

**NOMBRE DEL ESTUDIANTE:**

**Adly Candy Vázquez Hernández**

**DOCENTE:**

**Dr. Alfredo López López**

**MATERIA:**

**Terapéutica Farmacológica**

**TEMA:**

**“Farmacología Respiratoria”**

**CARRERA:**

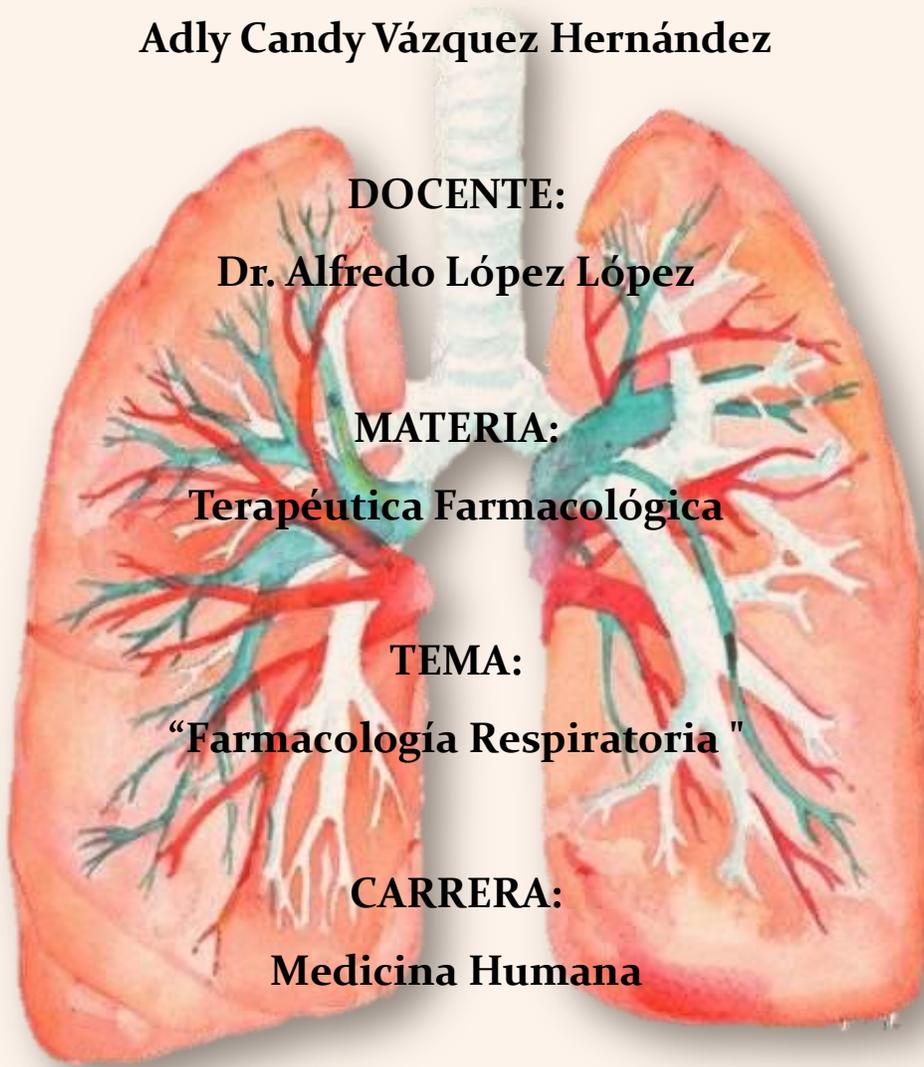
**Medicina Humana**

**SEMESTRE:**

**4º**

**Tuxtla Gutiérrez, Chiapas**

**01/07/2020**



## BRONCODILATADORES

### Agonista Adrenérgicos $\beta_2$

Son las drogas de primera elección en el broncoespasmo y muy especialmente en pacientes asmáticos. En la actualidad su utilización se realiza por vía inhalatoria, abandonándose las otras formas de administración (en el broncoespasmo) por no aportar beneficios y generar demasiados efectos adversos y colaterales. Actúan sobre los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos del árbol bronquial. Son los broncodilatores más potentes.

