

Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e >

## Capítulo 36: Farmacología pulmonar

### INTRODUCCIÓN

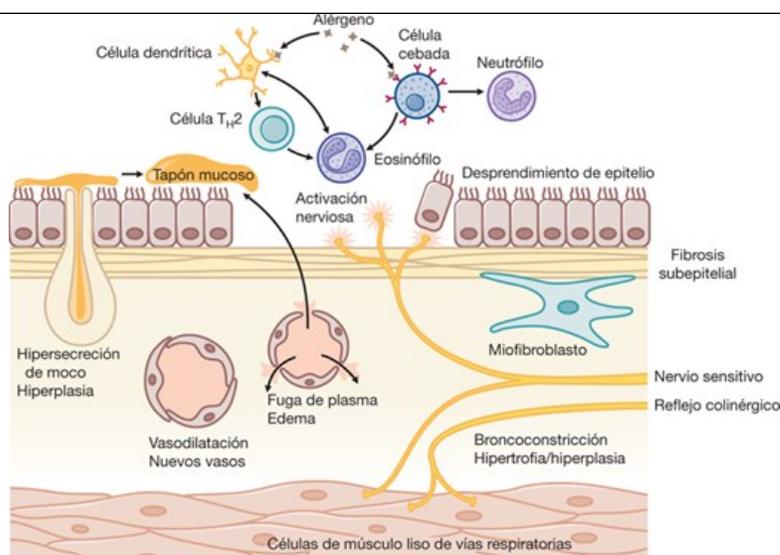
En este capítulo se presenta la farmacoterapia de la enfermedad obstructiva de vías respiratorias, en particular los broncodilatadores que actúan principalmente al revertir la contracción de los músculos lisos de las vías respiratorias, y de los antiinflamatorios que suprimen la respuesta inflamatoria en dichas vías. El capítulo presta atención especial a los aspectos farmacológicos de los agonistas  $\beta_2$  y de los corticoesteroides en las vías pulmonares; los aspectos farmacológicos básicos se presentan en otros capítulos (12 y 42). El capítulo presente también expone lo referente a otros medicamentos utilizados para tratar neumopatías obstructivas de vías respiratorias, como mucolíticos y estimulantes respiratorios y abarca también la farmacoterapia de la tos, que es la manifestación del síntoma respiratorio más común de las vías mencionadas, así como fármacos utilizados para combatir la hipertensión de la arteria pulmonar. En otros capítulos se señalan datos de fármacos usados para tratar infecciones de pulmones, incluida la tuberculosis (capítulo 56).

### MECANISMOS DEL ASMA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se caracteriza por activación de las *células cebadas* (por lo común aparecen en mayor número), infiltración por *eosinófilos* y *linfocitos T cooperadores 2* ( $T_{H2}$ ) (figura 36-1). La activación de las células cebadas por alérgenos y estímulos físicos hace que se liberen mediadores broncoconstrictores como la histamina, el leucotrieno  $D_4$  y la prostaglandina  $D_2$  ( $PGD_2$ , *prostaglandin D<sub>2</sub>*), lo que origina broncoconstricción, fuga microvascular y exudado plasmático (capítulos 32 y 33). Muchas de las manifestaciones del asma provienen de la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, y por esa razón los broncodilatadores asumen importancia para disminuirlas. No se sabe si el músculo liso de las vías mencionadas es intrínsecamente anormal en casos de asma, pero un incremento en su contractilidad puede contribuir a la hiperreactividad de las vías respiratorias, que es el signo fisiológico de la enfermedad. No se conoce en detalle el mecanismo de la inflamación crónica en el asma. En el inicio tal vez es inducido por la exposición a alérgenos, pero al parecer se torna autónomo al grado que el asma es esencialmente incurable. La inflamación puede ser “organizada” por células dendríticas que regulan a las células  $T_{H2}$ , que inducen la inflamación por eosinófilos y la formación de IgE por los linfocitos B. El epitelio de las vías respiratorias interviene importantemente, por medio de la liberación de innumerables mediadores de inflamación y por la liberación de factores de crecimiento, en un intento de reparar el daño causado por la inflamación.

Figura 36-1

*Mecanismos celulares del asma.* En las vías respiratorias innumerables células de inflamación son reclutadas y activadas y en ellas liberan múltiples mediadores inflamatorios, que también pueden provenir de células estructurales. Dichos mediadores originan broncoconstricción, exudado plasmático y edema, vasodilatación, hipersecreción de moco y activación de nervios sensitivos. La inflamación crónica ocasiona cambios estructurales que incluyen fibrosis subepitelial (engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de las vías respiratorias, angiogénesis e hiperplasia de células caliciformes secretoras de moco).



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*:  
www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

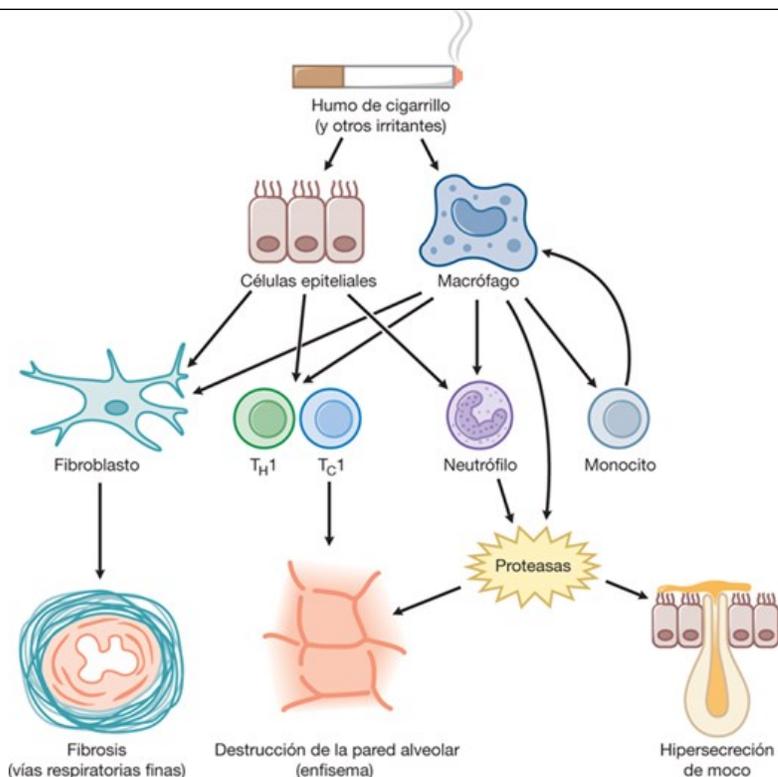
La inflamación crónica puede originar cambios estructurales en las vías respiratorias, que incluyen un incremento, en dichas vías, en el número y el tamaño de las células de músculo liso, de los vasos sanguíneos y de las células que secretan moco. Una característica histológica del asma es el depósito de colágena (fibrosis) por debajo de la membrana basal del epitelio de las vías respiratorias (figura 36-1).

## MECANISMOS DE COPD

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD; *chronic obstructive pulmonary disease*) comprende la inflamación de las vías respiratorias con características que difieren de las del asma. En la enfermedad obstructiva predominan *neutrófilos, macrófagos y linfocitos T citotóxicos* (células Tc1). La inflamación afecta predominantemente *las vías finas* y como resultado hay un angostamiento progresivo de ellas y fibrosis (bronquiolitis obstructiva crónica), con destrucción del parénquima pulmonar que al final incluye las paredes alveolares (enfisema) (figura 36-2). Los cambios patológicos mencionados originan obstrucción de las vías respiratorias en la espiración, y el aire queda atrapado, y se produce hiperinflación, particularmente durante el ejercicio. El cuadro anterior explica la falta de aire con el ejercicio y la limitación en esta actividad que constituyen manifestaciones características de la COPD.

Figura 36-2

*Mecanismos celulares en la COPD.* El humo de cigarrillo y otros irritantes activan las células epiteliales y los macrófagos en el pulmón, para liberar mediadores que atraen células de inflamación circulantes, que incluyen monocitos (que se diferencian hasta llegar a macrófagos en el interior de los pulmones), neutrófilos y linfocitos T (células T<sub>H1</sub> y T<sub>C1</sub>). Los factores fibrógenos liberados por células epiteliales y macrófagos ocasionan fibrosis de vías respiratorias finas. La liberación de proteasas termina por destruir la pared alveolar (enfisema) y ocasionar hipersecreción de moco (bronquitis crónica).



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e:* www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Los broncodilatadores reducen el atrapamiento del aire al dilatar las vías respiratorias periféricas y son el elemento básico del tratamiento de la COPD. A diferencia de lo observado en el asma, la obstrucción del flujo de aire en la COPD tiende a ser progresiva. La inflamación en las zonas periféricas del pulmón en individuos con COPD es mediada por un perfil peculiar de mediadores de inflamación y citocinas. A diferencia de lo que ocurre en el asma, la inflamación en el caso de la COPD es resistente en gran medida a los corticoesteroides y actualmente no se cuenta con tratamientos antiinflamatorios eficaces. Muchos sujetos con COPD tienen manifestaciones sistémicas (consunción de músculos estriados, adelgazamiento, depresión, osteoporosis, anemia) y cuadros coexistentes (cardiopatía isquémica, hipertensión, insuficiencia congestiva cardíaca y diabetes). No se sabe si los elementos anteriores provienen del derrame de mediadores de inflamación desde el pulmón, o se deben a mecanismos causales comunes (como el tabaquismo), pero pudiera ser importante considerar los componentes sistémicos en el tratamiento general de la COPD.

## VÍAS DE ADMINISTRACION DE FÁRMACOS A LOS PULMONES

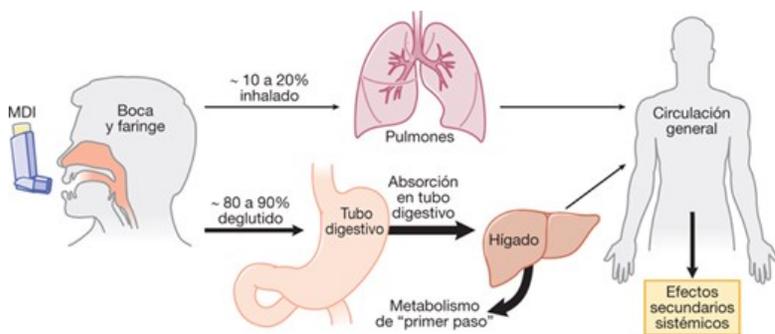
### INHALACIÓN

La inhalación (figura 36-3) es el procedimiento preferido para la administración de muchos fármacos con efecto directo en las vías respiratorias, en particular las del asma y las de la COPD. La principal ventaja de este procedimiento es la llegada del fármaco en las vías mencionadas en dosis que son eficaces, con un riesgo mucho menor de efectos secundarios a nivel sistémico. Todo lo anterior asume importancia particular con el uso de los corticoesteroides inhalados (ICS; *inhaled corticosteroids*) lo que en gran medida evita los efectos secundarios sistémicos. Además, los broncodilatadores inhalados comienzan su acción con mayor rapidez que los ingeridos.

