



Universidad del Sureste

Licenciatura en medicina veterinaria y zootecnia

Cuarto cuatrimestre

Farmacología y Veterinaria II

Actividad

Mónica Nicole Renaud Ley

5 de diciembre del 2020

Fármacos del aparato respiratorio e inmunoterapia

El término enfermedad respiratoria incluye cualquier desorden del árbol pulmonar, incluyendo enfermedades infecciosas o no infecciosas de la cavidad nasal y senos, orofaringe posterior, laringe, tráquea, bronquios, parénquima pulmonar y cavidad pleural. Las enfermedades respiratorias son comunes en perros y gatos, tanto jóvenes como los de edades avanzadas. En todos ellos, los signos clínicos clásicos como tos o disnea, también pueden producirse debido a desordenes secundarios de patologías en otros sistemas, como una insuficiencia cardíaca. En los animales jóvenes, la inmadurez del sistema inmune, mientras que en animales mayores, cambios degenerativos crónicos que aumentan la viscosidad de las secreciones bronquiales, alteran el aclaramiento mucociliar y la anergia inmunológica facilitando la infección y expansión de patógenos en las vías respiratorias.

Los factores que desencadenan la enfermedad y sus manifestaciones se pueden clasificar en:

a. **Extrínsecos o atópicos (alérgica)**. Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo 1 por exposición a alérgenos. Se desencadena por antígenos ambientales como polen, polvo, etc., que estimulan la inducción de linfocitos Th2 que liberan citoquinas como la IL-4 e IL-5. Éstas facilitan la producción de inmunoglobulina E por los linfocitos B, la proliferación de mastocitos, el crecimiento y activación de eosinófilos y la proliferación de sus progenitores en la médula ósea.

b. **Intrínsecos (idiosincráticos)**. Los mecanismos que originan la enfermedad son no inmunitarios, tales como irritantes o agentes infecciosos.

La falta de selectividad tisular o receptorial de los fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades del aparato respiratorio hace que su uso por vía oral o parenteral implique el riesgo de reacciones adversas. Estas condiciones han llevado al desarrollo de medicamentos para ser administrados localmente, vía inhalatoria, lo cual, en adición a las características fisicoquímicas de cada fármaco, reduce drásticamente su absorción y sus efectos sistémicos, reduciendo también la aparición de reacciones adversas.

En términos generales, existen tres métodos principales de administración de los medicamentos inhalados: 1.- Inhaladores dispensadores de dosis fija – también llamados inhaladores dosificadores (MDI, “metered-dose inhaler”). Crean partículas por medio de un gas comprimido que propulsa una dosis fija de fármaco que sale del dispositivo al activar el dispensador. Los dispensadores suelen ser fáciles de usar, pero se necesita cierta coordinación entre la inhalación y la activación del dispensador.

2.- Inhaladores de polvo seco (DPI, dry-powder inhaler). La inspiración crea un flujo turbulento en el aparato, que produce un aerosol y esparce un polvo seco. No se utiliza en animales por su incapacidad para generar una fuerza de inspiración lo suficientemente potente como para activar el dispositivo.

3.- Nebulizadores. Deben acompañarse de ligeros golpes para movilizar las secreciones (coupage). Pasan un gas comprimido, como el oxígeno, a través de la

formulación líquida de un fármaco para convertirlo en una neblina que es inhalada. No son portátiles, pero pueden utilizarse en la clínica o en casa para tratar exacerbaciones agudas de asma y son fáciles de usar para administrar el tratamiento mediante inhalación.