Corresponden a este grupo fármacos como adrenalina, isoproterenol, isoetarina, isoprenalina, orciprenalina, fenoterol, terbutalina, albuterol, salbutamol y clenbuterol entre otros. La adrenalina constituye la hormona fisiológica (antagonista de la histamina) más importante del sistema simpático, con acciones sobre el aparato respiratorio y cardiovascular.

La acción sobre éste está determinada por su efecto y 1. La acción sobre el respiratorio está determinada por su efecto beta 2. Interactúan con su receptor específico del músculo liso bronquial, a partir de lo cual se activa una enzima adenilciclase con incremento del AMP cíclico (AMPc) intracelular, produciendo miorelajación, lo que clínicamente objetivamos como broncodilatación. El fundamento de su acción en el músculo liso bronquial es la disminución del tono al aumentar el AMPc intracelular, estimulación de la bomba del  $Ca^{2+}$ , con transporte de éste desde la miofibrilla al microsoma del retículo sarcoplásmico.

También se ha descrito que inhiben la degranulación de mastocitos y liberación de leucotrienos, mecanismos que participarían en la crisis asmática. Interesan sus reacciones adversas sobre el corazón, presión arterial y circulación periférica.

Los fármacos  $\beta_2$  relajan la musculatura lisa bronquial, aumentando la secreción de moco. Según su vida media se puede clasificar en vida media corta y vida media larga.

-Vida media corta: **Salbutamol, terbutalina;** A demanda o pautados. Se utilizan como fármacos “de rescate” cuando aparecen síntomas, durante crisis asmáticas o 15 min antes del ejercicio como prevención al asma de esfuerzo.

-Vida media larga: **Salmeterol, Formoterol;** Sólo se administran de formas pautadas. Se asocian a corticoides en pacientes con asma persistente moderada-grave que no responden sólo a corticoides, y en pacientes con EPOC que no responden a BD de corta duración.

Efectos adversos: Temblor, taquiarritmias, hipotensión, hiperglucemia.

## **Corticoides**

Los corticosteroides se han convertido en el tratamiento de fondo del asma ya que es un anti-inflamatorio, aunque su mayor inconveniente son sus efectos secundarios. También se sabe que los pacientes asmáticos tratados con corticosteroides responden mejor a la terapia broncodilatadora con agonistas  $\beta_2$  y esto se debe a que tienen un efecto aditivo al producir un aumento en el número de receptores  $\beta$  del músculo liso bronquial.

### Mecanismo de acción.

El mecanismo íntimo de acción de todos los esteroides, es mediante la acción sobre los receptores nucleares que al interferir la lectura cromosómica en la formación proteica favorece la formación de determinadas proteína que interfieren el mecanismo inflamatorio, en este caso o metabólico en otros. Su acción inhibitoria sobre la fosfolipasa, que es inhibida por la proteína emcortina, bloquea ambas vías de formación de neurotransmisores de la inflamación, tanto la vía de las prostaglandinas (de la ciclooxigenasa), como la vía de los leucotrienos (de la lipooxigenasa).

### Dosis e Indicaciones.

Los corticoesteroides pueden administrarse vía oral, intravenosa e inhalatoria. Los corticoides por vía sistémica (oral o intravenosa) aceleran el control de las reagudizaciones asmáticas graves y están indicados en los pacientes que por su gravedad requieren ingreso hospitalario. Este grupo es el que no ha respondido rápidamente a dosis altas de agonistas  $\beta_2$ . La **metil-prednisolona** por vía intravenosa a dosis altas (40-60 mg de metil-prednisolona cada 6 horas) ha demostrado reducir el número de visitas al servicio de urgencias de pacientes que son dados de alta.

La dosis por vía oral de prednisona si se aplica a las dosis equivalentes, 60-80 mg cada 6 horas, es igualmente eficaz. Las dosis altas deben mantenerse, por lo menos, hasta pasadas 48-72 horas cuando se producen los signos clínicos de mejoría. Entonces la **prednisona** oral repartida en dos dosis al día y luego en una única es suficiente La dosis de mantenimiento en el ingreso es variable y no se ha estandarizado. La reducción se hará de forma gradual en 2 semanas, aunque el paciente sea dado de alta debe seguir recibiendo un corticoide por vía oral.