Figura 36-3

*Depósito de fármacos inhalados (p. ej., corticoesteroides, agonistas  $\beta_2$ ).* El tratamiento por inhalación deposita fármacos de manera directa, pero no exclusiva, a los pulmones. La distribución entre los pulmones y la orofaringe depende predominantemente del tamaño de las partículas y de la eficiencia del método de administración. Casi todo el material terminará por ser deglutido y absorbido y llegará a la circulación general después del efecto del primer paso en el hígado. Parte del medicamento terminará por ser absorbido en la circulación general desde los pulmones. El empleo de una cámara de inhalación con gran volumen reducirá la cantidad de fármaco depositado en la orofaringe y con ello disminuirá la fracción deglutida y

absorbida por el tubo digestivo, lo que limitará los efectos a nivel general. MDI, inhalador con dosificador.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica*, 2e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

## TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS.

El tamaño de las partículas para inhalar asume importancia decisiva para seleccionar el sitio en que se depositarán en las vías respiratorias. El tamaño óptimo para que las partículas se depositen en las vías mencionadas cumple con una mediana de diámetro aerodinámico de masa (MMAD; *mass median aerodynamic diameter*), de 2 a 5  $\mu\text{m}$ . Las partículas de mayor tamaño se depositan en la zona alta de las vías respiratorias, en tanto que las de menor tamaño permanecen suspendidas y se expulsan en la espiración. Hay un interés cada vez mayor porque los medicamentos lleguen hasta las vías respiratorias finas, particularmente en la COPD y el asma severo; ello entrañaría la administración de partículas medicamentosas con MMAD de 1  $\mu\text{m}$ , aproximadamente, lo cual es posible con el empleo de fármacos en cuya fórmula se incluya un propulsor hidrofluoroalcano (HFA; *hydrofluoroalkane*).

## FARMACOCINÉTICA.

Del total de fármaco administrado, solamente 10 a 20% penetra en la zona baja de las vías respiratorias con un inhalador convencional con dosificador presurizado. Los medicamentos se absorben del interior de dichas vías y ejercen efectos directos en células blanco de las vías respiratorias. Los fármacos también pueden ser absorbidos en la circulación bronquial y distribuidos en zonas periféricas de las vías mencionadas. Los productos con mayores pesos moleculares tienden a ser retenidos en grado mayor en las vías respiratorias. A pesar de ello, algunos medicamentos tienen una mayor eficacia terapéutica si se administran por inhalación. La distribución pulmonar más extensa de un fármaco, que tiene MMAD menor, incrementa el depósito en alvéolos y por ello es probable que aumente la absorción en los pulmones, y de ahí a la circulación general, y con ello aparecerán más efectos secundarios sistémicos.

## DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACIÓN

### Inhaladores con dosificador presurizado (pMDI; *pressurized Metered-Dosis Inhalers*).

Los fármacos son expulsados de un recipiente con el auxilio de un propulsor, que en épocas pasadas era un clorofluorocarbono (Freón), que ha sido reemplazado por el HFA (*hidrofluoroalcano*) "que no daña la capa de ozono". Los dispositivos son cómodos, portátiles y normalmente contienen entre 100 y 400 dosis del fármaco.

### Cámaras de inhalación.

Las cámaras de inhalación de grandes volúmenes entre el pMDI y el paciente aminoran la velocidad de las partículas que entran en la zona alta de las vías respiratorias y el tamaño de las partículas al permitir que se evapore el líquido propulsor. Ello disminuye la cantidad del fármaco que llega a la orofaringe y es deglutido, y aumenta la proporción del fármaco inhalado en la zona baja de dichas vías. El uso de las cámaras de inhalación es útil para disminuir el depósito de corticoesteroides inhalados (ICS) en la orofaringe, y como consecuencia, la disminución en el número de efectos secundarios locales y sistémicos de esos fármacos. Las cámaras de inhalación también son útiles para proporcionar fármacos inhalados en niños de corta edad que no pueden utilizar pMDI.

### Inhaladores de polvo.

Downloaded 2021-5-6 10:55 P Your IP is 132.174.250.76

Capítulo 36: Farmacología pulmonar,

©2021 McGraw Hill. All Rights Reserved. [Terms of Use](#) • [Privacy Policy](#) • [Notice](#) • [Accessibility](#)

Los fármacos también pueden ser administrados en forma de polvo por medio de dispositivos que lo dispersen como polvo fino gracias a la turbulencia de aire al ser inhalado. Para los niños < 7 años de edad es difícil utilizar un inhalador con estas funciones (DPI; *dry powder inhaler*). También se han desarrollado DPI para introducir péptidos y proteínas a nivel sistémico, como la insulina.

### Nebulizadores.

Se cuenta con dos tipos de nebulizadores. Los que actúan por *chorro* son impulsados por una corriente de gas (aire u **oxígeno**), en tanto que los impulsados por *ultrasonido* utilizan un cristal piezoeléctrico de vibraciones rápidas, y por ello no necesitan una fuente de gas comprimido como elemento propulsor. El fármaco nebulizado es inspirado durante una fase de respiración habitual y es posible administrar dosis mayores de medicamento en comparación con lo que se logra con pMDI. Los nebulizadores son útiles para tratar exacerbaciones agudas de asma y de COPD, para hacer llegar fármacos inhalados a infantes y niños de corta edad, y para administrar medicamentos como antibióticos, cuando es necesario aplicar dosis relativamente grandes.

## VÍA ORAL

Los fármacos necesarios para tratar neumopatías también se pueden administrar por vía oral. La dosis oral necesaria para tener el mismo efecto es mucho mayor que la inhalada (la proporción típica es cerca de 20:1), y por ello son más frecuentes los efectos secundarios a nivel general (sistémicos). *Cuando hay que escoger entre la vía inhalada y la oral de un fármaco (como un agonista  $\beta_2$  o un corticoesteroide), siempre es preferible la primera, y la vía oral se reservará para los casos de pacientes que no pueden utilizar inhaladores (niños de corta edad, sujetos con problemas físicos, como artritis grave de las manos). La **teofilina** es ineficaz por inhalación y habrá que administrarla por vía sistémica. En el caso de neumopatías de parénquima (como las intersticiales), los corticoesteroides se administran por vía oral.*

## VÍA PARENTERAL

La vía intravenosa debe reservarse para administrar fármacos en pacientes en muy grave estado que no puedan absorberlos del tubo digestivo. Los efectos secundarios por lo común son frecuentes porque se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas.

## BRONCODILATADORES

Los broncodilatadores relajan el músculo liso de las vías respiratorias que muestra constricción (*in vitro*), y causan reversión inmediata de la obstrucción de vías respiratorias en el asma (*in vivo*). También impiden la broncoconstricción (y así brindan broncoprotección). Actualmente se utilizan en clínica tres clases principales de broncodilatadores:

- *Agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  (simpáticomiméticos).*
- *Teofilina (una metilxantina).*
- *Fármacos anticolinérgicos (antagonistas del receptor muscarínico).*

Fármacos como el cromolín sódico, que impide la broncoconstricción, no tienen una acción broncodilatadora directa y son ineficaces una vez que se produjo la broncoconstricción. Los antileucotrienos (antagonistas del receptor del leucotrieno e inhibidores de la 5'-lipoxigenasa) poseen un pequeño efecto broncodilatador en algunos asmáticos y al parecer evitan la broncoconstricción. Los corticoesteroides, a pesar de que mejoran gradualmente la función de vías respiratorias, no ejercen efecto directo en la contracción del músculo liso en dichas vías y no se consideran broncodilatadores.

## AGONISTAS ADRENÉRGICOS $\beta_2$

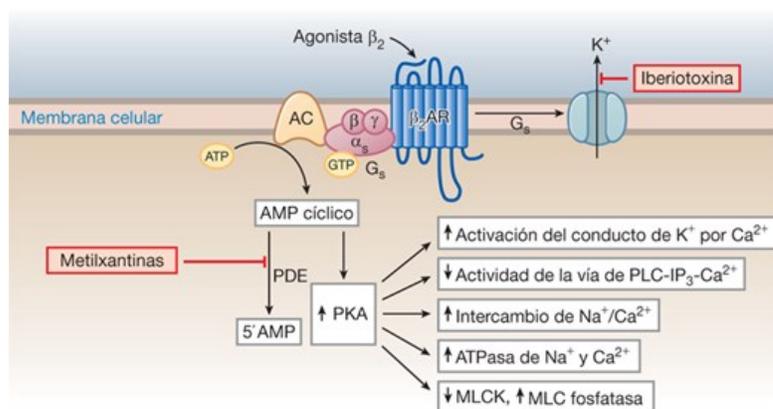
Los agonistas  $\beta_2$  inhalados constituyen los fármacos broncodilatadores más indicados en el asma, porque son los productos más eficaces con tal acción y muestran mínimos efectos secundarios si se utilizan con arreglo a las normas. La farmacología básica de estos agentes (albuterol, **terbutalina**, **salmeterol**, **formoterol**, **indacaterol** y compuestos similares) se presenta en los **capítulos 8 y 12**.

## MECANISMO DE ACCIÓN

La estimulación agonística de los receptores  $\beta_2$  en el músculo liso de vías respiratorias activa la vía de  $G_s$ -adenilato ciclasa-cAMP-PKA y los fenómenos siguientes de fosforilación que conducen a la relajación del músculo liso de los bronquios (figura 36-4), lo cual revierte de manera eficaz los fenómenos estimulados por  $Ca^{2+}$  que desencadenan la contracción.

Figura 36-4

Acciones moleculares de los agonistas  $\beta_2$  que inducen relajación de las células de músculo liso en las vías respiratorias. El incremento en  $[Ca^{2+}]_i$  desencadena la contracción al activar la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK), y con ello aumentará el nivel de fosforilación de las cadenas ligeras de miosina y se acrecentará la interacción contráctil de actina y miosina. La estimulación de los receptores  $\beta_2$  activará la vía de cAMP-PKA y revertirá el fenómeno contráctil al disminuir la concentración de  $[Ca^{2+}]_i$ , y reduciendo la activación de la MLCK, promoviendo la desfosforilación de las cadenas ligeras. La PKA fosforila diversos sustratos particulares, lo que resulta en: abertura de los conductos de  $Ca^{2+}$  activados por  $K^+$  ( $K_{Ca}$ ) [lo que facilita la hiperpolarización]; disminuye la hidrólisis del fosfoinosítido (PI); intensifica el intercambio de  $Na^+/Ca^{2+}$ ; incrementa la actividad de ATPasa de  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ; disminuye la actividad de la MLCK, y aumenta la actividad de fosfatasa de la MLC. Los receptores  $\beta_2$  también pueden acoplarse a  $K_{Ca}$  por medio de la  $G_s$ . PDE, fosfodiesterasa de nucleótido cíclico.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e: www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Los agonistas de  $\beta_2$  pueden ocasionar *in vivo* broncodilatación, no sólo por una acción directa en el músculo liso de las vías respiratorias, sino también de manera *indirecta* al inhibir la liberación de mediadores broncoconstrictores de células inflamatorias y de neurotransmisores broncoconstrictores de nervios, distribuidos en las vías mencionadas. Estos mecanismos incluyen:

- Impedir la liberación de mediadores, de células cebadas aisladas, del pulmón humano (por medio de receptores  $\beta_2$ ).
- Evitar la fuga microvascular y con ello la génesis del edema de la mucosa bronquial después de la exposición a mediadores, como la histamina y el leucotrieno  $D_4$ .
- Incrementar la *secreción de moco* de glándulas submucosas y el *transporte iónico* a través del epitelio de vías respiratorias (puede intensificar la eliminación por el mecanismo mucociliar, revirtiendo la eliminación deficiente que priva en el asma).
- Reducción en la *neurotransmisión* de los nervios colinérgicos de las vías respiratorias, por un efecto a nivel de los receptores  $\beta_2$  presinápticos, para inhibir la liberación de **acetilcolina** (ACh).

Los agonistas  $\beta_2$  al parecer no tienen un efecto inhibitor significativo en la inflamación *crónica* de las vías respiratorias de asmáticos, que es suprimida por los corticoesteroides; lo anterior pudiera vincularse con el hecho de que los efectos de los agonistas  $\beta_2$  en los macrófagos, eosinófilos y

linfocitos son rápidamente desensibilizados.