✚ Fármacos anticolinérgicos

- Atropina: Es un fármaco que tiene una aplicación limitada por sus efectos secundarios, siendo además su eficacia dependiente del grado del tono colinérgico presente en el broncoespasmo. Por vía intravenosa, sus efectos se evidencian tanto en las vías superiores como inferiores, mientras que su aplicación vía nebulización restringe sus efectos a las vías superiores. En situaciones de bronquitis crónica y enfisema, que cursan con un tono vagal aumentado, la atropina se emplea con frecuencia. Así también, el tono colinérgico es mayor en EPOC que en asma. La atropina puede ser combinada con agonistas β_2 y glucocorticoides.
- Bromuro de ipratropio: Es un bloqueante no selectivo de los receptores muscarínicos, que no modifica ni el volumen ni las propiedades viscoelásticas de la secreción; además, presenta un efecto inhibitor del aclaramiento muy reducido que evita la acumulación de secreciones (como sí ocurre con la atropina). Puede ser administrado con los agonistas β_2 adrenérgicos.
- Bromuro de tiotropio: El tiotropio se posiciona en la primera línea de tratamiento sintomático de EPOC en cualquier nivel de gravedad. Su utilidad en EPOC radica en que al presentarse una lesión mayor en las vías periféricas, existe destrucción de parénquima, hay más fibrosis y secreción de moco, y en la lesión inflamatoria predominan neutrófilos y macrófagos (se liberan pocos mediadores inflamatorios). En el asma están afectadas todas las vías aéreas (sin implicar al parénquima) y las células más implicadas son eosinófilos y células cebadas; no obstante, están involucrados más de 50 mediadores inflamatorios.

✚ Metilxantinas: Las metilxantinas (teofilina, aminofilina) inducen relajación de la musculatura lisa mediante mecanismos complementarios – son inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa – a los producidos por los agonistas β_2 -adrenérgicos. Asimismo, produce un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, por lo que la teofilina puede ayudar a controlar el asma crónica de forma más efectiva de lo que se esperaría únicamente por su efecto broncodilatador. Adicionalmente, las metilxantinas son antagonistas de los receptores de adenosina que se expresan en el músculo liso de las vías respiratorias y en mastocitos. El antagonismo de estos receptores podría desempeñar un papel importante a la hora de prevenir tanto la broncoconstricción como la inflamación.

La teofilina no es soluble en agua, por lo que sólo se puede administrar por vía oral. Están disponibles sales de teofilina para administración oral y parenteral (por ejemplo, la aminofilina tiene un 80% de teofilina). Asimismo, las características farmacocinéticas – con gran variabilidad interindividual en el metabolismo (fundamentalmente hepático) – sugieren que las dosis se deben

establecer por la masa corporal magra. La teofilina tiene un amplio volumen de distribución, aunque no accede a todos los órganos.

Inmunoterapia

La inmunoterapia veterinaria consiste en el tratamiento de enfermedades mediante el uso de sustancias que estimulan la respuesta inmune del animal. Estas sustancias modulan su sistema inmune consiguiendo una respuesta inmunitaria determinada que permite mejorar o restaurar su salud.

Gases terapéuticos broncodilatadores

- ✚ Agonistas β -adrenérgicos: Las acciones farmacológicas de los agonistas β -adrenérgicos dependen de su capacidad para estimular específicamente los receptores β_1 o β_2 , siendo los agonistas β_2 los broncodilatadores más efectivos disponibles en la actualidad; sin embargo, en determinadas situaciones podría estar justificado el uso de agonistas no selectivos
 - Agonistas no selectivos β -adrenérgicos: Estimulan tanto a los receptores adrenérgicos β_1 como β_2 . Son el isoproterenol, la adrenalina (α y β) y la efedrina. Se han utilizado durante mucho tiempo en la terapia de enfermedades agudas y crónicas, pero ha sido preciso modificar la estructura de las catecolaminas para incrementar la selectividad para los β_2 -adrenérgicos y evitar los efectos cardiacos adversos derivados de la activación de los receptores β_1 -adrenérgicos. Los fármacos con acción agonista α , como efedrina o adrenalina, pueden ser útiles como descongestionantes por ser capaces de reducir el edema de las mucosas de las vías respiratorias, pero sus efectos fuera del aparato respiratorio (vasoconstricción e hipertensión sistémica) resultan contraproducentes.
 - Agonistas selectivos β -adrenérgicos: Los agonistas β_2 -adrenérgicos producen broncodilatación, independientemente del estímulo. Son los broncodilatadores más rápidos y eficaces de los que se dispone. Los agonistas β_2 son los broncodilatadores más eficaces en el asma porque actúan como antagonistas funcionales y contrarrestan el efecto broncoconstrictor de múltiples mediadores.

