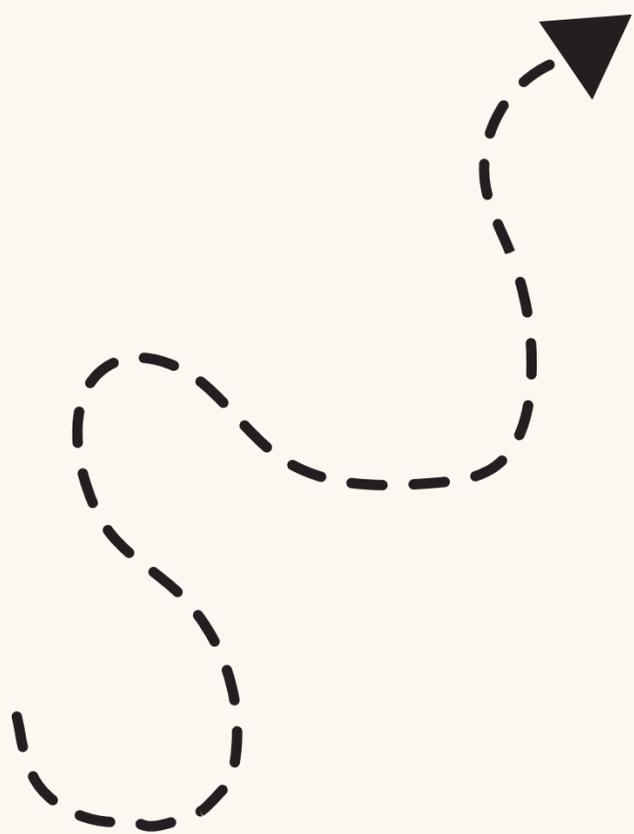


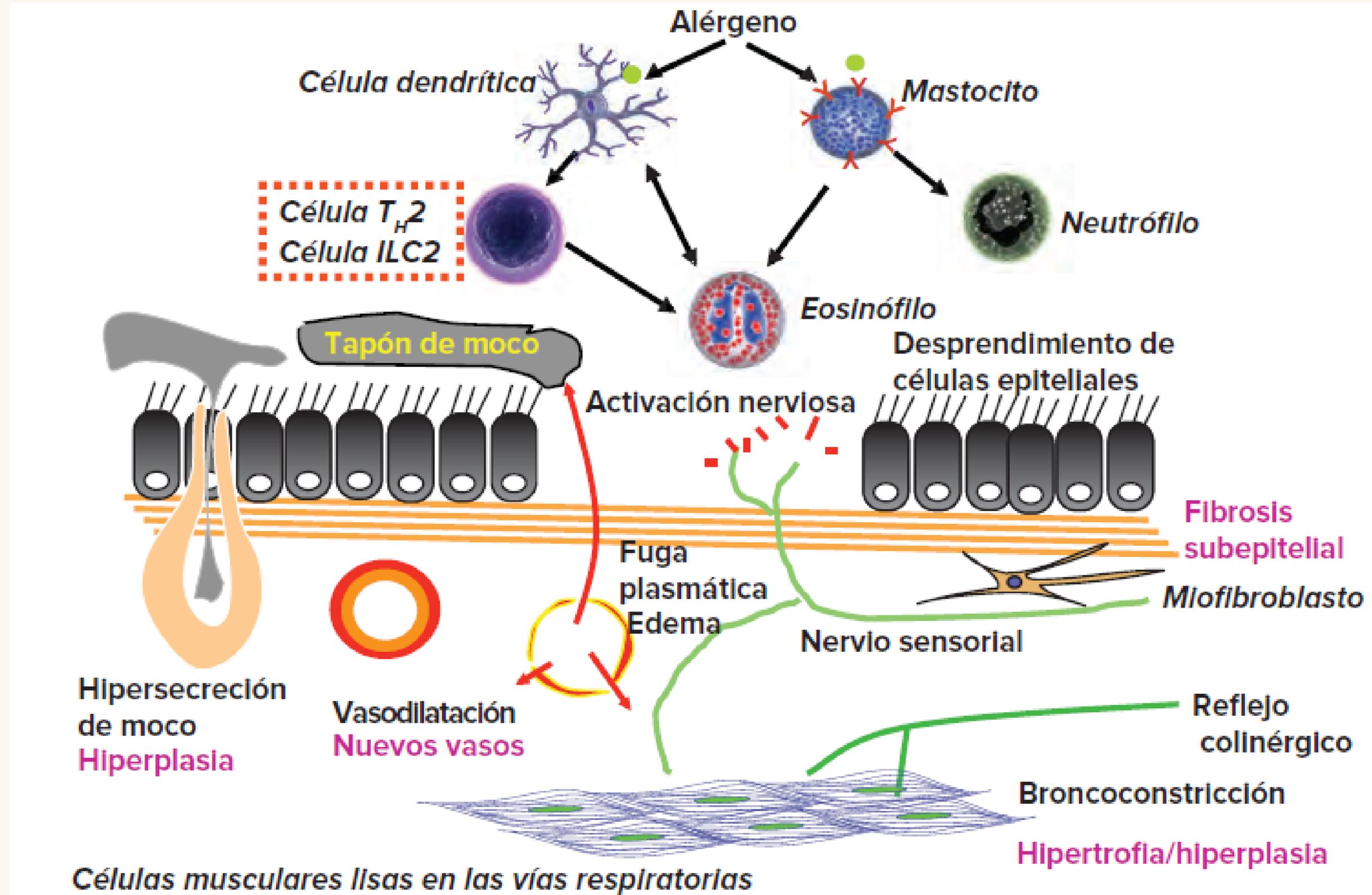
**FARMACOLOGÍA**

**PULMONAR\***



# Mecanismo del asma

- Activación de los mastocitos e infiltración de eosinófilos, linfocitos T auxiliares de tipo 2 (TH2) y linfocitos innatos de tipo 2 (ILC2)



# Mecanismo del asma

- **Sintomas del asma** → **contracción del músculo liso de las vías respiratorias**
- **Broncodilatadores**