## USO CLÍNICO

### AGONISTAS $\beta_2$ DE ACCIÓN CORTA.

Los agonistas  $\beta_2$  de acción corta inhalados son los broncodilatadores más usados y eficaces para tratar el asma debido a su antagonismo funcional de la broncoconstricción. Estos fármacos también son eficaces para proteger de diversos desafíos como el ejercicio, el aire frío y los alérgenos. La inhalación es preferible a la administración oral, porque puede ser más eficaz y disminuye los efectos secundarios a nivel sistémico. *Los agonistas  $\beta_2$  inhalados y de acción corta como el albuterol, deben utilizarse “según sea necesario” con arreglo a los síntomas y no por un esquema regular en el tratamiento del asma poco intensa; un incremento en su uso denota la necesidad de más medidas antiinflamatorias.*

Los preparados de liberación lenta (como el albuterol y el bambuterol) pueden estar indicados en el asma nocturna; no obstante, con ellos aumenta el riesgo de efectos secundarios. Todos los agonistas  $\beta_2$  de acción corta disponibles se usan para inhalación o ingestión; la duración de su acción es similar (3 a 4 h; es menor en el asma intenso) y muestran efectos secundarios semejantes. Los medicamentos de uso clínico comprenden *albuterol (salbutamol), levalbuterol, metaproterenol, terbutalina* (en Estados Unidos), *fenoterol, tulobuterol, rimiterol y pirbuterol* (en otros países).

### AGONISTAS $\beta_2$ DE ACCIÓN LARGA, INHALADOS.

Los agonistas  $\beta_2$  de larga acción inhalados (LABA; *long-acting inhaled  $\beta_2$  agonists*), como son el *salmeterol*, el *formoterol* y el *arformoterol*, tienen una acción broncodilatadora > 12 h y protegen de broncoconstricción en un lapso similar. Mejoran el control del asma (si se usan dos veces al día), en comparación con el tratamiento ordinario a base de agonistas  $\beta_2$  de acción corta (cuatro a seis veces al día). El *indacaterol* es un “ultra-LABA” que se administra una vez al día, aprobado para tratar la COPD, pero no el asma; la duración de su acción rebasa las del *salmeterol* y el *formoterol*.

En la COPD, los LABA son broncodilatadores eficaces que pueden utilizarse solos o en combinación con anticolinérgicos o con ICS. Los LABA mejoran los síntomas y la tolerancia al ejercicio al reducir el atrapamiento de aire y las exacerbaciones. En asmáticos los LABA nunca se utilizarán solos, porque no tratan la inflamación crónica fundamental; más bien habrá que utilizarlos en combinación con ICS (de preferencia en un inhalador que use combinaciones de dosis fijas). Los LABA constituyen un tratamiento “complementario” eficaz con ICS y son más eficaces que incrementar las dosis de ICS cuando no se controla el asma con dosis pequeñas. Se ha demostrado la tolerancia al efecto broncodilatador y a los efectos broncoprotectores del *formoterol* y del *salmeterol*, pero tiene dudosa importancia clínica. En el tratamiento de individuos con asma grave no se han detectado diferencias clínicas significativas entre el *salmeterol* y el *formoterol*.

### INHALADORES CON COMBINACIONES.

Los inhaladores con combinaciones que contengan un LABA y un corticoesteroide (como *fluticasona/salmeterol* [ADV AIR], budesónido/*formoterol* [SYMBICORT]) actualmente se usan ampliamente para tratar el asma y la COPD. La combinación de LABA y un corticoesteroide genera acciones sinérgicas complementarias. El inhalador por combinación es más cómodo para los pacientes, simplifica el tratamiento y mejora el cumplimiento de órdenes médicas. Los inhaladores de este tipo también son más eficaces en individuos con COPD, que si se usaran LABA e ICS solos.

### EFFECTOS SECUNDARIOS.

Los efectos secundarios dependen de la dosis y provienen de la estimulación de receptores  $\beta$  extrapulmonares (*cuadro 36-1 y capítulo 12*). Los efectos de ese tipo no son frecuentes con el tratamiento por inhalación, pero son muy comunes por la administración oral e intravenosa, por lo regular sólo después del uso de grandes dosis sistémicas. Los agonistas  $\beta_2$  de acción corta inhalados deben utilizarse únicamente “según se requiera” para control sintomático y junto con ICS, si se necesitan más de tres veces a la semana. Los LABA deben utilizarse únicamente cuando también se usan ICS. Todos los productos LABA aprobados en Estados Unidos tienen indicaciones y precauciones para evitar casos de abuso. Hay menos preocupaciones en cuanto a inocuidad con LABA en casos de COPD.

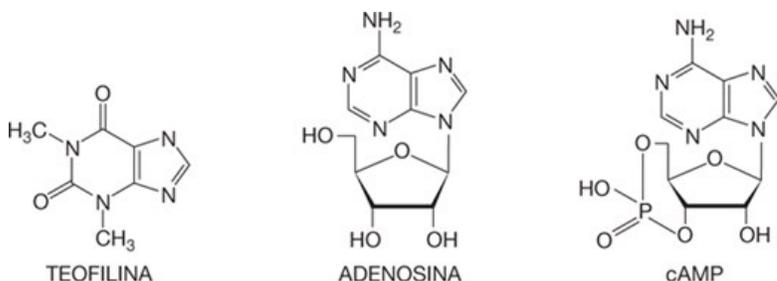
Cuadro 36-1

**Efectos secundarios de los agonistas  $\beta_2$ .**

- Temblor muscular (efecto directo en los receptores  $\beta_2$  de músculo estriado).
- Taquicardia (efecto directo en los receptores  $\beta_2$  auriculares; efecto reflejo por la vasodilatación  $\beta_2$ ).
- Hipocaliemia (efecto  $\beta_2$  directo en la captación de  $K^+$  por el músculo esquelético).
- Inquietud.
- Hipoxemia ( $\uparrow$  desigualdad entre ventilación/riego por inversión de la vasoconstricción pulmonar hipóxica).
- Efectos metabólicos ( $\uparrow$  ácidos grasos libres, glucosa, lactato, piruvato, insulina).

**METILXANTINAS**

La **teofilina**, una metilxantina, aún se utiliza ampliamente en países en desarrollo, por su bajo costo. Sin embargo, la frecuencia de efectos secundarios y la eficacia relativamente pequeña de este fármaco han hecho que se reduzca su uso, porque los agonistas  $\beta_2$  inhalados son mucho más eficaces como broncodilatadores y los ICS generan un efecto antiinflamatorio mayor. En pacientes con asma intensa y COPD, la **teofilina** sigue siendo un fármaco muy útil.

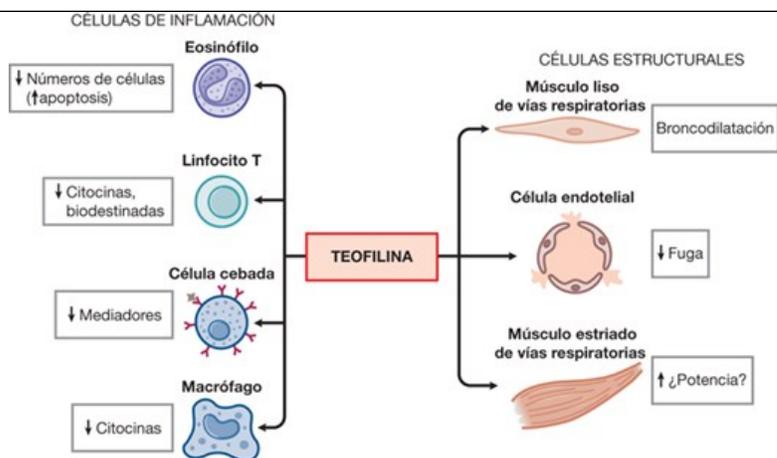


**MECANISMO DE ACCIÓN.**

No hay certeza de los mecanismos de acción de la **teofilina**. Dicho fármaco, además de su actividad broncodilatadora, tiene innumerables efectos no broncodilatadores que pudieran ser importantes en cuanto a su utilidad en el asma y en la COPD (figura 36-5). Se han propuesto varios mecanismos moleculares de su acción:

Figura 36-5

La **teofilina** afecta múltiples tipos de células en las vías respiratorias.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica*, 2e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

- **Inhibición de las fosfodiesterasas (PDE; phosphodiesterases) de nucleótido cíclico.** La **teofilina** es un inhibidor no selectivo de las PDE. Dicha inhibición y el incremento concomitante del nivel de cAMP y cGMP celulares, posiblemente produzcan la acción broncodilatadora de este fármaco (figura 36-4). Las isoenzimas de PDE identificadas en la relajación de músculos lisos comprenden a las PDE3, PDE4 y PDE5.
- **Antagonismo del receptor de adenosina.** En concentraciones terapéuticas la **teofilina** antagoniza los receptores de **adenosina**. La **adenosina** ocasiona broncoconstricción en las vías respiratorias de asmáticos al liberar histamina y leucotrienos. El antagonismo de los receptores A<sub>1</sub> pudiera originar graves efectos secundarios que incluyen arritmias cardíacas y convulsiones.
- **Liberación de interleucina-10 (IL-10).** La IL-10 posee una gran variedad de efectos antiinflamatorios y hay datos de que en el asma disminuye su secreción. La **teofilina** aumenta la liberación de IL-10, efecto que pudiera ser mediado por la inhibición de las actividades de las PDE.
- **Efectos en la transcripción de genes.** La **teofilina** impide el desplazamiento (traslocación) del factor NF-κB de transcripción proinflamatorio al interior del núcleo, y esto puede disminuir la expresión de los genes de inflamación en el asma y la COPD. Sin embargo, dichos efectos se manifiestan a concentraciones elevadas de **teofilina** y pudieran ser mediados por la inhibición de las PDE.
- **Efectos en la apoptosis.** La prolongación de la supervivencia de los granulocitos causada por la disminución de la apoptosis, puede ser un factor importante para perpetuar la inflamación crónica en el asma (eosinófilos) y en la COPD (neutrófilos). La **teofilina** induce la apoptosis en eosinófilos y en neutrófilos *in vitro*, efecto que puede ser mediado por el antagonismo de los receptores de **adenosina** A<sub>2A</sub>. La **teofilina** también induce la apoptosis en linfocitos T, por inhibición de las PDE.
- **Activación de la histona desacetilasa.** El reclutamiento de la histona desacetilasa-2 (HDAC2; *histone deacetylase-2*) por los receptores de glucocorticoides, anula la acción de genes de inflamación. Las concentraciones terapéuticas de la **teofilina** activan a la HDAC y con ello intensifica los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides. Dicho mecanismo al parecer es mediado por inhibición de la P-13-cinasa-δ activada por el estrés oxidativo.

## EFFECTOS NO BRONCODILATADORES.

Hay un cúmulo cada vez mayor de pruebas de que la **teofilina** posee efectos antiinflamatorios en el asma. Por ejemplo, la administración prolongada de dicho fármaco por vía oral inhibe la respuesta tardía a alérgenos inhalados, y disminuye la infiltración de eosinófilos y linfocitos CD4<sup>+</sup> al interior de las vías respiratorias después de un estímulo alérgico. En personas con COPD, la **teofilina** reduce el número total y la proporción de neutrófilos en el esputo inducido, la concentración de IL-8 y las respuestas quimiotácticas de neutrófilos. La interrupción del uso de **teofilina** en pacientes con COPD empeora la enfermedad. La **teofilina** *in vitro* puede intensificar la reactividad a los corticoesteroides y revertir la resistencia a ellos en células de personas con COPD.

## FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO.

La **teofilina** posee efectos antiasmáticos además de broncodilatadores, con dosis menores de 10 mg/L, de tal forma que en la actualidad se acepta que sus límites terapéuticos son de 5-15 mg/L. La dosis de dicho fármaco necesaria para alcanzar tales concentraciones terapéuticas varía de un sujeto a otro, en gran parte por diferencias en la eliminación del medicamento. Además, puede haber diferencias en la respuesta broncodilatadora al fármaco; aún más, en casos de broncoconstricción aguda pueden necesitarse concentraciones mayores para obtener la broncodilatación. La **teofilina** se absorbe de manera rápida y completa, pero en su eliminación hay grandes variaciones de una persona a otra, por diferencias en el metabolismo en el hígado. La **teofilina** es metabolizada en el hígado principalmente por la enzima CYP1A2; innumerables factores influyen en el metabolismo y la eliminación del fármaco (**cuadro 36-2**). Ante las variaciones en la eliminación, se necesita individualizar la dosis de **teofilina** para cada enfermo y hay que medir las concentraciones plasmáticas 4 h después de la última dosis en casos de usar preparados de liberación lenta, una vez que se ha alcanzado el estado de equilibrio dinámico.