Tipos de agonistas selectivos β_2 :

- De corta duración de acción: Salbutamol, Terbutalina.
- De larga duración de acción: Formoterol, Salmeterol
- De duración ultralarga: indacaterol, olodaterol

Agonistas β -adrenérgicos (Adrenalina, Isoprenalina...)		
• Efecto cardíaco β_1	Rápida inactivación (MAO, COMT)	• Adrenalina: <i>Estado asmático</i>
Agonistas Selectivos β_2 adrenérgicos		
• Resistentes degradación Ez		
• \uparrow selectividad, mejor F, \uparrow duración		
• Menos taquicardizantes y arritmogénicos <ul style="list-style-type: none"> ▪ taquicardia: refleja, dosis altas, β_2-cardíacos 		
• Vía Administración: Inhalatoria, Oral y Parenteral		
• Reacciones adversas dependientes de Vía y Dosis. Riesgo: Cetoacidosis, Hipopotasemia, Arritmias cardíacas		
		
CORTA DURACIÓN	LARGA DURACIÓN	
SALBUTAMOL, TERBUTALINA	SALMETEROL, FORMOTEROL	INDACATEROL, OLODATEROL
■ METABOLISMO PRIMER PASO HEPÁTICO	■ INTERVALOS REGULARES	■ ALTA SELECTIVIDAD
■ A DEMANDA: CONTROL SÍNTOMAS	■ GRAN ESTABILIDAD METABÓLICA	

Antitusígenos

La tos es un síntoma muy frecuente en la clínica de pequeños animales, especialmente en el perro. Es frecuente que en pacientes de cierta edad, algunas patologías cardiovasculares y pulmonares o respiratorias pueden cursar con tos crónica; sin embargo, en pacientes jóvenes se suele presentar de forma aguda. Antes de instaurar un tratamiento sintomático de la tos, que puede enmascarar una patología grave, es necesario realizar una anamnesis, exploración clínica, y, en su caso, pruebas complementarias con la finalidad de establecer un buen diagnóstico. La tos se caracteriza por la contracción sinérgica y convulsiva de los músculos espiratorios torácicos y abdominales. La tos es un acto reflejo con una función protectora tendente a evitar el bloqueo mecánico de las vías respiratorias. Solo tiene sentido cuando la tos se debe a estímulos dentro de las vías respiratorias destinadas a expulsar secreciones o cuerpos extraños. Cuando los estímulos se producen fuera de las vías respiratorias es tos no productiva y, por tanto, inútil.

- ✚ Morfina: es un antitusivo efectivo a dosis inferiores a las necesarias para producir analgesia y sedación. No se utiliza habitualmente debido a sus efectos adversos y su potencial adictivo. Por vía oral tienen una pobre biodisponibilidad como consecuencia de un marcado efecto de primer paso.
- ✚ Codeína: es el producto de la metilación de la morfina. Tal modificación estructural le confiere un considerable aumento de la biodisponibilidad oral al reducir el efecto del primer paso hepático. Presenta igual potencia antitusiva que la morfina con efectos adversos significativamente inferiores; asimismo, su efecto analgésico es un 10% del de la morfina. Los efectos adversos principalmente observados en gatos son: excitación, espasmo muscular,

convulsiones, depresión respiratoria, sedación y estreñimiento. Su potencial adictivo es considerablemente inferior al de la morfina.