### *Glucocorticoides inhalados*

Los corticoides inhalados resultan seguros y eficaces en el tratamiento del asma persistente leve y moderado. Se ha demostrado que los corticoides por vía inhalatoria reducen los signos de inflamación bronquial y que contribuyen al ahorro de la dosis de corticoide oral. Entre los preparados disponibles más utilizados están: **beclometasona**, **triamcinolona**, **funisolida** y **budesonida**.

El tratamiento con un corticoide inhalado debe haberse iniciado antes de suspender el sistémico. El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en el nivel bronco-pulmonar se consigue por varios mecanismos:

- Inhiben la migración de las células inflamatorias al reducir la producción de las citoquinas y bloquear la formación de los leucotrienos y del factor de activación plaquetaria (PAF), que coordinan y hacen perdurar el mecanismo inflamatorio crónico.
- Reducen la permeabilidad vascular y la exudación hacia las vías aéreas, por disminuir la producción de la enzima SONI, prostaglandinas vasoactivas (PGE2), tromboxano, leucotrienos (LTD4) y PAF.
- Promueven la destrucción celular de eosinófilos y linfocitos inmaduros por un mecanismo de apoptosis, mediado por la producción de endonucleasas.
- Actúan sobre las células del endotelio vascular de las vías aéreas y las glándulas secretoras de moco y reducen la filtración plasmática endotelial, el volumen del esputo y su contenido en albúmina.
- Ejercen su acción sobre las células del músculo liso, modulan su contractilidad, al incrementar la densidad de  $\beta$ - adrenorreceptores e inhibir, por otra parte, sustancias con poder broncoconstrictor, como el leucotrieno D4 y el factor activador de plaquetas.

Los glucocorticoides inhalados están diseñados para conseguir los mayores efectos locales en el nivel broncopulmonar y reducir al máximo la biodisponibilidad sistémica de la sustancia, así como sus efectos secundarios en el nivel general. Se define como índice terapéutico la proporción entre la actividad tópica antiinflamatoria (efectos deseables) y las acciones adversas en el nivel sistémico. Este índice depende, fundamentalmente, de tres factores:

- Potencia antiinflamatoria del medicamento.
- Porcentaje del fármaco que alcanza las vías aéreas.
- Biodisponibilidad sistémica del preparado y actividad.
- glucocorticoidea de sus metabolitos.

***Potencia antiinflamatoria del medicamento:*** La eficacia terapéutica local está influida por la absorción en la mucosa de la vía aérea y la afinidad del esteroide por el receptor, parámetros que son variables para cada tipo de glucocorticoide inhalado. El **dipropionato de beclometasona** tiene menor hidrosolubilidad y afinidad por el receptor que la budesonida, pero se comporta como una prodroga de su primer metabolito (monopropionato de beclometasona). Éste se genera por hidrólisis en las vías aéreas y presenta una afinidad similar a la de la budesonida. La **budesonida** es uno de los glucocorticoides con gran hidrosolubilidad y alta afinidad por el receptor, supera a la hidro-

cortisona. Por su poder lipofílico presenta una lenta liberación y una prolongada estimulación de los receptores locales.

El propionato de fluticasona, el más reciente esteroide inhalado, supera en afinidad a la dexametasona, al monopro-pionato de beclometasona, al flunisolide y a la budesonida, y llega a duplicar en potencia antiinflamatoria al dipropionato de beclometasona.

Efectos adversos sistémicos.

Están muy relacionados con la dosis de fármaco administrada, la biotransformación de cada esteroide y el uso de cámaras espaciadoras o dispositivos inhalatorios de polvo seco. Se han descrito los efectos siguientes: supresión de la función suprarrenal, trastornos del metabolismo óseo, alteraciones en el crecimiento infantil, y algunas anomalías cutáneas.

La budesonida y la fluticasona tienen menor efecto supresor que la beclo-metasona y cuando se utilizan con un sistema espaciador inhalatorio pueden alcanzarse dosis de 2000 µg/día sin datos analíticos de supresión glandular.