Cuadro 36-2

#### Factores que afectan la eliminación de **teofilina**.

##### Aumento en la eliminación

- Inducción enzimática (principalmente de la enzima CYP1A2 por fármacos administrados simultáneamente) como **rifampicina**, barbitúricos, **etanol**).
- Tabaquismo (tabaco, marihuana) por medio de inducción de la enzima CYP1A2.
- Dieta con abundantes proteínas y pocos carbohidratos.
- Carne preparada “a la barbacoa” (asada y aderezada con un condimento dulce/picante).
- Estar en la etapa de la niñez.

##### Disminución de la eliminación

- Inhibición de los CYP (por **cimetidina**, **eritromicina**, **ciprofloxacino**, **alopurinol**, **fluvoxamina**, **zileuton**, **zafirlukast**).
- Insuficiencia congestiva cardíaca.
- Hepatopatías.
- Neumonías.
- Infección viral y vacunas de virus.
- Dieta con abundantes carbohidratos.
- Senectud.

## PREPARADOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

En el tratamiento del asma intensa y aguda se usa **aminofilina intravenosa** (la sal etilendiamínica de la **teofilina** con mayor solubilidad a pH neutro), a una dosis recomendada de 6 mg/kg en un lapso de 20 a 30 min, seguida de una dosis de sostén de 0.5 mg/kg/h. Si el paciente recibía desde antes **teofilina** o es menor su eliminación, habría que dividir las dosis por mitad y cuantificar con mayor frecuencia el nivel plasmático del fármaco. Los comprimidos **ingeribles** de **teofilina** de liberación inmediata o el elixir, que muestran absorción rápida, generan amplias fluctuaciones en los niveles plasmáticos y no son recomendables. Con los preparados de liberación sostenida se obtienen concentraciones plasmáticas en equilibrio dinámico en un lapso de 12 a 24 h. La **aminofilina** y la **teofilina** de liberación lenta tienen igual eficacia. En el caso del tratamiento continuo se necesita administrar el fármaco dos veces al día (cerca de 8 mg/kg dos veces al día).

## USO CLÍNICO.

En personas con asma aguda la **aminofilina** intravenosa ha sido menos eficaz que los agonistas de  $\beta_2$  nebulizados y por ello habrá que reservarla para pacientes que no mejoran con los agonistas  $\beta$  o que no los toleran. El mejor control de los síntomas y la mejoría de la función pulmonar se logran al añadir **teofilina** en dosis pequeñas, a dosis grandes o pequeñas de ICS en pacientes que no han logrado ser controlados adecuadamente, en vez de duplicar la dosis del corticoesteroide inhalado. Aunque la **teofilina** es menos eficaz que el agonista de  $\beta_2$  y los corticoesteroides, un corto número de asmáticos al parecer obtiene beneficio inesperado; incluso pacientes que reciben corticoesteroides ingeribles pueden mostrar deterioro de la función pulmonar cuando se interrumpe el uso de **teofilina**. Aunque los LABA son más eficaces como tratamiento “adicional”, la **teofilina** es muchísimo más

barata cuando los costos de la farmacoterapia son limitantes.

La **teofilina** aún se utiliza como broncodilatadora en la COPD, pero se ha preferido a los anticolinérgicos y agonistas de  $\beta_2$  inhalados. La **teofilina** se acostumbra agregar a dichos broncodilatadores inhalados en el caso de pacientes más graves y se ha demostrado que brinda mejoría clínica adicional cuando se agrega a un agonista de  $\beta_2$  de larga acción.

### EFFECTOS SECUNDARIOS.

Los efectos secundarios de la **teofilina** por lo común dependen de su concentración plasmática y tienden a aparecer con  $C_p > 15$  mg/L. Las reacciones más comunes son cefalea, náuseas y vómitos, molestias abdominales e inquietud (**cuadro 36-3**). También puede aumentar la secreción de ácido y la diuresis. La **teofilina** algunas veces ocasiona perturbaciones conductuales y dificultades de aprendizaje en escolares. En concentraciones elevadas pueden aparecer arritmias cardiacas y convulsiones. El uso de dosis pequeñas de **teofilina** hasta alcanzar concentraciones plasmáticas de 5 a 10 mg/L, evita en gran medida los efectos secundarios y las interacciones medicamentosas.

Cuadro 36-3

#### Efectos secundarios de la **teofilina** y mecanismos propuestos.

EFFECTO SECUNDARIO	MECANISMO PROPUESTO
Náuseas y vómito	Inhibición de la PDE4
Cefaleas	Inhibición de la PDE4
Molestias gástricas	Inhibición de la PDE4
Diuresis	Antagonismo del receptor $A_1$ de <b>adenosina</b>
Perturbaciones conductuales (?)	?
Arritmias cardiacas	Inhibición de la PDE3, antagonismo del receptor $A_1$
Crisis epiléptica	Antagonismo del receptor $A_1$ de <b>adenosina</b>

## ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

### MECANISMO DE ACCIÓN

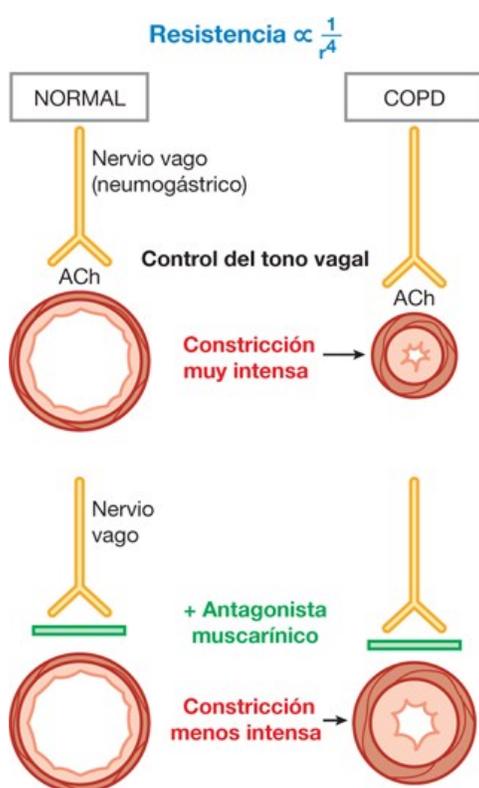
Los agentes de esta categoría, por ser antagonistas competitivos de la ACh endógena en los receptores muscarínicos, inhiben el efecto constrictor directo en el músculo liso de bronquios, mediado por la vía  $M_3$ - $G_q$ -PLC- $IP_3$ - $Ca^{2+}$  (**capítulos 3 y 9**). Su eficacia proviene del papel del sistema nervioso parasimpático en regular el tono broncomotor. Los efectos de la ACh en el aparato respiratorio incluyen no sólo broncoconstricción, sino una mayor secreción traqueobronquial y la estimulación de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico. Sin embargo, los innumerables mediadores de inflamación que participan en la patogenia del asma y de la COPD pueden inducir también la reactividad de componentes muscarínicos como  $G\alpha_q$  y  $\rho$ , y contribuir a la hiperreactividad de la vía respiratoria. Por lo expresado, los objetivos por modificar en el asma y en la COPD pudieran ser la contractilidad del músculo bronquial liso y el antagonismo de la reactividad muscarínica.

### USO CLÍNICO.

En asmáticos, los anticolinérgicos son menos eficaces como broncodilatadores que los agonistas  $\beta_2$  y brindan una protección menos eficiente contra los factores de estimulación bronquial. Los anticolinérgicos se utilizan como broncodilatadores adicionales en asmáticos cuyo cuadro no es controlado con los LABA. En el tratamiento del asma agudo y crónico los anticolinérgicos pueden tener un efecto aditivo junto con los agonistas  $\beta_2$  y hay que pensar en tal combinación cuando el control de la enfermedad no es adecuado con agonistas  $\beta_2$  nebulizados. En la COPD, los anticolinérgicos pueden tener la misma eficacia o incluso mayor que los agonistas  $\beta_2$ . Su efecto relativamente mayor en la COPD que en el asma se puede explicar por una acción inhibitoria del tono vagal (figura 36-6).

Figura 36-6

Los anticolinérgicos inhiben el tono de las vías respiratorias mediado por mecanismos vagales produciendo broncodilatación. El efecto mencionado es pequeño en vías respiratorias normales, pero es más intenso en las de pacientes de neumopatía obstructiva crónica (COPD), que muestran angostamiento estructural y una mayor resistencia al flujo de aire, porque la resistencia de las vías respiratorias guarda relación inversa con la cuarta potencia de su radio (r). Acetilcolina, ACh.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

### SELECCIÓN DE FÁRMACOS.

El bromuro de ipratropio se distribuye en la forma de pMDI de un preparado nebulizado. El comienzo de la broncodilatación es relativamente lento y por lo común alcanza su máximo 30 a 60 min después de la inhalación, pero puede persistir durante 6 a 8 h. Por lo común se administra por medio de MDI tres o cuatro veces al día sobre un programa regular y no de manera intermitente para alivio sintomático, porque su acción comienza lentamente. El bromuro de oxitropio (no se distribuye en Estados Unidos) es un broncodilatador anticolinérgico cuaternario similar al bromuro de ipratropio. Se le puede obtener en productos con dosis mayores para inhalación y en consecuencia puede tener un efecto más duradero.

Los inhaladores con combinaciones de un anticolinérgico y un agonista  $\beta_2$  como ipratropio/albuterol han tenido gran aceptación, en particular en sujetos con COPD. Los efectos aditivos de los dos fármacos pueden representar una ventaja en comparación con el incremento de la dosis del

agonista  $\beta_2$  en individuos que muestran efectos secundarios.

El *bromuro de tiotropio* es un anticolinérgico de larga acción adecuado para utilizarlo en una dosis diaria como DPI, o con un dispositivo mininebulizador suave (no disponible en Estados Unidos). El tiotropio se une a todos los subtipos de receptores muscarínicos, pero se disocia muy lentamente de los receptores  $M_3$  y  $M_1$ , y ello genera un grado de selectividad de receptor cinético para tales receptores, en comparación con lo observado con los receptores  $M_2$  en quienes la disociación es más rápida. En comparación con el ipratropio, el tiotropio muestra menor posibilidad de antagonizar la inhibición de la liberación de ACh mediada por  $M_2$ . Es un broncodilatador eficaz en personas con COPD y es más eficaz que el ipratropio cuatro veces al día, sin que pierda absolutamente su eficacia durante un año de tratamiento. En un lapso de cuatro años, el tiotropio mejora la función pulmonar y el estado general de salud y reduce las exacerbaciones y la mortalidad por todas las causas, aunque no ejerce efecto alguno en la evolución de la enfermedad. Como consecuencia, el tiotropio se ha transformado en el broncodilatador más indicado para pacientes con COPD.

El *bromuro de aclidinio* es un polvo anticolinérgico de larga acción para inhalación, aprobado en Estados Unidos para tratamiento duradero de sostén en casos de COPD.

### EFFECTOS SECUNDARIOS.

Los efectos secundarios a nivel general después del bromuro de ipratropio o de tiotropio son poco frecuentes, porque es escasa su absorción a nivel sistémico. Un efecto indeseado notable es el desagradable *sabor amargo* después de inhalar ipratropio, que puede disminuir la colaboración del enfermo. El bromuro de ipratropio nebulizado puede desencadenar *glaucoma* en ancianos y ello se debe al efecto directo del fármaco nebulizado en el ojo. Esto puede evitarse por medio de la nebulización con una “pieza bucal” (abrebocas), en lugar de una mascarilla facial. En ocasiones aparece broncoconstricción cuando se administra el bromuro de ipratropio por MDI. El tiotropio origina xerostomía en 10 a 15% de los pacientes, aunque tal manifestación suele desaparecer con la continuación del tratamiento. En ancianos a veces se observa retención de orina.