- **mecanismo de la inflamación crónica en el asma**

células dendríticas

células TH2

inflamación eosinofílica

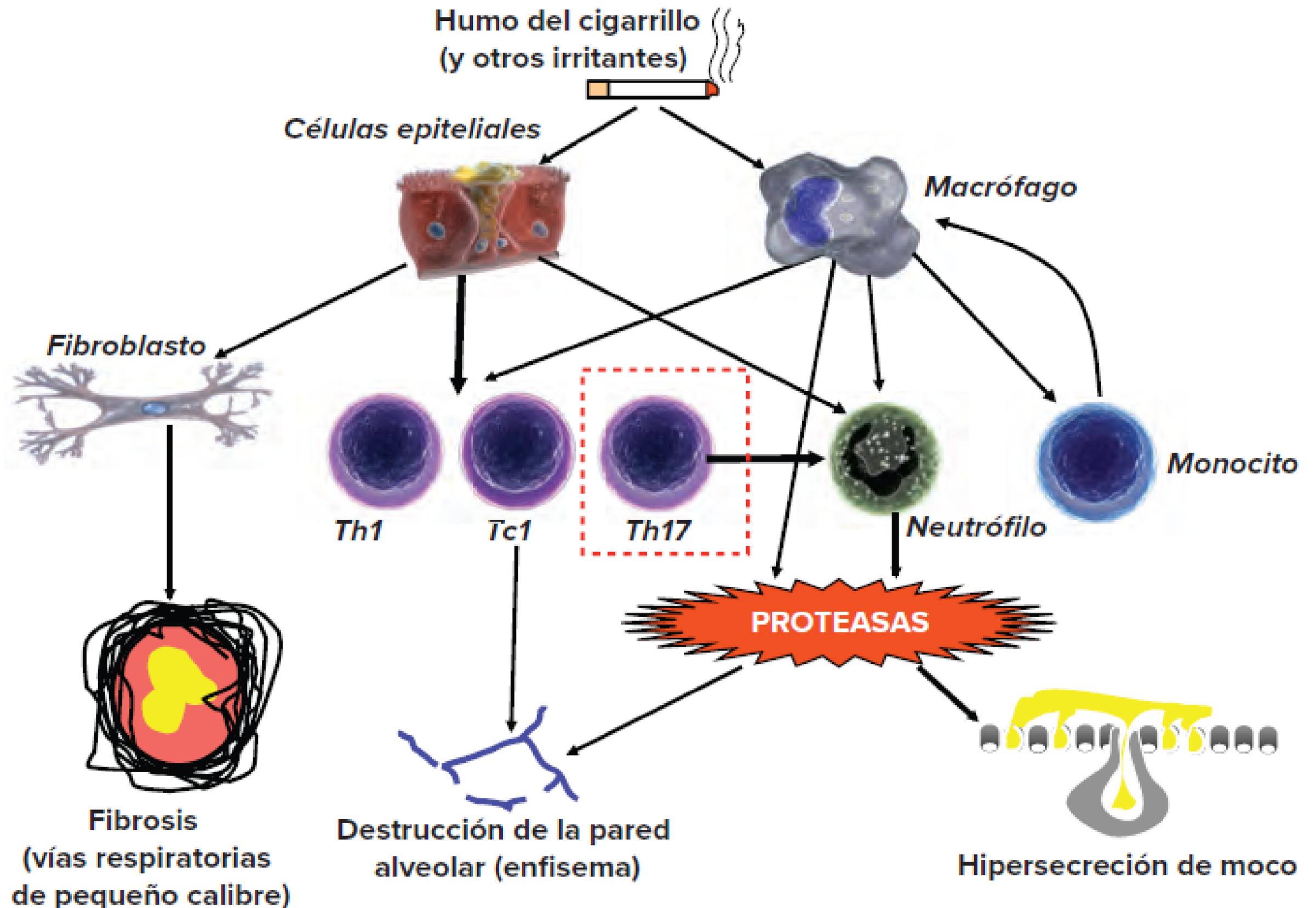
Formación de IgE por los linfocitos B.

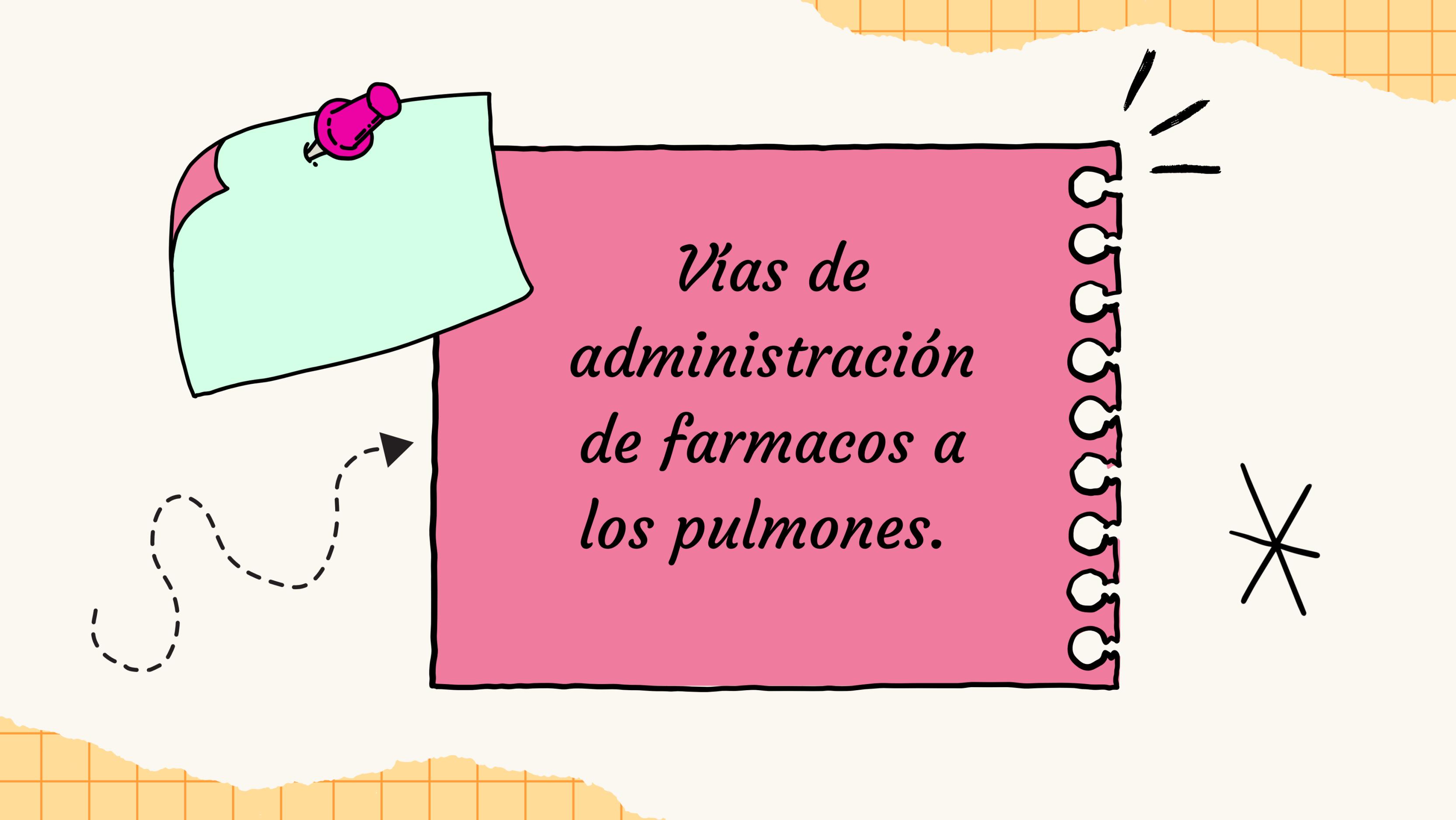
# Mecanismo del asma

- El epitelio de las vías respiratorias → ¿?
- Una red compleja de citocinas, lo que incluye quimiocinas y factores de crecimiento, desempeña funciones importantes en organizar el proceso inflamatorio
- Se caracteriza por la obstrucción variable del flujo de aire y, por lo general, muestra una buena respuesta terapéutica a bronco dilatadores.

