundamentos farmacológicos de su uso clínico.*
6. Paterson J.W., Woolcock A, Shenfield GM. Bronchodilator drugs. Am. Rev. Respir. Dis. 1979:120, 1149.  
 *Buen artículo de farmacología y clínica del tratamiento broncodilatador.*