## CORTICOESTEROIDES

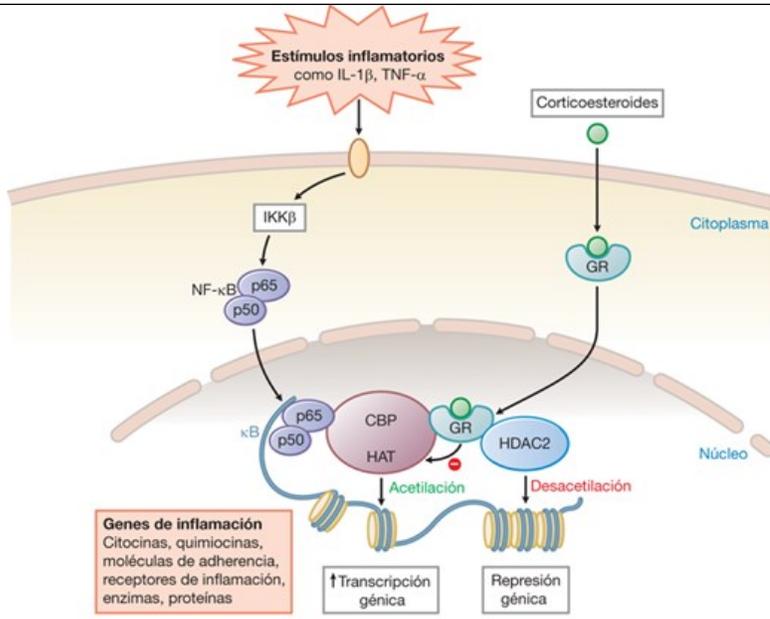
La introducción de los corticoesteroides inhalados (ICS; *inhaled corticosteroids*) ha revolucionado el tratamiento del asma crónica. El asma es una enfermedad inflamatoria crónica y por ello se considera que los ICS son fármacos de primera línea en todos los pacientes, salvo los menos graves. En contraste notable, los ICS son mucho menos eficaces en la COPD, y deben utilizarse solamente en personas con enfermedad grave que tengan exacerbaciones frecuentes. Los corticoesteroides ingeribles siguen siendo el elemento básico del tratamiento de otras neumopatías como sarcoidosis, neumopatías intersticiales y síndromes eosinofílicos pulmonares ([capítulo 42](#)).

### MECANISMO DE ACCIÓN.

Es probable que la acción más importante de los ICS para suprimir la inflamación del asma sea la inhibición de la expresión de múltiples genes de inflamación en las células epiteliales de las vías respiratorias. Los corticoesteroides revierten el efecto activador de los factores de transcripción proinflamatorios en la acetilación de histona, al reclutar HDAC2 hasta los genes de inflamación que han sido activados por acetilación de histonas acompañantes (consúltense los detalles moleculares en la [figura 36-7](#)). Los corticoesteroides tienen efectos inhibidores en muchas células de inflamación y estructurales que son activadas en el asma, e impiden el reclutamiento de células de inflamación al interior de las vías respiratorias ([figura 36-8](#)). Los compuestos de esta categoría inhiben potentemente la formación de citocinas (como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TNF $\alpha$ , y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF; *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]), que son secretados en el asma por los linfocitos T, los macrófagos y las células cebadas.

Figura 36-7

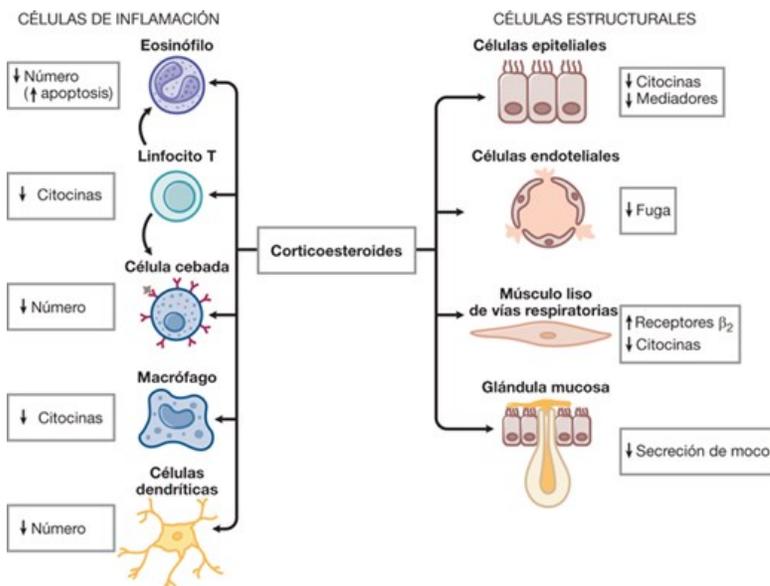
*Mecanismos de acción antiinflamatoria de corticoesteroides en el asma.* Los estímulos inflamatorios activan la vía de NF- $\kappa$ B, lo cual hace que aumente la actividad de la histona acetiltransferasa (HAT), lo que origina acetilación de las histonas centrales y una mayor expresión de los genes que codifican múltiples proteínas de inflamación. Los corticoesteroides, al actuar por medio de los receptores glucocorticoideos citosólicos (GR), antagonizan la actividad de la HAT en dos formas: directamente y, de mayor importancia, al reclutar la histona desacetilasa-2 (HDAC2), que revierte la acetilación de la histona y origina la supresión de los genes inflamatorios activados. CBP, proteína que se une a CREB.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e:*  
www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 36-8

Efecto de corticosteroides en células de inflamación y estructurales de las vías respiratorias.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e:*  
www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Los corticosteroides no tienen efecto directo en las respuestas contráctiles del músculo liso de vías respiratorias; la mejoría de la función pulmonar después de usar ICS probablemente proviene de un efecto en la inflamación crónica de las vías respiratorias y en la hiperreactividad de las mismas. Una sola dosis de ICS no ejerce efecto alguno en la respuesta temprana a alérgenos (lo cual refleja su ausencia de efecto en la liberación del mediador de células cebadas), pero inhibe la respuesta tardía (que puede depender de un efecto en los macrófagos, eosinófilos y el edema de la pared de las vías respiratorias) y también inhibe la intensificación de la hiperreactividad de esas vías. Los corticosteroides *suprimen* la inflamación de las vías respiratorias, pero no curan la enfermedad primaria; cuando se interrumpe el uso de corticosteroides surge recidiva de la hiperreactividad de las vías respiratorias en el mismo grado original, aunque en sujetos con asma poco intensa se necesita a veces el transcurso de varios meses para tal reaparición.

## EFFECTOS SINÉRGICOS RECÍPROCOS DE AGONISTAS $\beta_2$ Y CORTICOESTEROIDES.

Los corticoesteroides potencian los efectos de los agonistas  $\beta$  en músculo liso de los bronquios y evitan y revierten la desensibilización del receptor  $\beta$  en las vías respiratorias. A nivel molecular, los corticoesteroides incrementan la transcripción del gen del receptor  $\beta_2$  en el pulmón humano *in vitro* y en la mucosa respiratoria *in vivo*, e intensifican la estabilidad de su RNA mensajero. También impiden o revierten el desacoplamiento de los receptores  $\beta_2$  de  $G_s$ . En sistemas de animales los corticoesteroides evitan la disminución del número de receptores  $\beta_2$ . Los agonistas  $\beta_2$  también incrementan la unión de los glucocorticoides ligados a receptores (GR; *glucocorticoid receptors*) con el DNA, efecto demostrado en los macrófagos del esputo de asmáticos después de inhalar ICS y LABA, lo cual sugiere que los agonistas  $\beta_2$  y los corticoesteroides potencian sus efectos benéficos mutuamente en el tratamiento del asma.

## FARMACOCINÉTICA.

La farmacocinética de los corticoesteroides orales se describe en el [capítulo 42](#) y la de los ICS es importante en relación con sus efectos a nivel general. La fracción del corticoesteroide inhalado en los pulmones actúa localmente en la mucosa respiratoria, pero puede ser absorbida de la vía respiratoria y de la superficie alveolar y llegar a la circulación general. Aún más, la fracción del corticoesteroide inhalado que se deposita en la orofaringe es deglutida y se absorbe en el intestino. La fracción absorbida puede ser metabolizada en el hígado (metabolismo de primer paso) antes de llegar a la circulación general ([figura 36-3](#)). El empleo de una cámara inhalatoria reduce el depósito en orofaringe y con ello disminuye la absorción sistémica de los ICS. El dipropionato de [beclometasona](#) y el ciclesónido son profármacos que liberan el corticoesteroide activo después de que se separa el grupo éster por acción de esterasas en el pulmón. El ciclesónido se distribuye en forma de MDI contra el asma y como nebulizador nasal contra la rinitis alérgica. El budesónido y el propionato de [fluticasona](#) tienen un mayor metabolismo de primer paso que el propionato de [beclometasona](#), y en consecuencia, existe una menor posibilidad de que produzcan efectos sistémicos con grandes dosis inhaladas.

## VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA

### CORTICOESTEROIDES INHALADOS EN EL ASMA.

Se recomiendan como fármacos de primera línea en todos los pacientes de asma persistente. Es importante comenzar su uso en todo enfermo que necesita utilizar un inhalador de agonista  $\beta_2$  para control sintomático con una frecuencia mayor de dos veces por semana.

Se pueden obtener casi todos los beneficios con dosis de dipropionato de beclometasona < 400  $\mu\text{g}$  o su equivalente. Sin embargo, algunos enfermos (con resistencia relativa a los corticoesteroides) pueden beneficiarse con dosis mayores (incluso 2 000  $\mu\text{g}/\text{día}$ ). En muchos de los enfermos habrá que utilizar ICS dos veces al día, régimen que mejora el cumplimiento terapéutico, una vez que se ha logrado el control del asma (que a veces obliga a la administración cuatro veces al día en el inicio, o un ciclo de corticoesteroides ingeribles si los síntomas son severos). La administración de algunos esteroides una vez al día (como budesónido, [mometasona](#) y ciclesónido) es eficaz cuando se necesitan dosis  $\leq 400 \mu\text{g}$ . Si se utiliza una dosis > 800  $\mu\text{g}$  al día por vía pMDI, habrá que utilizar una cámara inhalatoria para reducir el riesgo de efectos secundarios en la orofaringe. Los ICS pueden utilizarse en niños en la misma forma que se hace en los adultos.

### CORTICOESTEROIDES INHALADOS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Los enfermos de COPD a veces mejoran con los corticoesteroides, y ellos posiblemente tengan asma concomitante. Al parecer, los corticoesteroides no tienen un efecto antiinflamatorio notable en el caso de la COPD y parecería que existe un mecanismo activo de resistencia, lo cual se podría explicar por la menor actividad de la HDAC2 como consecuencia de estrés oxidativo. Los sujetos con fibrosis quística, que comprende la inflamación de las vías respiratorias, también son resistentes a dosis elevadas de ICS.

### CORTICOESTEROIDES SISTÉMICOS.

Los corticoesteroides por vía intravenosa están indicados en el asma aguda si la función pulmonar es < 30% de la anticipada y en pacientes que no muestran mejoría importante con el agonista  $\beta_2$  nebulizado. La [hidrocortisona](#) es el corticoesteroide más indicado, porque su acción es la que comienza con mayor rapidez (5 a 6 h después de administrada), en comparación con 8 h, en el caso de la [prednisolona](#).