## ANTIISTAMINICOS

Con el descubrimiento de las drogas capaces de bloquear la acción de la histamina, particularmente los receptores H, se despertó gran interés por su utilización en el asma bronquial. Desafortunadamente, la frecuencia de efectos secundarios y utilización de agentes más específicos, descartó sus posibilidades terapéuticas.

Los antihistamínicos Antagonizan o bloquean los receptores a los que se une la histamina para ejercer su acción.

- antihistamínicos H1: Tienen efectos sobre la inflamación y la alergia.
- antihistamínicos H2: Tienen efectos sobre la secreción ácido gástrica.

Los anti-H1, antagonizan la BC, VD, el aumento de permeabilidad capilar y el edema. Deprimen el SNC con efectos sedante.

Los Anti-H1, se clasifican en:

-Antihistamínicos de 1º generación: (sedantes o clásicos) **Dexclorfeniramina, Difenhidramina, Hidroxicina, prometazina**. Atraviesan BHE, somnolencia, efectos de acción más rápido, menor duración de efecto.

-Antihistamínicos de 2º generación: **Ebastina, Loratadina, cetirizina, Levocetiricina...** No atraviesan BHE casi, Menos somnolencia, no efecto anticolinérgico, inicio acción más tardío, mayor duración del efecto.

Los antihistamínicos de segunda generación tienen menos efectos anticolinérgicos y sedación. La terfenadina tiene acción broncodilatadora, sobre todo por vía parenteral, protegiendo contra antígenos o broncoconstricción provocada por el ejercicio. El astemizol inhibe la respuesta inmediata al antígeno, la cetirizina tiene un efecto mayor en la piel, la loratadina sobre la nariz. La terfenadina, astemizol, ketotifeno, loratadina y cetirizina tienen acción sobre la respuesta tardía (mal llamado efecto antialérgico). La relación entre alergenos y asma ha sido esclarecida en los últimos tiempos. Se han priorizado los estudios de los alergenos del interior de las viviendas sobre los exteriores (pólenes, hongos, etc.), pero cualquiera sea el origen está claro el accionar de ellos en la hiperreactividad alergenoinducida.

### EFFECTOS ADVERSOS:

- SNC: Somnolencia, sedación, vision doble, delirio..
- efecto anticolinérgicos: sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento..
- GI: Anorexia, vómitos, diarrea.
- CV: Taquicardias e hipotensión ( sólo terfenadina y astemizol)
- aumentan la sensibilida de la piel al sol

INTERACCIONES: alcohol, narcóticos y antidepresivos tricíclicos.

## ANTILEUCOTRIENOS

Los leucotrienos participan muy activamente en los fenómenos de broncoconstricción, hiperreactividad bronquial, infiltración inflamatoria e hipersecreción Bronquial. Antagonistas de R de leucotrienos o los antileucotrienos, **Montelukast, Zafirlukast;** Inhiben los R de leucotrienos dando lugar a BD. Los LT son potentes constrictores del músculo liso bronquial, aumentan la producción de moco y el edema en vías respiratorias y causan BC.

Estos compuestos ejercen sus acciones biológicas al activar el receptor de cisteinil leucotrienos tipo 1 (CysLT<sub>1</sub>). **Montelukast, Zafirlukast** son antagonistas específicos de los receptores CysLT<sub>1</sub>. Estos fármacos reducen la hiperreactividad bronquial y mejoran las manifestaciones clínicas del asma. El asma desencadenada por ácido acetilsalicílico parece ser particularmente sensible a este grupo de fármacos. El zafirlukast es eficaz para el tratamiento profiláctico del asma administrado por vía oral, a dosis de 20 mg dos veces al día en adultos y en niños mayores de 12 años. El montelukast se utiliza para el tratamiento profiláctico del asma administrado a dosis de 10 mg en adultos y niños mayores de 15 años, 4 mg en niños de 6 meses a 6 años, y 5 mg en niños de 6 a 15 años, una vez al día a la hora de acostarse.

En general, su toxicidad es escasa. Los principales efectos secundarios son alteraciones digestivas, cefalea, mareo, nerviosismo, insomnio, pesadillas, agresividad, alucinaciones y malestar general. Rara vez producen alteraciones de la coagulación y sangrado, reacciones de hipersensibilidad, artralgia, mialgia, hepatitis, hiperbilirrubinemia y trombocitopenia. No está indicado en ataque agudo de asma.