# Mecanismos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- Los broncodilatadores reducen el atrapamiento de aire al dilatar las vías periféricas





*Vías de  
administración  
de fármacos a  
los pulmones.*

# *Vía inhalada.*

Asma.

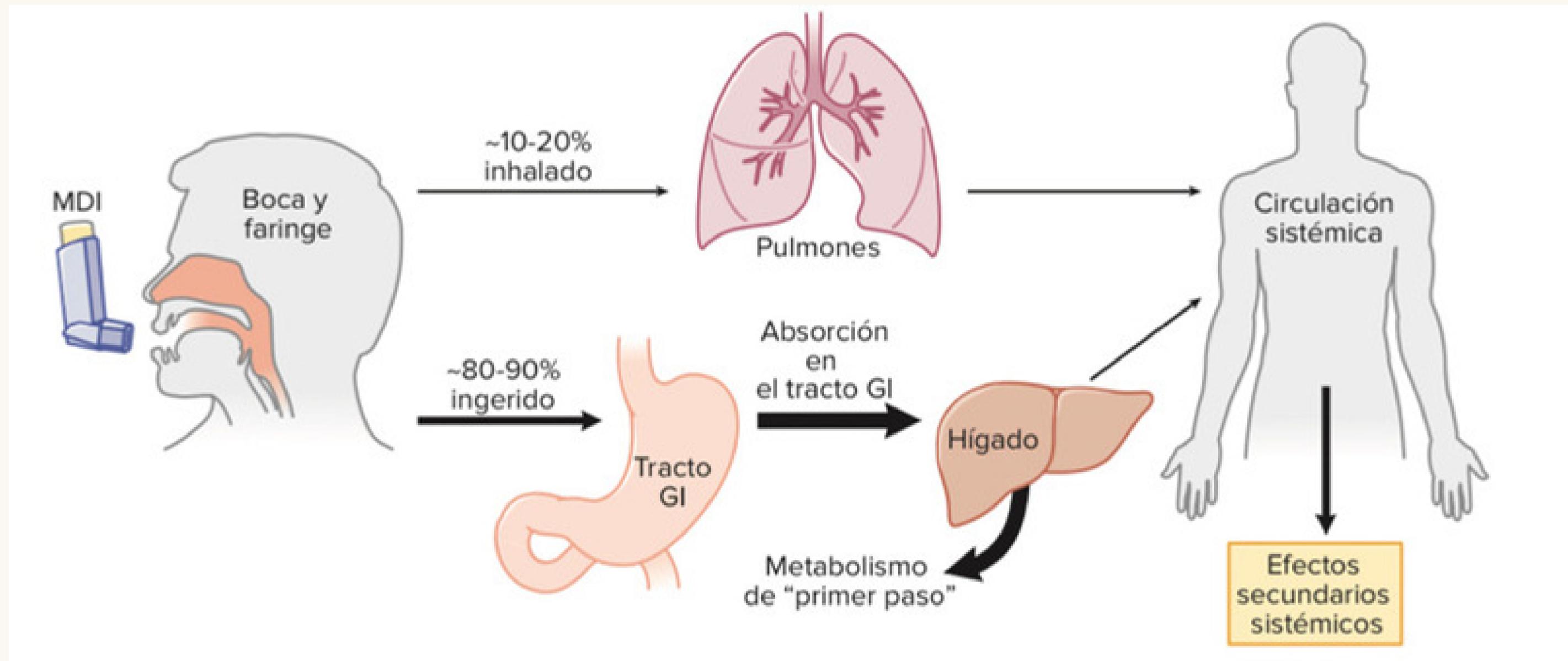
COPD.

Infección  
respiratoria  
crónica.

- Única forma de administrar algunos medicamentos, como cromoglicato sódico y fármacos anticolinérgicos.
- Vía de administración de antagonistas B<sub>2</sub> y corticosteroides.

Suministro de medicamentos a las vías respiratorias.

# Deposito de fármacos inhalados.



## *Tamaño de la partícula.*

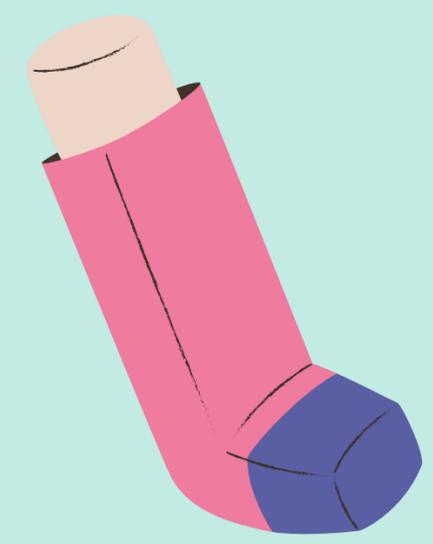
- El tamaño óptimo para que las partículas se asienten en las vías respiratorias es de 2-5µm de MMAD.

## *Farmacocinética.*

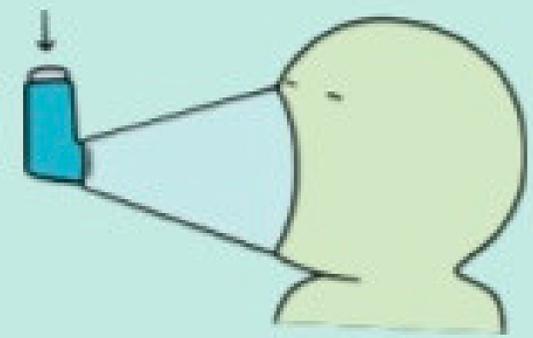
- 10-20% ingresa a las vías respiratorias inferiores con un pMDI convencional.



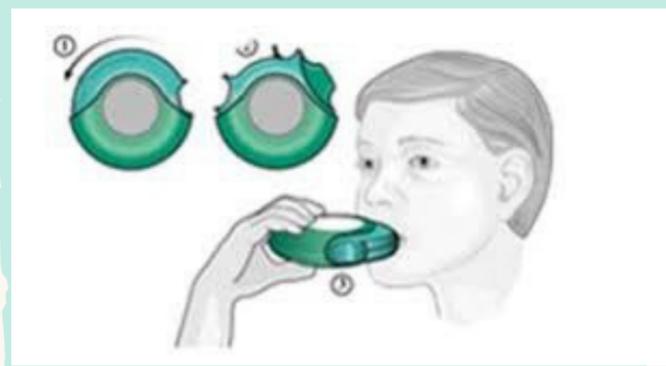
**Inhaladores presurizados de dosis medidas (pMID).**