- ✚ Hidrocodona: su estructura química y propiedades farmacológicas son similares a codeína pero presenta una mayor potencia. Puede reducir la secreción mucosa por mecanismos desconocidos. En perros, su efecto dura generalmente entre 6 y 12 horas, por lo que se debe consultar al propietario por la duración observada para poder establecer el intervalo de dosis más apropiado. En gatos debe ser utilizada con precaución. Las reacciones adversas principales son: sedación, estreñimiento y efectos gastrointestinales, como borborismos y diarrea.
- ✚ Butorfanol: es un opioide agonista-antagonista con propiedades antitusígenas y analgésicas. En perros su potencia antitusiva es unas cuatro veces más potente que la morfina y cien veces la de la codeína, aunque a la par produce una sedación considerable. Debido a su reducida biodisponibilidad oral es administrado en una dosis diez veces superior a la subcutánea. En gatos, es más utilizado como un analgésico inyectable pudiendo presentar estos pacientes eventos adversos como dolor en la zona de la inyección, midriasis, desorientación y sedación.
- ✚ Dextrometorfano: es un fármaco que no se une a los receptores opioides, por lo que técnicamente no es un opiáceo, y por tanto, no presenta efectos analgésicos o adictivos. Como antitusivo, su utilización es cuestionable en perros, debido a unas pobres propiedades farmacocinéticas, como un aclaramiento rápido, una corta semivida de eliminación y reducida biodisponibilidad oral.

Mucolíticos y expectorantes

Expectorantes:

Los expectorantes deben estimular los mecanismos de expulsión del moco mediante:

- El incremento del movimiento ciliar que traslada la secreción hacia la laringe, donde es eliminado por la expectoración o es deglutido.
- El incremento de la secreción (sobre todo su volumen hídrico), que favorece su expulsión, ya que el contenido en agua es determinante de la viscoelasticidad del moco. Este efecto se puede conseguir por una acción directa sobre la mucosa bronquial y/o a través de un mecanismo reflejo vagal resultante de la irritación de la mucosa gastroduodenal.
- Expectorantes salinos. Estimulan la secreción bronquial vía vagal por reflejo sobre la mucosa gástrica, aunque estos mecanismos aún no están avalados por estudios bien fundamentados. En este grupo se incluyen:
 - a) Compuestos de amonio: cloruro amónico o carbonato de amonio.

b) Yoduros: aumentan la secreción acuosa de las glándulas submucosas, de las glándulas salivales y de la mucosa nasal, por acción directa o por activación del reflejo vagal gastropulmonar. Se eliminan en parte por la mucosa respiratoria. El yoduro potásico produce molestias gastrointestinales, ptialismo, rinorrea, yodismo y alteraciones tiroideas. No se deben utilizar en animales gestantes o hipertiroideos.

c) Sueros hipertónicos al $\geq 7\%$. Hidrata las secreciones y produce, en conjunto, un incremento de la depuración o aclaramiento mucociliar.

- Aceites (volátiles) esenciales de terpenos (mentol, eucaliptol). Incrementan directamente la secreción respiratoria, aunque su eficacia en animales es desconocida.
- Guaifenesina. Es un relajante muscular central que tiene efecto expectorante. Estimula la secreción bronquial vía vagal. No se modifica el volumen ni la viscosidad de la secreción, pero se acelera el aclaramiento.

Mucolíticos

Estos fármacos modifican las características fisicoquímicas de las secreciones traqueobronquiales (por ejemplo, disminuyen su viscosidad) de modo que la expectoración resulta más cómoda y eficaz. Este objetivo está justificado cuando los procesos de secreción y transporte están alterados de manera que resulta difícil arrancar el esputo (bronquitis, EPOC, asma y bronquiectasias).

✚ ACETILCISTEÍNA

✚ BROMHEXINA: La bromhexina, así como su metabolito activo – ambroxol (de mayor potencia) –, reduce la viscosidad de las secreciones al incrementar la actividad lisosomal, lo cual hace que aumente la hidrólisis de los mucopolisacáridos ácidos que tienen un papel relevante en la viscosidad del moco normal. Sus efectos son inconstantes y no afecta al contenido de ADN, por lo que su acción en estas situaciones es limitada. A dosis altas tiene cierta acción estimulante de las glándulas mucosas bronquiales. También se ha observado cierta acción regeneradora de las células epiteliales ciliadas.