## ANTITUSIGENOS

Los fármacos antitusígenos, antitusivos o béquicos son aquellos capaces de reducir la frecuencia y la intensidad de la tos, un síntoma muy frecuente en las enfermedades respiratorias. Los fármacos antitusígenos ha sido objeto de revisiones exhaustivas clásicas y las aportaciones recientes son escasas. En teoría actúan sobre cada componente del arco reflejo de la tos. Se clasifican en dos tipos: de acción central (depresión del centro de la tos) y de acción periférica (fuera del SNC). Sin embargo, se les denomina antitusígenos periféricos, o al menos algunos de ellos, están dotados de actividad anestésica local y tienen también un componente central en su mecanismo de acción antitusígenica.

El mecanismo de acción de Los fármacos antitusígenos dista de ser conocido con precisión. Así, continúa ignorándose el mecanismo exacto de la acción antitusígena de la codeína, fármacos prototipo. La naloxona bloquea la actividad antitusígena de la codeína sugiere la participación de receptores opioides.

Clasificación de los antitusígenos.

El grupo terapéutico de los antitusígenos está constituido por un número elevado de medicamentos, la mayoría con una larga tradición de uso. Los antitusígenos se dividen, según su mecanismo de acción, en *centrales*, que actúan deprimiendo el centro bulbar que controla el reflejo de la tos, y *periféricos*, que ejercen una acción analgésica o anestésica sobre las terminaciones nerviosas bronquiales donde se inicia el reflejo. La clasificación en función de estos criterios no siempre resulta fácil, ya que el mecanismo de acción de muchos antitusígenos no está perfectamente definido.

-Antitusígenos Opiáceos

La **Codeína, Dihidrocodeína, Dextrometorfano** (No posee actividad opioide, usos en niños). Son derivados opiáceos.

Codeína: Antitusígeno más eficaz, actúa sobre R Opioides en el centro de la tos.

Efectos adversos: Depresión respiratoria, sedación, náuseas, vómitos, somnolencia, estreñimiento, retención urinaria.

Dextrometorfano: actúa a nivel central, deprimiendo la actividad del centro bulbar de la tos. Su eficacia es comparable a la de codeína y no produce depresión respiratoria ni del sistema nervioso central. Carece de acción analgésica y su capacidad adictiva es mínima. Es considerado por muchos autores el fármaco de elección, sobre todo en niños y cuando es preciso evitar el efecto sedante. Está indicado en el tratamiento de la tos improductiva, en todas sus posibles variantes: tos irritativa, tos nerviosa, tos consecutiva a afecciones de las vías respiratorias (bronquitis, tuberculosis, edema pulmonar, traqueobronquitis), sarampión o tos ferina. Es el antitusivo de elección en embarazo y se ignora si es excretado con la leche materna.

La dosis es VO en adultos, 15 mg cada 4 o 6h o 30mg cada 6-8 h (máximo, 120mg/día); Niños de 6 a 12 años, 5-10mg cada 4 h o 15mg cada 6-8 h (dosis máxima, 60mg/día); Niños de 2-6 años, 2,5-5mg cada 4h o 7,5,mg cada 6-8h (dosis máxima, 30mg/día). Puede administrarse en niños menores de 2 años, pero la dosis debe ser individualizada y bajo control médico.

-Otros opioides

En este segundo grupo cabe incluir: **clofedanol, cloperastina, fominobeno, levodropropizina y oxolamina.**

Clofedanol (clofedianol): La acción antitusígena la ejerce deprimiendo la actividad del centro de la tos. Posee leves efectos anticolinérgicos, reduce la secreción bronquial y ejerce una acción anestésica local. Entre sus posibles efectos secundarios se citan: trastornos gastrointestinales, anorexia, náuseas, vómitos, insomnio, irritabilidad y alucinaciones. Está contraindicado en lactancia y embarazo.

Cloperastina: Antihistamínico con modesta actividad antitusígena (acción central). Se utiliza en el tratamiento sintomático de la tos no productiva de cualquier etiología. Entre sus efectos secundarios se citan: sedación (a dosis altas) e incremento de peso. Está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria o asma severos, así como en lactancia y embarazo.