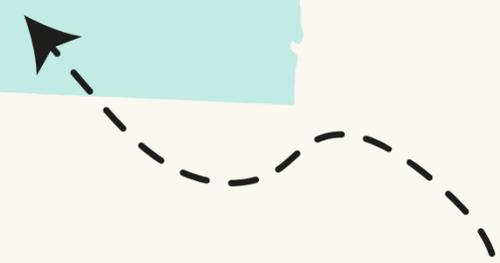
**Cámaras espaciadoras.**

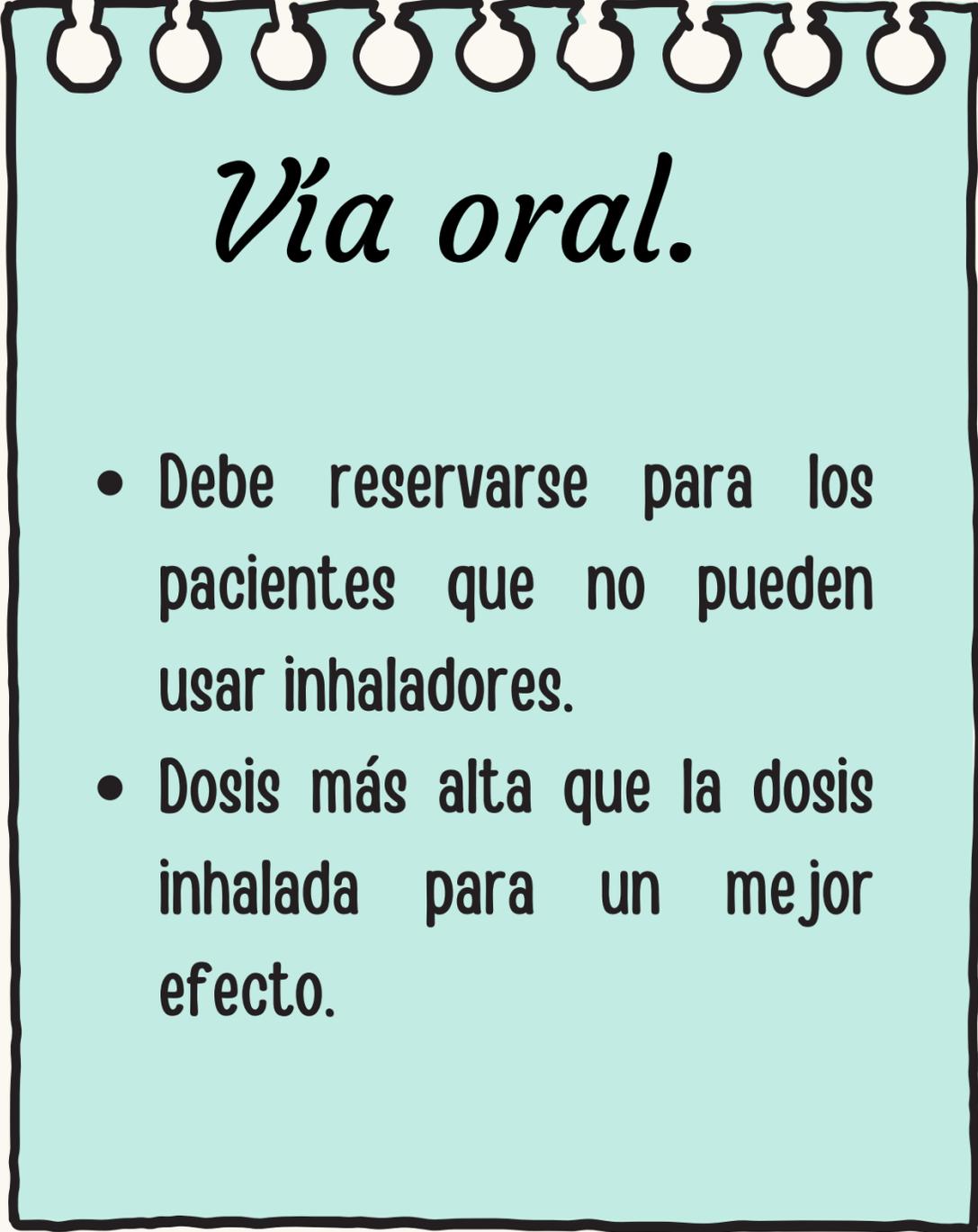


**Inhaladores de polvo seco.**



**Nebulizadores.**





## *Vía oral.*

- Debe reservarse para los pacientes que no pueden usar inhaladores.
- Dosis más alta que la dosis inhalada para un mejor efecto.



## *Vía parenteral.*

- La vía intravenosa debe reservarse para el suministro de medicamentos en el paciente gravemente enfermo, que no puede absorber los fármacos del tracto GI.

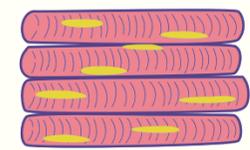


# BETAADRENERGICOS

estrechamiento de las  
vías aéreas

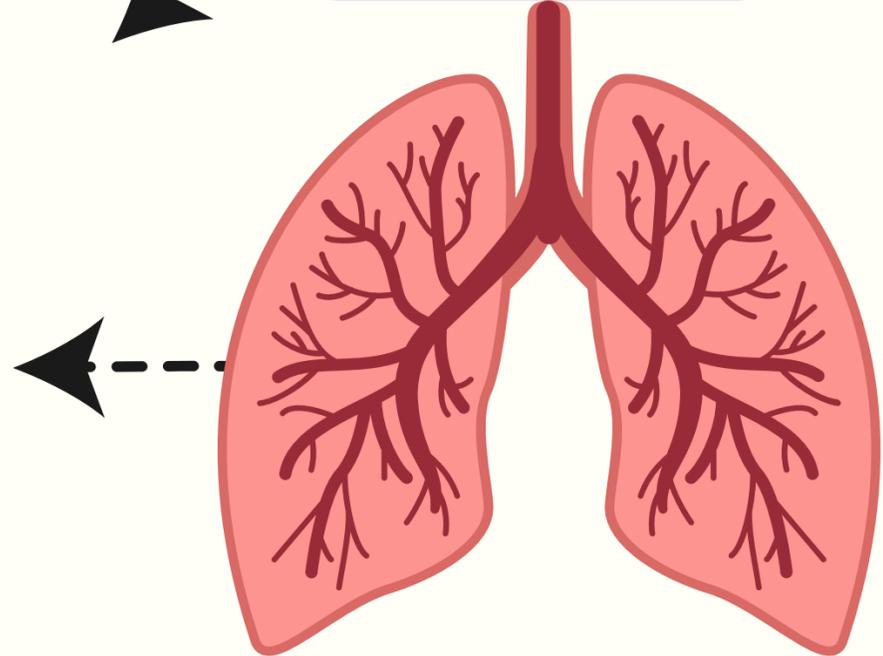
PREVIENEN LA  
BRONCOCONTRICCIÓN

RELAJAN EL  
MUSCULO LISO



REVERSION INMEDIATA DE  
LA OBSTRUCCION DE VIAS  
RESPIRATORIAS EN EL  
ASMA

3 PRINCIPALES  
CLASES



TEOFILINA  
(METILXANTINA)

AGENTES  
ANTICOLINERGICOS (ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARINICOS)