Es frecuente administrar inicialmente 4 mg de [hidrocortisona](#)/kg seguidos de una dosis de sostén de 3 mg/kg cada 6 h. La [prednisolona](#) oral (40 a 60 mg) tiene un efecto similar al de la [hidrocortisona](#) intravenosa. La [prednisolona](#) y la [prednisona](#) son los corticoesteroides ingeribles más utilizados y su dosis usual de sostén es de 10 a 15 mg/día. Los corticoesteroides por vía oral por lo común se administran en una sola dosis en la mañana, porque así coinciden con el incremento diurno normal del cortisol plasmático y originan menor supresión suprarrenal, que si se administraran en fracciones o por la noche.

#### Efectos secundarios.

Los corticoesteroides inhiben la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH; *adrenocorticotropic hormone*) y del cortisol por un efecto de retroalimentación negativa en la hipófisis ([capítulo 42](#)). La supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA; *hypothalamic-pituitary-adrenal*) depende de la dosis, y por lo regular sólo se presenta con dosis de [prednisona](#) >7.5 a 10 mg/día. La supresión notable después de ciclos breves de tratamiento con corticoesteroides usualmente no constituye un problema. *Las dosis de corticoesteroides después de administración oral por largo tiempo deben ser disminuidas poco a poco.* Los síntomas del *síndrome de abstinencia de corticoesteroides* incluyen lasitud, dolores osteomusculares y a veces fiebre. La supresión del HPA con el uso de corticoesteroides inhalados por lo regular se observa sólo cuando la dosis diaria por inhalación rebasa los 2 000 µg de dipropionato de [beclometasona](#) o su equivalente diario.

Los efectos secundarios de la administración de corticoesteroides orales por largo tiempo incluyen retención de líquidos, polifagia, incremento ponderal, osteoporosis, fragilidad capilar, hipertensión, úlcera péptica, diabetes, cataratas y psicosis. Su frecuencia tiende a aumentar con la edad. Se han descrito muy ocasionalmente reacciones adversas (como anafilaxia) a la [hidrocortisona](#) intravenosa, particularmente en asmáticos sensibles a la aspirina.

Los ICS pueden tener *efectos secundarios locales* causados por el depósito del corticoesteroide inhalado en la orofaringe. El problema más común es la ronquera y la debilidad de la voz (disfonía) por atrofia de las cuerdas vocales después de que se depositó en la laringe el corticoesteroide; puede presentarse hasta en 40% de los pacientes y lo notan especialmente los pacientes sujetos al tratamiento que necesitan utilizar su voz durante sus tareas (conferenciantes, maestros y cantantes). Con MDI son frecuentes la irritación faríngea y la tos después de la inhalación, y al parecer provienen de los aditivos y preparados porque tales problemas no se identifican usualmente en el paciente que cambia a DPI. En cerca de 5% de los enfermos se presenta candidosis orofaríngea. Un número cada vez mayor de reportes sugiere que las dosis elevadas de ICS incrementan el riesgo de neumonía en personas con COPD y que utilizan grandes dosis de propionato de [fluticasona](#). Una consideración importante, particularmente en niños ([cuadro 36-4](#)), es la incidencia de *efectos secundarios sistémicos* después del tratamiento con los ICS. Puede aparecer supresión adrenal con dosis inhaladas >1 500 a 2 000 µg/día y posiblemente con menos. Es necesario reducir la posibilidad de efectos generalizados y para ello utilizar la dosis mínima del corticoesteroide inhalado necesaria para controlar el asma, y por el empleo de una cámara inhalatoria de gran volumen para disminuir el depósito orofaríngeo.

Cuadro 36-4

#### Efectos secundarios de los corticoesteroides inhalados.

##### Efectos secundarios locales

Disfonía, candidiasis bucofaríngea, tos.

##### Efectos secundarios sistémicos

Supresión e insuficiencia adrenales; supresión del crecimiento.

Equimosis, osteoporosis, cataratas, glaucoma y neumonía.

Anormalidades metabólicas (de glucosa, insulina y [triglicéridos](#)).

Trastornos psiquiátricos (euforia, depresión).

#### Selección de fármacos.

En la actualidad se dispone de innumerables ICS que incluyen dipropionato de [beclometasona](#), [triamcinolona](#), flunisolido, budesónido; *hemihidrato* de [fluticasona](#), propionato de [fluticasona](#), *furoato* de [mometasona](#) y ciclesónido. Su eficacia es igual como antiastmáticos, pero existen diferencias en

su farmacocinética: el budesónido, la **fluticasona**, la **mometasona** y el ciclesónido tienen una menor biodisponibilidad después de ingeridos, que el dipropionato de diclometasona, porque es más intenso el metabolismo hepático del primer paso; ello hace que disminuya la absorción sistémica y así se reducen los efectos secundarios. Otra posibilidad útil es el ciclesónido; es un profármaco que las esterasas en los pulmones transforman en metabolito activo, y ello hace que su biodisponibilidad después de ingerido sea pequeña y su índice terapéutico sea grande.

## CROMONAS

El **cromolín sódico** (cromoglicato sódico) es un derivado de la khelina, un producto herbolario egipcio. Más adelante se obtuvo un fármaco estructuralmente similar, el **nedocromil sódico**. El empleo de cromolín ha disminuido marcadamente con el uso generalizado de ICS más eficaces.

## ANTAGONISTAS DE MEDIADORES

Se han tratado enfermedades de las vías respiratorias con antihistamínicos con acción en el receptor  $H_1$  y con los antileucotrienos, pero es pequeño su beneficio adicional, en comparación con el que se logra con los agonistas  $\beta_2$  y los corticoesteroides.

### ANTIISTAMÍNICOS.

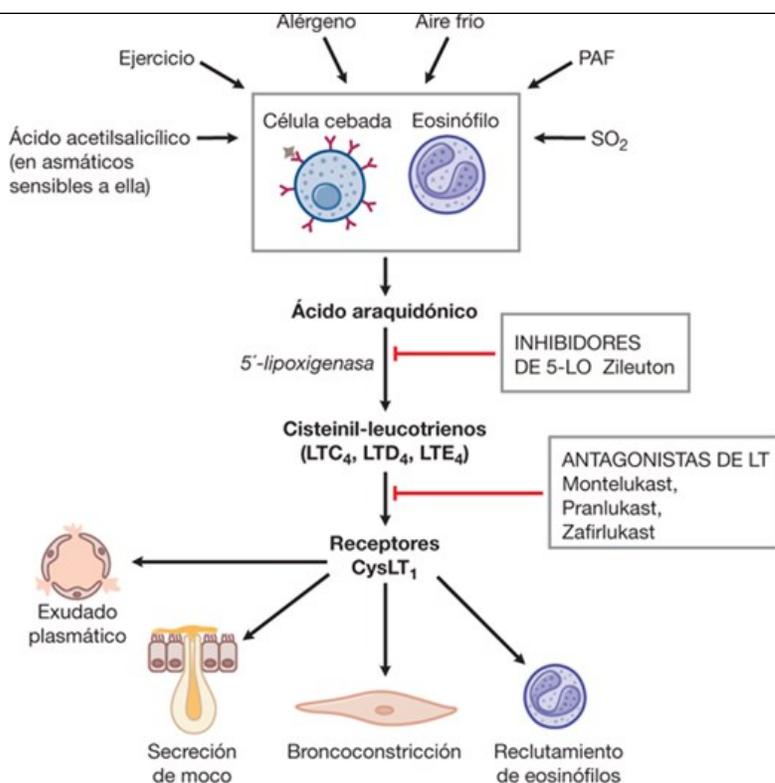
La histamina mimetiza muchos de los signos del asma y es liberada de las células cebadas en respuestas asmáticas agudas, lo cual sugiere que los antihistamínicos pudieran ser útiles contra dicha enfermedad. Son pocas las pruebas de que los antagonistas del receptor  $H_1$  de histamina brinden algún beneficio clínico útil, como se demostró en un metaanálisis. Los antihistamínicos nuevos como la **cetirizina** y la azelastina generan algunos efectos benéficos, pero esto no está relacionado con su antagonismo por el receptor  $H_1$ .

### ANTILEUCOTRIENOS.

Se han acumulado bastantes datos en relación a que en el asma se producen cisteinil-leucotrienos (LT; *cysteinyl-leukotrienes*), que ejercen potentes efectos en la función de vías respiratorias, pues inducen la broncoconstricción, la hiperreactividad de vías respiratorias, el exudado de plasma, la secreción de moco y la inflamación por eosinófilos (**figura 36-9**; consúltese también el **capítulo 33**). Los datos anteriores fueron el punto de partida para el desarrollo galénico de inhibidores de la enzima 5'-lipoxigenasa (5-LO; *5' lipoxygenase*) (de los cuales el zileuton [XYFLO] es el único en el mercado) y de varios antagonistas del receptor  $cys-LT_1$  que incluyen el **montelukast**, el **zafirlukast** y el **pranlukast**.

#### Figura 36-9

*Efectos de los cisteinil-leucotrienos en las vías respiratorias y su inhibición por antileucotrienos. AS, sensible a aspirina; 5-LO, 5'-lipoxigenasa; LT, leucotrieno; PAF, factor activador plaquetario.*



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica*, 2e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

## Estudios clínicos.

En personas con asma leve o moderada los antileucotrienos originan notable mejoría de la función pulmonar y los síntomas del asma, con disminución de su empleo como fármacos de rescate de los agonistas  $\beta_2$  inhalados. Sin embargo, los antileucotrienos son muchísimo menos eficaces que los ICS en el tratamiento del asma poco intensa, y no pueden ser considerados como fármacos de primera línea. Los productos de esta categoría están indicados como “complemento” en sujetos que no han sido controlados de manera satisfactoria con los ICS. El beneficio adicional es pequeño y menos eficaz que la adición de un LABA.

Los antileucotrienos son eficaces para evitar el asma inducida por ejercicio, y su eficacia es similar a la de los LABA. Dichos fármacos al parecer actúan más bien como antibroncoconstrictores y claramente son menos eficaces, en términos generales, que los agonistas  $\beta_2$ , porque antagonizan solamente uno de varios mediadores broncoconstrictores. Los antagonistas del receptor cys-LT1 no tienen utilidad en el tratamiento de la COPD.

## Efectos secundarios.

El zileuton, el zafirlukast y el montelukast han sido vinculados con raros tipos de disfunción hepática; por tal razón, es importante medir de manera seriosa las enzimas que produce el hígado. Algunos casos de síndrome de Churg-Strauss se han atribuido al uso de zafirlukast y montelukast.

# TRATAMIENTOS INMUNOMODULADORES

## TRATAMIENTO CON INMUNODEPRESORES

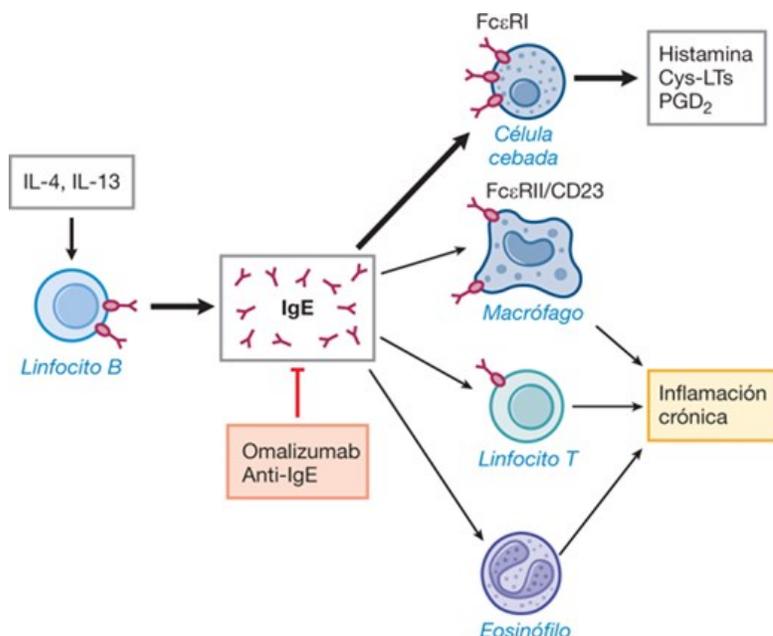
Se ha pensado en el uso de tratamientos inmunodepresores (como los que se hacen con metotrexato, ciclosporina A, sales de oro, concentrado inmunoglobulínico intravenoso) en el asma, cuando no se han obtenido buenos resultados con otros tratamientos o para reducir la dosis necesaria de corticoesteroides ingeridos. Sin embargo, los tratamientos inmunodepresores son menos eficaces y muestran una mayor propensión a ocasionar efectos secundarios, que los corticoesteroides por vía oral.