Levodropropizina: Su mecanismo de acción es a nivel periférico (traqueobronquial). Reduce la estimulación aferente vagal. Su efecto antitusivo a nivel central es 10 veces menor que el de la codeína. En estudios realizados en animales se ha observado una actividad espasmolítica, antialérgica y anestésica local. Está indicado en el alivio sintomático de la tos no productiva. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. No se recomienda en embarazo ni en lactancia, así como en niños menores de 2 años.

Oxolamina: Tiene actividad antiinflamatoria específica de las vías respiratorias, con acción broncoespasmolítica y antitusígena. Actúa sobre la flogosis disminuyendo la tos y la irritación espástica bronquial. Está indicado en el tratamiento de bronquitis, bronquitis asmática, laringotraqueítis, patologías respiratorias causadas por exposición al frío, tos del fumador, tos ferina, etc. Está contraindicado en embarazo y lactancia. Sus efectos adversos pueden ser: anorexia y sequedad bucal.

Fominobeno: Es un antitusivo y estimulante respiratorio no narcótico, indicado en el alivio sintomático de la tos de cualquier tipo, ya sea irritativa, nocturna, infantil o del fumador. También se administra en el tratamiento de las bronquitis, del cor pulmonale, en la

prevención de la tos postoperatoria y en la protección contra la depresión respiratoria postoperatoria. Está contraindicado en caso de epilepsia y no se recomienda en embarazo, lactancia y niños. En ancianos debe usarse con precaución.

## MUCOLITICOS Y EXPECTORANTES

### *Expectorantes*

Los fármacos podría incrementar la secreción por una acción directa sobre la mucosa bronquial y/o a través de un mecanismo reflejo resultante de la irritación de la mucosa gastroduodenal. Son fármacos que favorecen a la expulsión del moco. Se atribuyen actividad expectorantes, entre otros muchos compuestos, a los que son: aceites esenciales del grupos de los terpenos (eucaliptol, mentol, hidrato de terpina etc.), Citrato de Sodio o Potasio, **Guaifenesina** y yoduros (yoduros potásicos). También el Sobrerol se ha etiquetado como expetorante.

La **Guaifenesina** es el éter glicerilo del guayacol. Se elimina por secreción bronquial y disminuye la viscosidad del esputo. La dosis en adulto 200mg cada 6-8h (máximo 2,4g/día); Niños de 6 a 12 años, mitad de Dosis; Niños de 3 a 5 años, la cuarta parte de la dosis de adulto; Niños menores de 3 años, dosis individualizada y control facultativo.

### *Mucolíticos*

Los principales fármacos son **Acetilcisteína, Bromhexina, Ambroxol**. Otros muolíticos son : enzimas (tripsina, quimotripsina, estreptocinasa y estreptodornasa, tiloxapol y sobrerol.

Los fármacos mucolíticos se usan cuando se producen cambios en la secreción, composición o naturaleza del moco que altera su viscoelasticidad. El objetivo es modificar las secreciones bronquiales y facilitar su expulsión.

**Acetilcisteína:** es un producto ampliamente utilizado como mucolítico para el alivio sintomáticos de una diversidad de afecciones que cursan con hipersecreción de moco, tanto en las vías respiratorias, como en otras localizaciones, así como carácter auxiliar en exploraciones bronquiales diagnósticas y terapéuticas. Sus dosis es VO en adultos y niños mayores de 7 años en dosis de 200mg cada 8 h o 600mg cada 24h, y en la fibrosis quísticas, hasta 400mg cada 8h; en los niños de 2-7 años, la mitad de la dosis de adulto, y en los niños menores de 2 años, 200mg cada 24h o 100mg cada 12h. También se puede administrar en nebulización en solución al 10-20%.

**Bromhexina:** es un derivado de la vasicina y el **Ambroxol** es un metabolito activo de la Bromhexina. La dosis oral recomendad para dulto es de 30mg cada 8h para el ambroxol( existe un preparado de acción retardad que se administra de 75mg cada 24h) y de de 4-8mg cada 8h para la Bromhexina. También puede utilizarse por vía inhalatoria y parental.