AGONISTAS  
ADRENERGICOS B2

# FARMACOS

## CROMOGLICATO SODICO

- **PREVIENE  
BRONCOCONTRICCIÓN**
- **NO  
BRONCODILATADORES  
SI HAY  
BRONCONSTRICCIÓN**

## ANTILT

- **EFFECTO  
BRONCODILATADOR EN  
PACIENTES  
ASMATICOS**
- **PREVENIR  
BRONCOCONTRICCIÓN**

## CORTICOSTEOIDES

- **MEJORAN LA  
OBSTRUCCION DE  
VIAS RESPIRATORIAS**
- **NO MUSCULO LISO**
- **NO  
BRONCODILATADOR**

# AGONISTAS ADRENÉRGICOS B2



- **TRATAMIENTO  
BRONCODILATADOR  
PARA EL ASMA**

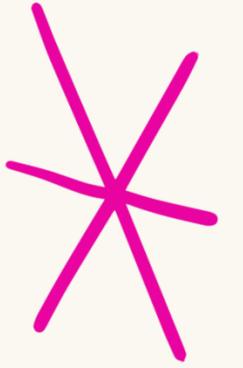
- **EFFECTOS  
SECUNDARIOS  
MINIMOS**

- **AGONISTAS B  
SISTEMICOS**
- **ACCION CORTA Y NO  
SELECTIVO**



# DESARROLLO DE AGONISTAS B2

- **SUSTITUCIONES EN LA ESTRUCTURA DE LA CATECOLAMINA DE: NOREPRINEFINA Y EPINEFRINA**
- **AGONISTAS B2 DE ADMINISTRACIÓN UNA VEZ AL DÍA, COMO EL INDACATEROL, EL VILANTEROL Y EL OLODATEROL, CON UNA DURACION DE MAS DE 24 HRS**
- **EL FORMOTEROL : MANTIENE AL FÁRMACO EN LA MEMBRANA CERCA DEL RECEPTOR**
- **LIBERACION LENTA**
- **LABA INHALADOS, EL SALMETEROL Y EL FORMOTEROL BRINDAN : BRONCODILATACIÓN Y BRONCOPROTECCIÓN POR MÁS DE 12 H**
  - **SALMETEROL**
  - **CADENA ALIFÁTICA LARGA Y SU LARGA DURACIÓN PUEDE DEBERSE A LA UNIÓN A RECEPTORES EN LA HENDIDURA SINÁPTICA DEL RECEPTOR**



# MODO DE ACCION

La ocupación de receptores  $\beta_2$  por agonistas da como resultado la activación de la vía Gs-adenililciclase-cAMP-PKA

- RELAJACION DEL MUSCULO LISO BRONQUIAL
- EFECTOS ADICIONALES : ANTAGONISTAS B2 > BRONCODILATACION
  1. Prevención de liberación de mediadores a partir de mastocito PULMUNAR
  2. Prevención de la fuga microvascular > desarrollo de edema de la mucosa bronquial después de histamina, LTD4 y prostaglandina D2

## **MODO DE ACCION**

- 3. Aumento de la secreción de moco en las glándulas submucosas**
- 4. Reducción de la neurotransmisión en los nervios colinérgicos de los receptores presinápticos  $\beta_2$  para inhibir la liberación de ACh**

# EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS

**ANTIINFLAMATORIA** :> mediadores por los mastocitos y la fuga microvascular

los agonistas  $\beta_2$  no parecen tener un efecto inhibitor significativo en la inflamación crónica de las vías respiratorias de individuos asmáticos

# USO CLINICO

Agonistas  $\beta_2$  de acción corta. (SABA)

- Los SABA inhalados son los broncodilatadores **UTILIZADOS EN ASMA AGUDA GRAVE** ( broncoconstricción)
- facil de usar
- inicio rapido
- sin efectos secundarios
- protegen contra alérgenos, aire, frio e ejercicio
- administracion > nebulizacion, intravenosa, oral
- **4 A 6 VECES AL DIA**

**ALBUTEROL POR SINTOMAS NO EN ASMA LEVE**

# USO CLINICO

## Agonistas $\beta_2$ ORALES

- BRONCODILATADORES ADICIONALES
- ASMA NOCTURNO
- + RIESGO A EFECTOS SECUNDARIOS
- VIA ORAL
- 3-4 HRS ( MENOS EN ASMA GRAVE)

ALBUTEROL, SALBUTAMOL, BAMBUTEROL, LEVALBUTEROL,  
METAPROTERENOL, TERBUTALINA, PIRUBUTEROL, FENOTEROL,  
TULOBUTEROL Y RIMETEROL

# USO CLINICO

**Agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción prolongada**

- **LABA + combinación con anticolinérgicos o ICS ( dosis fija)**
- **acción broncodilatadora de más de 12 h**
- **CONTROL DE ASMA ( 2 veces al dia)**
- **formoterol ( acción rápida y casi completo) y**
- **salmeterol( acción lenta > broncoprotector**

**EN PACIENTES CON ASMA, LOS LABA NUNCA DEBEN USARSE SOLOS, PORQUE NO TRATAN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA SUBYACENTE, Y ESTO PUEDE AUMENTAR EL RIESGO PARA LA VIDA Y DE EXACERBACIONES FATALES DEL ASMA**

**1 VEZ AL DIA > INDACATEROL, EL VILANTEROL Y EL OLODATEROL,  
CON UNA DURACIÓN DE MÁS DE 24 H > COPD**

# USO CLINICO

## inaladores ombinados

- LABA + corticosteroide
- asma y COPD
- entreguen simultánea<sup>NO GLIPH</sup>mente a las mismas células en las vías respiratorias, permitiendo que se produzcan las interacciones moleculares beneficiosas
- 

, FLUTICASONA/SALMETEROL, BUDESONIDA/FOR<sup>NO GLIPH</sup>MOTEROL

# USO CLINICO

- Agonistas  $\beta_2$  estereoselectivos
- El albuterol es una mezcla racémica de isómeros R-activos y S-inactivos
- el R-albuterol (levalbuterol) fue más potente que el R/S-albuterol racémico
- R,R-formoterol, arformotero > solución nebulizadora
- -COPD

# USO CLINICO

- Polimorfismos de los receptores  $\beta_2$  de un solo nucleótido y haplotipos de ADR $\beta_2$  humano, que afectan la estructura de los receptores  $\beta_2$ .
- Gly16Arg y Gln27Glu, que tienen efectos in vitro
- broncodilatadoras a SABA y LABA

# EFFECTOS SECUNDARIOS

- dosis
  - administracion intravenosa o oral
- 
- • Temblor muscular (efecto directo sobre los receptores  $\beta_2$  del músculo esquelético) > COPD
  - • Taquicardia (efecto directo sobre los receptores  $\beta_2$  auriculares, efecto reflejo del aumento de la vasodilatación periférica a través de los receptores  $\beta_2$ )

# EFFECTOS SECUNDARIOS

- • Hipopotasemia (efecto directo  $\beta_2$  en la captación de  $K^+$  por parte del músculo esquelético) > GRAVE EN HIPOXIA, ASMA AGUDA  
arritmias cardiacas
- Inquietud
- pérdida de la relación ventilación-perfusión V/Q es ocasionada por vasodilatación pulmonar en vasos sanguíneos previamente contraídos por la hipoxia <5mm Hg TA > COPD( OXIGENO)
- • Efectos metabólicos (  $\uparrow$  FFA, glucosa, lactato, piruvato, insulina)  
dosis muy grandes

# SEGURIDAD A LARGO PLAZO

aumento en el riesgo de muerte con altas dosis de todos los agonistas  $\beta_2$  inhalados

pueden aumentar el asma inducida por alérgenos y la eosinofilia del esputo

Los SABA sólo se deben usar bajo demanda para el control de los síntomas, y si se requieren con frecuencia (más de tres veces por semana), se necesita un ICS

salmeterol mostró un exceso de muertes por causa respiratoria

los LABA nunca se administren sin los ICS

# DESARROLLO A FUTURO

Los agonistas  $\beta$  continuarán siendo los broncodilatadores de elección para el asma, porque son efectivos en todos los pacientes y tienen pocos o ningún efecto secundario cuando se usan en dosis bajas.