## TRATAMIENTO CONTRA EL RECEPTOR DE IGE

El **omalizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la unión de IgE con los receptores de alta afinidad de IgE (FcεRI) en las células cebadas, y por ello impide su activación por parte de alérgenos (figura 36-10). Bloquea también la unión de IgE a los receptores de poca afinidad para IgE (FcεRII, CD23) en otras células de inflamación que incluyen los linfocitos T y B, los macrófagos y posiblemente los eosinófilos, para inhibir la inflamación crónica. El **omalizumab** también reduce los niveles de IgE circulantes.

Figura 36-10

La inmunoglobulina E (IgE) interviene en forma decisiva en las enfermedades alérgicas. El bloqueo de IgE por empleo de un anticuerpo como el **omalizumab**, es una estrategia terapéutica racional. IgE puede activar los receptores de gran afinidad (FcεRI) en las células cebadas y también los receptores de poca afinidad (FcεRII, CD23) en otras células de inflamación. El **omalizumab** impide las interacciones mencionadas y con ello, la inflamación resultante. cys-LT, cisteinil-leucotrieno; IL, interleucina; PG, prostaglandina.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica*, 2e: www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

### Uso clínico.

El **omalizumab** se utiliza para tratar a pacientes con asma grave. El anticuerpo se aplica por inyección subcutánea cada 2 a 4 semanas y la dosis se calcula con base en el título de IgE circulante. El **omalizumab** disminuye las necesidades de los corticoesteroides orales y los ICS, y también las exacerbaciones asmáticas en grado extraordinario. Por su altísimo costo, el tratamiento por lo común se aplica sólo a personas con asma muy grave que casi no son controladas incluso con corticoesteroides ingeribles, y a pacientes que muestran simultáneamente una rinitis alérgica muy severa. El principal efecto secundario del **omalizumab** es la respuesta anafiláctica, que es poco común (< 0.1%).

## MUCORREGULADORES

La hipersecreción de moco se observa en la bronquitis crónica, la COPD, la fibrosis quística y el asma. En la bronquitis crónica, la hipersecreción de moco depende de la irritación por humo de cigarrillo por largo tiempo, y puede abarcar mecanismos nerviosos y la activación de neutrófilos para que liberen enzimas como la elastasa y la proteinasa-3, que ejercen potentes efectos estimulantes en la secreción de moco. La quimasa proveniente de células cebadas es un secretagogo potente de moco. Los anticolinérgicos sistémicos al parecer disminuyen la eliminación de moco por medio de los cilios, pero tal acción no se ha observado con los bromuros de ipratropio o de tiotropio, lo cual indica su poca absorción desde las vías respiratorias.

Los agonistas  $\beta_2$  intensifican la producción de moco y la eliminación de él por los cilios. La inflamación causa la hipersecreción de moco, razón por la cual los tratamientos antiinflamatorios deberían aminorar su hipersecreción; los ICS son muy eficaces para reducir la gran producción de moco en el asma.

Los nervios sensitivos y los neuropéptidos son importantes en las actividades secretoras de las glándulas submucosas y de células caliciformes (más notable en las vías respiratorias periféricas). Los opioides y los fármacos que abren el conducto de  $K^+$  inhiben la secreción de moco mediada por liberación de neuropéptidos sensitivos; en el futuro se podrán obtener por técnicas galénicas opioides de acción periférica para que controlen la hipersecreción de moco causada por irritantes.

## ANTITUSÍGENOS

*En la medida de lo posible, tratar la causa primaria, no la tos.*

Las infecciones virales de la zona alta de vías respiratorias son la causa más común de tos; la que surge después de un ataque viral por lo común cede por sí sola y en el paciente que es medicado. La tos es un reflejo defensivo, razón por la cual su supresión posiblemente sea inadecuada en caso de infección pulmonar por bacterias. Antes de utilizar antitusígenos con fin terapéutico es importante identificar los mecanismos causales que pueden obligar a emprender medidas de corrección. Por lo común el cuadro inicial del asma incluye la tos misma que suele mejorar con los ICS. Ha recibido el nombre de *bronquitis eosinófila*, un síndrome caracterizado por tos que se acompaña de eosinofilia en el esputo, pero sin hiperreactividad de vías respiratorias y que mejora con los ICS. La tos no asmática no mejora con los ICS, pero en ocasiones sí lo hace con anticolinérgicos. La tos que se acompaña de goteo posnasal de la sinusitis mejora con los antibióticos (si está justificado su uso), descongestivos nasales y corticoesteroides nasales. La tos vinculada con inhibidores de ACE (en cerca de 15% de los pacientes tratados), mejorará al disminuir la dosis o interrumpir el uso de los medicamentos y sustituirlos por un antagonista del receptor  $AT_1$  ([capítulo 26](#)). El reflujo gastroesofágico es una causa común de tos por intervención de un mecanismo reflejo, y en ocasiones como consecuencia de aspiración del líquido ácido en los pulmones. La tos de esta última situación puede mejorar al suprimir el ácido gástrico con un antagonista del receptor  $H_2$  o un inhibidor de la bomba de protones ([capítulo 45](#)). Algunas personas tienen tos crónica sin causa manifiesta y esta tos idiopática que duró largo tiempo pudiera ser causada por hiperestesia de nervios sensitivos de las vías respiratorias.

## OPIÁCEOS.

Los opiáceos poseen un mecanismo de acción central en los receptores de opioides  $\mu$  en el centro tusígeno del bulbo raquídeo, pero hay algunos datos de que pudieran tener acción periférica adicional en los receptores de tos en la zona proximal de las vías respiratorias. Por lo común, se utilizan la [codeína](#) y la [folcodina](#) (no asequible en Estados Unidos), pero son pocas las pruebas de que sean eficaces clínicamente, en particular en la tos posviral; además, se ha señalado que ocasionan sedación y estreñimiento. La [morfina](#) y la [metadona](#) son eficaces, pero están indicadas sólo en la tos rebelde que aparece con el carcinoma bronquial.

## DEXTROMETORFANO.

El [dextrometorfano](#) es un antagonista del receptor *N*-metil-D-aspartato con actividad central (NMDA; *N-methyl-D-aspartate*). También puede antagonizar a los receptores opioides. A pesar de que en el mercado existen innumerables antitusígenos que se obtienen sin receta, de los que es componente, se les usa mucho para combatir la tos, y es muy poco eficaz. Con dosis altas puede ocasionar alucinaciones y conlleva un potencial notable de abuso.

## BENZONATATO.

Es un anestésico local que actúa en sentido periférico al anestesiar los barorreceptores situados en las vías respiratorias, los pulmones y la pleura. Al amortiguar la actividad de dichos receptores, el [benzonatato](#) puede aliviar el reflejo tusígeno en su punto de origen. La dosis recomendada es de 100 mg tres veces al día, incluso 600 mg/día si son necesarios. Entre los efectos secundarios están mareo y disfagia. Han surgido convulsiones y paro cardíaco después de una ingestión aguda. También se han notificado graves reacciones alérgicas en personas que son alérgicas al ácido paraaminobenzoico, metabolito del [benzonatato](#).

## OTROS FÁRMACOS.

Se han sintetizado otros fármacos que, según señalamientos, brindan escasos beneficios para amortiguar la tos en neumopatías. Entre ellos se incluyen la **moguisteína** (no disponible en Estados Unidos), que actúa en sentido periférico y al parecer abre los conductos de K<sup>+</sup> sensibles a ATP; el **baclofeno**, un agonista con selectividad por GABA<sub>B</sub> y la **teobromina**, una metilxantina natural.

## FÁRMACOS PARA LA DISNEA Y CONTROL VENTILATORIO

### FÁRMACOS PARA LA DISNEA

Los broncodilatadores deben disminuir la disnea en individuos con obstrucción de vías respiratorias. El **oxígeno** administrado por largo tiempo puede tener efecto benéfico, pero sólo en unos cuantos pacientes la disnea puede ser extrema. Los fármacos que disminuyen la disnea también deprimen la ventilación y a veces son peligrosos. Algunos individuos presentan una respuesta benéfica a la dihidrocodeína y al **diazepam**, pero hay que utilizar ambos productos con gran cautela, por el riesgo de depresión ventilatoria. Las tabletas de **morfina** de liberación lenta también son útiles en pacientes con COPD y disnea extrema. La **morfina** nebulizada puede reducir la disnea en la COPD y actuar en parte en los receptores opioides en el pulmón.

### ESTIMULANTES VENTILATORIOS

Los estimulantes respiratorios selectivos están indicados en casos de disminución de la ventilación como consecuencia de sobredosificación con sedantes, en la depresión respiratoria posanestésica y en la hipoventilación idiopática. Los estimulantes respiratorios rara vez están indicados en la COPD, porque en esos pacientes ha llegado a su máximo el impulso respiratorio, y puede ser contraproducente una mayor estimulación de la ventilación, por el incremento del consumo de energía que originan los fármacos.

### DOXAPRAM.

El doxapram en dosis pequeñas (0.5 mg/kg por vía IV) estimula los quimiorreceptores carotídeos, y en dosis mayores estimula los centros respiratorios. Su efecto es transitorio y por esa razón se necesita el goteo intravenoso para obtener un efecto sostenido (0.3 a 3 mg/kg/min). Entre sus efectos secundarios están náuseas, sudación, ansiedad y alucinaciones. En dosis todavía mayores puede haber incremento de las tensiones de la arteria pulmonar y la circulación general. El riñón y el hígado participan en la eliminación del doxapram, que debe ser utilizado en forma cauta si hay deficiencia de las funciones hepática o renal. En caso de la COPD, la venoclisis con doxapram se restringe a dos horas. El uso de este fármaco para tratar insuficiencia ventilatoria en la COPD ha sido sustituido en gran medida por la ventilación no penetrante.

### ALMITRINA.

El bismesilato de **almitrina** es un derivado piperacínico que al parecer estimula de manera selectiva los quimiorreceptores periféricos y carece de acciones centrales. La **almitrina** estimula la ventilación sólo cuando hay hipoxia. Su uso por largo tiempo se acompaña de neuropatía periférica, complicación que ha frenado su distribución en muchos países.

### ACETAZOLAMIDA.

Es un inhibidor de la anhidrasa carbónica (**capítulo 25**), induce la acidosis metabólica y con ello estimula la ventilación, pero no se le usa ampliamente por el desequilibrio metabólico que origina, que puede ser nocivo en el caso de la acidosis respiratoria. Es muy pequeño su efecto benéfico en la insuficiencia respiratoria en pacientes de COPD. Este fármaco ha resultado ser útil para evitar el mal de grandes alturas.

### NALOXONA.

Es un antagonista competitivo de opioides recomendado únicamente si la depresión ventilatoria provino de una sobredosis de opioides.