LABA son una opción útil para el control a largo plazo en el asma y la COPD.

en pacientes con asma, los LABA se deben usar únicamente en una combinación fija con un ICS

# METILXANTINAS



- TEOFILINA
- PRINCIPAL EN USO CLINICO
- AMINOFILINA
  
- ASMA GRAVE
- COPD

- SE RELACIONA CON LA CAFEINA

- ASMA GRAVE
- TERAPIA COMPLEMENTARIA



# QUIMICA

La teofilina es una metilxantina de estructura similar a las xantinas dietéticas comunes: cafeína y teobromina.

ENOPROFILINA > broncodilatador mas potente < efectos toxicos

DOXOFILINA > inhibe las PDE

# MECANISMOS DE ACCIÓN

- INCIERTO                      BRONCODILADOR                      NO BRONCODILATADOR

- MECANISMOS MOLECULARES DE ACCION :
- INHIBICION DE PDE > NO selectivo, elevacion de cAMP elular y GMP= brondilatadora
- varias familias de isoenzimas de PDE, y aquellas que relajan el músculo liso incluyen PDE3, PDE4 y PDE5.
- Antagonismo de los receptores de adenosina > causa broncoconstricción en las vías respiratorias de pacientes asmáticos al liberar histamina y LT
- efectos secundarios graves, que incluyen arritmias cardiacas y convulsiones.

# MECANISMOS DE ACCIÓN

- Liberación de interleucina 10 > antiinflamatorio reduce el asma
- Efectos en la transcripción de genes.> La teofilina previene la translocación del factor de transcripción proinflamatorio NF- $\kappa$ B en el núcleo, reduciendo potencialmente la expresión de genes inflamatorios en el asma
- efectos en la apoptosis > Esto se asocia con una reducción en la proteína antiapoptósica Bcl-2 > nduce la apoptosis en los linfocitos T a través de la inhibición de PDE

# MECANISMOS DE ACCIÓN

- **Activación de la histona desacetilasa > HDAC2 desactiva los genes inflamatorios = En concentraciones terapéuticas, la teofilina activa HDAC por la tensión oxidativa, con lo que se incrementan los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides**

# **EFFECTOS NO BRONCODILATADORES**

- **BENEFICIO EN ASMA Y COPD  $<10\text{Mg/L}$  = broncodilatadora**
- **antiinflamatorios en ASMA**
- **ASMA LEVE  $>$  reduce la infiltración de eosinófilos y linfocitos CD4+ despues de una exposición alérgeno**
- **La retirada de la teofilina en pacientes con COPD provoca un empeoramiento de la enfermedad**

# FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

- EFECTOS ANTIASMATICOS < 10 Mg/L
- dosis considerable de 5-15 mg/L.
- broncoconstricción aguda pueden requerirse concentraciones más altas
- metaboliza en el hígado, principalmente por CYP1A2

su absorción disminuye por la noche, lo que parece estar relacionado con la postura supina

# FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

**TABLA 40-2** ■ Factores que afectan la eliminación de la teofilina

## **Aumento de la eliminación**

- Inducción enzimática (principalmente de CYP1A2) por la administración simultánea de fármacos (p. ej., rifampicina, barbitúricos, etanol)
- Fumar (tabaco, marihuana) a través de la inducción de CYP1A2
- Dieta rica en proteínas y baja en carbohidratos
- Carne en barbacoa
- Infancia

## **Disminución de la eliminación**

- Inhibición de CYP (cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina, alopurinol, fluvoxamina, zileutón, zafirlukast)
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hepatopatía
- Neumonía
- Infección viral y vacunación
- Dieta rica en carbohidratos
- Edad avanzada

# PREPARACIONES Y VIAS DE ADMINISTRACION

- **I/V > ASMA AGUDA GRAVE > dosis recomendada > 6 mg/kg > 20- 30 min**
- **dosis de mantenimiento de 0.5 mg/kg por hora. Si el paciente ya está tomando teofilina se reduce a la mitad**
- **Las tabletas de teofilina de liberación intermedia de administración oral o los elíxires, que se absorben rápidamente,**

# PREPARACIONES Y VIAS DE ADMINISTRACION

- la aminofilina como la teofilina de liberación lenta son igualmente efectivas (aunque el componente etilendiamina de la aminofilina ha sido implicado en reacciones alérgicas)
  - . Para el asma nocturna, una sola dosis de teofilina

# USO CLINICO

- ASMA AGUDO
  - asma leve persistente
  - Los LABA son más efectivos como terapia complementaria
  - broncodilatador en la COPD
- 
- La teofilina no se debe agregar de forma rutinaria a los agonistas  $\beta_2$  nebulizados

# EFECTO SECUNDARIO

relacionados con la concentración plasmática y tienden a ocurrir a una Cp mayor de 15 mg/L

## MAS COMUNES

- Dolor de cabeza
- nauseas
- vomitos

debido a la inhibición de PDE4

- molestia abdominal
- inquietud
- + secreción de ácido gástrico

o (debido a la inhibición de la PDE

- diuresis debida a la inhibición de los receptores de adenosina A1).

# EFECTO SECUNDARIO

relacionados con la concentración plasmática y tienden a ocurrir a una Cp mayor de 15 mg/L

- provocar trastornos del comportamiento y dificultades de aprendizaje en niños en edad escolar.

- arritias cardiacas
- inhibición de PDE3

- convulsiones debido al antagonismo de los receptores centrales A1

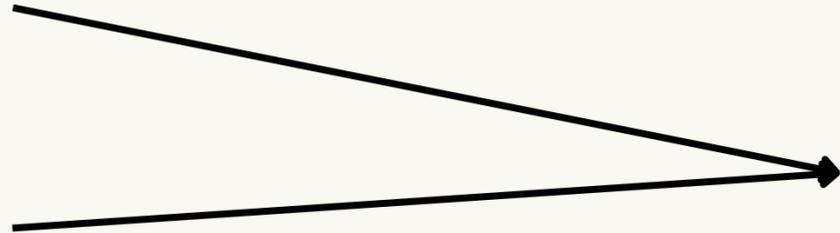
# ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

## 1. HISTORIA

ESTRAMONIO

ATROPINA

ALIVIAR EL ASMA

A diagram consisting of two black lines that originate from the right side of the words 'ESTRAMONIO' and 'ATROPINA' and converge to a single arrowhead pointing towards the text 'ALIVIAR EL ASMA'.

- METILNITRATO DE ATROPINA
- BROMURO DE IPRATROPIO

# ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

## 2. MODO DE ACCIÓN

–ANTAGONISTAS COMPETITIVOS DE ACh:

- INHIBICIÓN DIRECTA DEL CONSTRICTOR SOBRE EL MÚSCULO LISO BRONQUIAL

V	Í	A	S
• M3			• IP3
• Gq			• Ca2
• PLC			

# ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

–LA EFICACIA DEL SNP REGULA EL TONO BRONCOMOTOR.

–EFECTOS DE ACh:

- BRONCOCONSTRICCIÓN.
- SECRECIÓN DE MOCO TRAQUEOBRONQUIAL.

# ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

## 3.—USO CLÍNICO

ANTICOLIGÉRNICO → ~ efectividades

→ Broncodilatador adicional

## 4.—OPCIONES TERAPÉUTICA

- METILNITRATO DE ATROPINA
- BROMURO DE IPRATROPIO

# ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

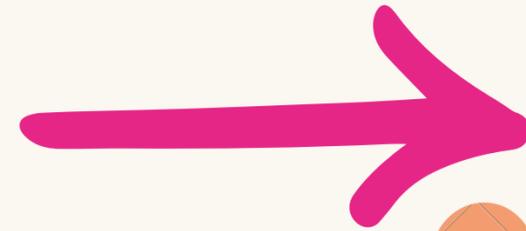
–LA EFICACIA DEL SNP REGULA EL TONO BRONCOMOTOR.

–EFECTOS DE ACh:

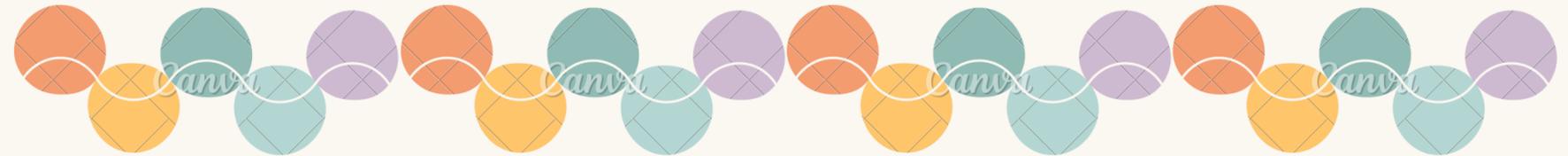
- BRONCOCONSTRICCIÓN.
- SECRECIÓN DE MOCO TRAQUEOBRONQUIAL.

# ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

—LA ACETILCOLINA



SE LIBERA DE CÉLULAS EPITELIALES

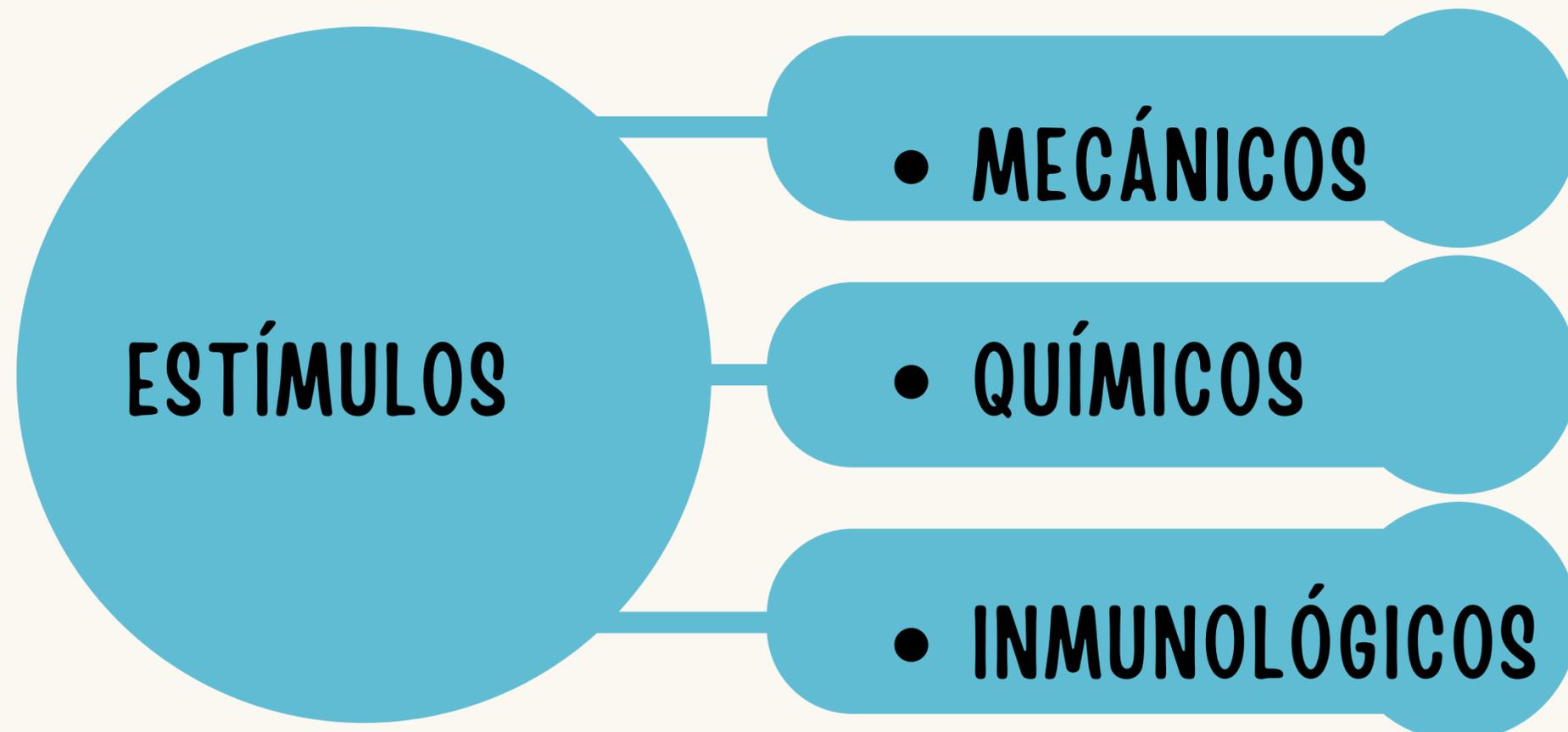


- AUMENTO DE LA EXPRESIÓN DE COLINA ACETILTRANSFERASA

# ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

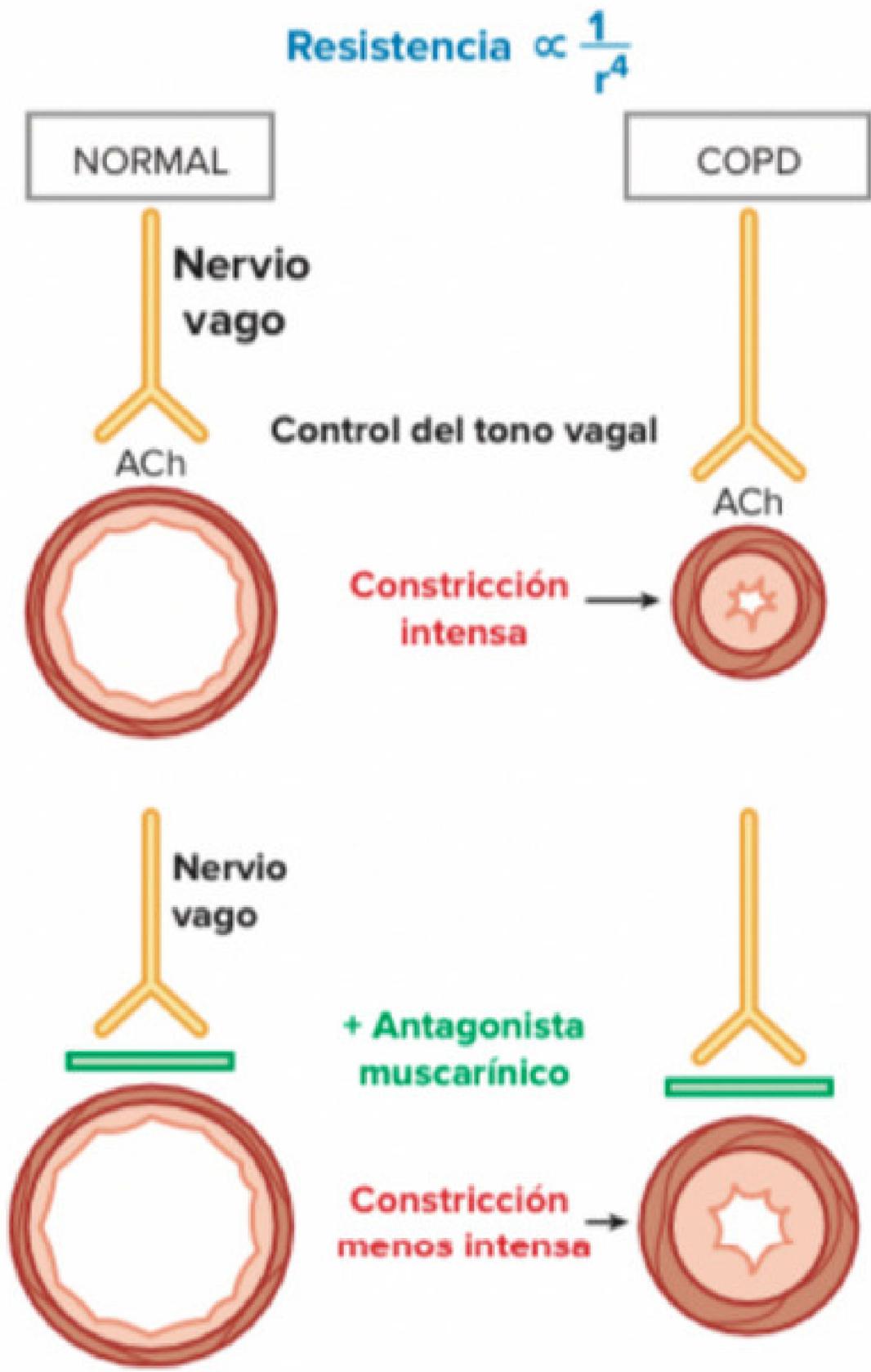
–LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS PUEDEN SER UN MECANISMO DE ESTRECHAMIENTO COLINÉRGICO EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS PERIFÉRICAS

- COPD



- BRONCOCONSTRICCIÓN EN VÍAS VAGALES

- MEDIADORES INFLAMATORIOS: HISTAMINA Y LT



**Figura 40-6** Fármacos anticolinérgicos que inhiben el tono de las vías respiratorias

# NUEVAS CLASES DE BRONCODILATADORES

**LABA**

• **ASMA**

**LAMA**

• **COPD**

• **SULFATO DE MAGNESIO**

**-BRONCODILATADOR ADICIONAL EN NIÑOS Y ADULTOS CON ASMA AGUDA GRAVE**

# NUEVAS CLASES DE BRONCODILATADORES

- **SULFATO DE MAGNESIO**

- MEJORA LA FUNCIÓN PULMONAR CUANDO SE AGREGA AL AGONISTA B2.
- TRATAMIENTO ECONÓMICO.
- EFECTOS SECUNDARIOS LEVES.

- **FARMACOS QUE ABREN LOS CANALES DE K**

- COMO EL CROMAKALIM O LEVCROMAKALIM CONDUCE A HIPERPOLARIZACIÓN DE MEMBRANA Y RELAJACIÓN DELMÚSCULO LISO.
- EFECTOS SECUNDARIOS PROBLEMÁTICOS.

# NUEVAS CLASES DE BRONCODILATADORES

- ANÁLOGOS DE POLIPÉPTIDOS INTESTINALES VASOACTIVO

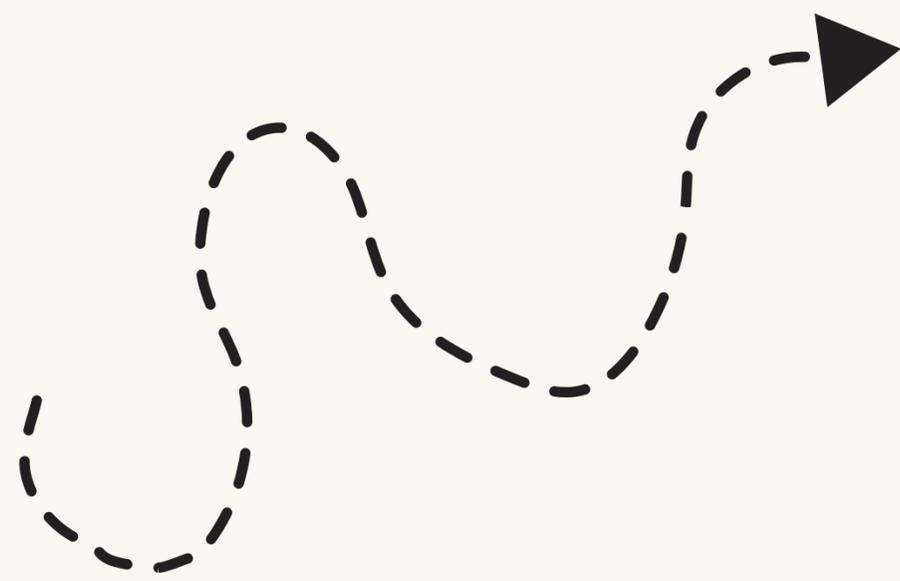
- PEPTIDO DE 28 AMINOÁCIDOS QUE SE UNE A GPCR, VPAC1, VPAC2. PARA ESTIMULAR LA VÍA ADENILCICLASA EN RELAJACIÓN DEL MÚSCULO LISO.
- POTENTE DILATADOR PERO NO EFICAZ PORQUE SE METABOLIZA RÁPIDO.
- EFECTOS SECUNDARIOS VASODILATADORES.

- AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL GUSTO AMARHO

- SON GPCR QUE MEDIAN LA BRONCODILATACIÓN EN RESPUESTA A AGONISTAS (QUININA Y CLOROQUINA).
- AGONISTAS DÉBILES.



Muchas



GRACIAS