### FLUMAZENILO.

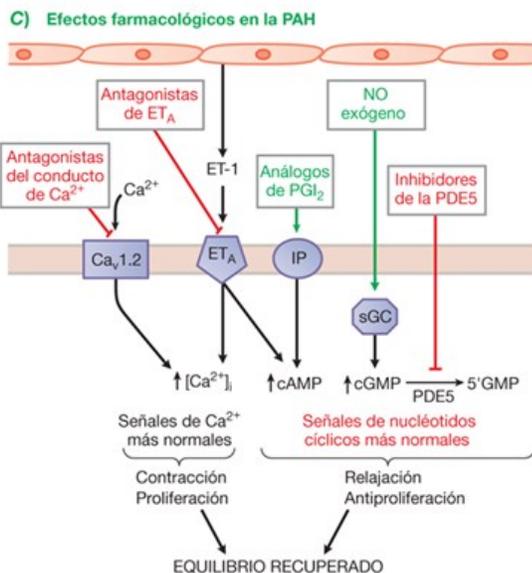
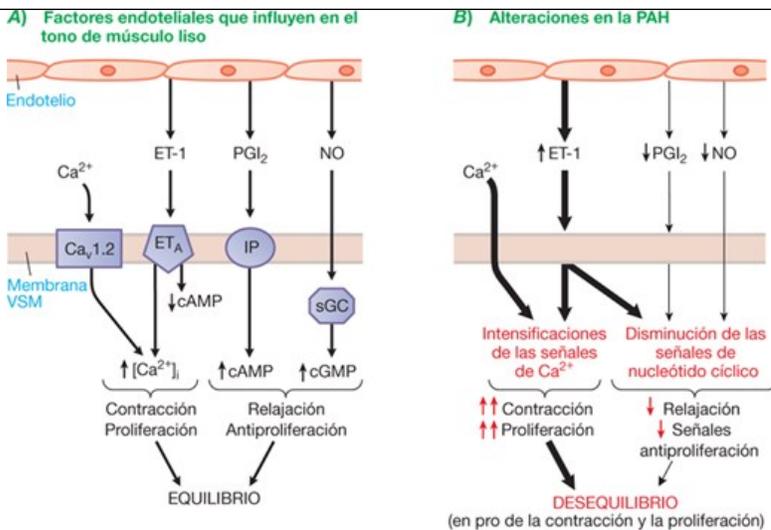
Es un antagonista del receptor benzodiazepínico que anula la depresión respiratoria causada por una sobredosis de benzodiazepinas.

## FARMACOTERAPIA DE LA HIPERTENSIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR

La hipertensión de la arteria pulmonar (PAH; *pulmonary arterial hypertension*) se caracteriza por proliferación vascular y remodelación de arterias pulmonares finas, y como resultado, aumenta en forma progresiva la resistencia vascular pulmonar, que conduce a veces a insuficiencia de la mitad derecha del corazón y a la muerte. La PAH entraña disfunción del endotelio de vasos pulmonares y células de músculo liso y su interrelación, y es consecuencia de un desequilibrio en los mediadores vasoconstrictores y vasodilatadores. Los vasodilatadores son el elemento básico de la farmacoterapia contra la PAH. Sin embargo, los que se usan para tratar la hipertensión general reducen la tensión sistémica, pero a costa de disminución del riego pulmonar. Son poco eficaces los antagonistas de conductos de calcio como el **nifedipino**, pero unos cuantos pacientes pueden beneficiarse. En la PAH aumentan las cantidades de mediadores vasoconstrictores ET-1,  $\text{TxA}_2$  y 5HT y disminuyen los mediadores vasodilatadores como prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ), NO y péptido intestinal vasoactivo (VIP; *vasoactive intestinal peptide*). Con el tratamiento se intenta antagonizar los mediadores vasoconstrictores e intensificar la vasodilatación (figura 36-11).

Figura 36-11

*Interacciones del endotelio y el músculo liso de vasos en la hipertensión de la arteria pulmonar (PAH).* **A)** En la arteria pulmonar normal hay un equilibrio entre las influencias constrictoras y las relajantes, que puede ser considerado como una competencia entre las vías señalizadoras de  $\text{Ca}^{2+}$  y las vías señalizadoras de nucleótido cíclico en músculo liso de vasos (VSM). La endotelina (ET-1) se une al receptor  $\text{ET}_A$  en las células VSM y activa la vía de  $\text{G}_q$ -PLC- $\text{IP}_3$  para incrementar la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico; ET-1 también puede acoplarse a  $\text{G}_i$  para inhibir la producción de AMP cíclico (cAMP). El  $\text{Ca}^{2+}$ , al despolarizar las células VSM, puede penetrar a través del canal de  $\text{Ca}^{2+}$  de tipo L ( $\text{Ca}_V1.2$ ). Las células endoteliales también generan factores relajantes, prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ) y **óxido nítrico** (NO). Este último estimula a la guanilato ciclasa soluble (cGC) y con ello se acumula GMP cíclico (cGMP) en células VSM;  $\text{PGI}_2$  se une al receptor IP y estimula la producción de cAMP; el aumento de estos nucleótidos cíclicos induce la relajación de VSM (figuras 36-1 y 3-11). **B)** En la PAH, aumenta la producción de ET-1, disminuye la de  $\text{PGI}_2$  y NO y el equilibrio se desplaza hacia la constricción y la proliferación del músculo liso de vasos. **C)** Con el tratamiento de la PAH, los antagonistas del receptor  $\text{ET}_A$  disminuyen los efectos constrictores de ET-1 y los antagonistas del conducto de  $\text{Ca}^{2+}$  disminuyen todavía más la contracción que depende de  $\text{Ca}^{2+}$ . El suministro de  $\text{PGI}_2$  y NO exógenos promueve la vasodilatación (relajación de VSM); la inhibición de la PDE5 intensifica el efecto relajante del NO al inhibir la degradación de cGMP. Por ello, los fármacos indicados pueden reducir el envío de señales de  $\text{Ca}^{2+}$  e intensificar las señales provenientes de nucleótidos cíclicos, lo cual restaura el equilibrio entre las fuerzas de contracción/proliferación y relajación/antiproliferación. La remodelación y el depósito de la matriz extracelular por fibroblastos vecinos es influenciada de manera positiva y negativa por las mismas vías de señales contráctiles y relajantes, respectivamente.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica*, 2e: www.accessmedicina.com. Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Muchos casos de hipertensión pulmonar están vinculados a conjuntivopatías, como la esclerosis sistémica, o son consecuencia de neumopatías hipóxicas como la neumopatía intersticial y la COPD, en la que la hipoxia crónica origina vasoconstricción pulmonar hipóxica. En la hipertensión pulmonar secundaria causada por hipoxia crónica el tratamiento inicial comprende la corrección de la hipoxia, por medio del uso de O<sub>2</sub> complementario. La insuficiencia de la mitad derecha del corazón se trata inicialmente con diuréticos. Los anticoagulantes están indicados para tratar la hipertensión pulmonar, que es consecuencia de enfermedad tromboembólica crónica, pero también pueden estar indicados en pacientes de hipertensión pulmonar grave que tienen un mayor riesgo de trombosis venosa.

## PROSTACICLINA

La prostaciclina (PGI<sub>2</sub>; *epoprostenol*) es producida por las células endoteliales de la circulación pulmonar y relaja en forma directa las células del músculo liso de vasos pulmonares al incrementar las concentraciones intracelulares de cAMP (capítulo 33). La menor producción de prostaciclina en la PAH originó el uso terapéutico del *epoprostenol* y otros derivados prostaciclínicos estables. Desde el punto de vista funcional, el PGI<sub>2</sub> antagoniza los efectos de TXA<sub>2</sub>.

El *epoprostenol* intravenoso es eficaz para disminuir las tensiones de la arteria pulmonar, mejorar el rendimiento ergométrico y prolongar la

supervivencia en la PAH primaria (PPAH). Dado su  $t_{1/2}$  plasmático breve, es necesario administrarlo por goteo intravenoso continuo y para ello utilizar una bomba de goteo. Entre sus efectos secundarios comunes están cefalea, hiperemia, diarrea, náuseas y dolor de músculos maseteros. El goteo intravenoso continuo es incómodo y muy caro; ello hizo que se obtuvieran análogos más estables de la prostaciclina. El **treprostinilo** se administra en goteo subcutáneo continuo o por inhalación (TYVASO) e incluye cuatro sesiones terapéuticas diarias con nueve respiraciones por sesión. El **iloprost** es un análogo estable que se administra por inhalación, pero es necesario usar el nebulizador, seis a nueve veces al día. Se acompaña de los efectos vasodilatadores secundarios de la prostaciclina que incluyen el síncope. También puede causar tos y broncoconstricción porque sensibiliza los nervios sensitivos de las vías respiratorias.

## ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ENDOTELINA

La endotelina-1 (ET-1; *endothelin-1*) es un potente vasoconstrictor pulmonar que es producido en cantidades importantes en la PAH. Contrae las células de músculo liso de los vasos y causa proliferación principalmente por medio de los receptores ET<sub>A</sub>. Los receptores ET<sub>B</sub> median la liberación de prostaciclina y NO de las células endoteliales. En la actualidad se dispone en el comercio de varios antagonistas de endotelina para el tratamiento de la PPAH.

El **bosentan** es un antagonista del receptor ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub>. Es un fármaco eficaz para amortiguar los síntomas y mejorar las cifras de mortalidad de la PPAH. La dosis inicial es de 62.5 mg dos veces al día durante cuatro semanas y la de sostén es de 125 mg dos veces al día. El fármaco suele ser bien tolerado y entre los efectos secundarios están anomalías en las pruebas de función hepática, anemia, cefaleas, edema periférico y congestión nasal. Las aminotransferasas hepáticas deben vigilarse mensualmente. Un efecto genérico es el riesgo de atrofia testicular e infertilidad; el **bosentan** puede ser teratógeno.

El **ambrisentan** es un antagonista con selectividad por el receptor ET<sub>A</sub>. Se le administra por vía oral una vez al día en una dosis de 5 a 10 mg, y su eficacia clínica y efectos secundarios son similares a los del **bosentan**. Para usar el **ambrisentan** se necesita medir cada mes las aminotransferasas del hígado. El **sitaxsentan** es un antagonista con selectividad por el receptor ET<sub>A</sub> que ha sido retirado del mercado por señalamientos, después de comercialización, de complicaciones hepáticas mortales en personas con PAH, vinculadas con su uso.

## INHIBIDORES DE PDE5

El **óxido nítrico** activa la guanilato ciclasa soluble para incrementar la cantidad de cGMP que es hidrolizado a 5'GMP por acción de la PDE5 (**capítulo 27**). La mayor cantidad de cGMP en el músculo liso origina su relajación (**capítulo 3**), misma que la inhibición de la PDE5 prolonga e intensifica. En el lecho pulmonar, la inhibición de la PDE5 induce vasodilatación.

### SILDENAFILO.

El **sildenafil** es un inhibidor selectivo de la PDE5 que se administra en dosis (20 mg tres veces al día ingeridos), menor que la utilizada contra la disfunción eréctil (100 mg; **capítulo 27**). Es eficaz para disminuir la resistencia pulmonar y mejorar la tolerancia al ejercicio en personas con la PAH. Entre sus efectos secundarios están cefalea, hiperemia, dispepsia y perturbaciones visuales.

### TADALAFILO.

El **tadalafil** tiene una duración de acción más larga que el **sildenafil**, de modo que es útil para usarse en una sola dosis diaria.

## INHIBIDORES DE PDE4

**Roflumilast**. El **roflumilast** y su metabolito activo (N-óxido de **roflumilast**) inhibe de manera selectiva a la PDE4, posee efectos antiinflamatorios y se utiliza para amortiguar las exacerbaciones de una severa COPD. El **roflumilast** es metabolizado por medio de enzimas CYP hasta N-óxido de **roflumilast**, para ser conjugado y excretado preferentemente por la orina. Entre sus efectos secundarios están diarrea, adelgazamiento, náuseas y cefalea, lo que limita su dosificación. Algunos pacientes pueden presentar ansiedad, depresión e ideas suicidas.

## NOTA

---

Véase Goodman & Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en [www.AccessMedicine.com](http://www.AccessMedicine.com).