

Broncodilatadores en Asma y EPOC. Guías basadas en la evidencia

Dr. Iván Solarte R.

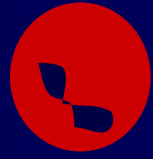
Profesor Asociado

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Javeriana



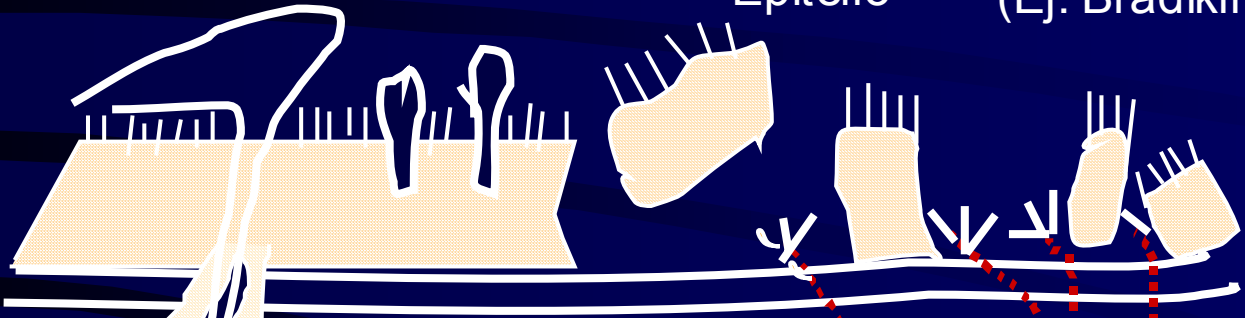
Eosinofilo



Activación de T nerviosas sensoriales (Ej: Bradikinina)

Hipersecreción de moco

Epitelio

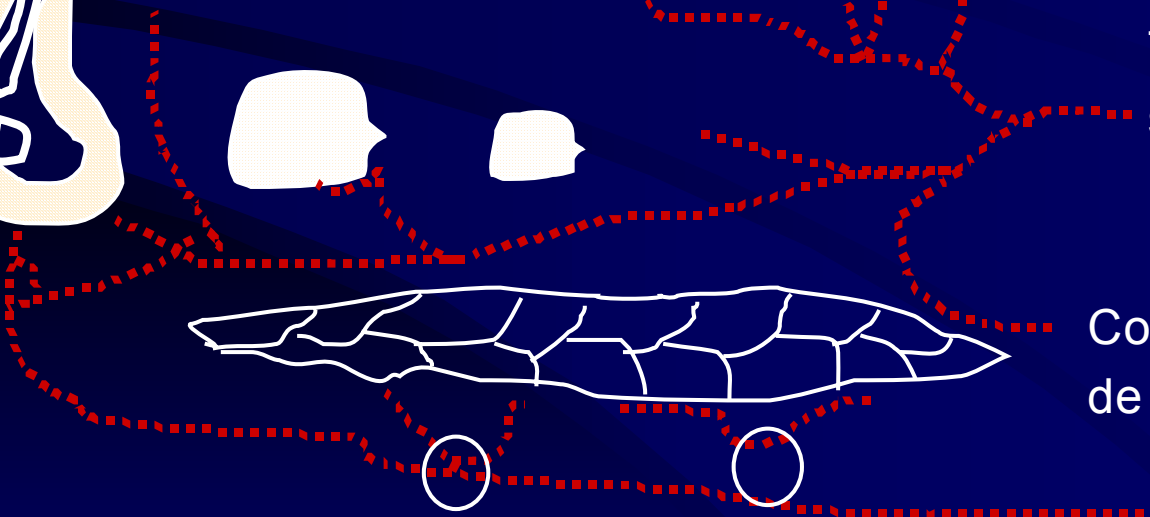


T. nerviosa sensorial (Fibra - c)

Axión Colinérgica

Constricción de la vía aérea

Activación colinérgica



Broncodilatadores

- Agonistas beta adrenérgicos
- Anticolinérgicos
- Teofilina
- Nuevos broncodilatadores

Brocodilatadores

- Agonistas beta adrenérgicos:
 - Epinefrina, 1900, α y β
 - Isoproterenol, 1940, β
 - Terbutalina y salbutamol, 1960, β_2
 - Salmeterol y formoterol, 1990, β_2 , lipofílicos
- Anticolinérgicos:
 - Estramonio, 1800, antagonista muscarínico
 - Atropina, 1900, antagonista muscarínico
 - Bromuro de ipratropio, antagonista M1,M2,M3.
 - Tiotropio, antagonista M1,M2,M3, se disocia lento de M1 y M3

Efectos de beta-adrenergicos en las vía aéreas

- Relajación del músculo liso bronquial
- Inhibición de la degranulación de mastocitos.
- Inhibición de la exudación de plasma y del edema de la vía aérea.
- Incrementa la limpieza mucociliar
- Incrementa la secreción de moco
- No tiene efecto en la inflamación crónica

Agonistas β_2 acción corta

- De elección para aliviar síntomas y antes de ejercicio.
- Su uso por horario tiene inconvenientes(?):
 - Se asocia a tolerancia
 - Aumenta la hiperreactividad
 - Aumento en el número de crisis
 - Incremento de mortalidad
- Estudio de NIH, no diferencias entre uso por horario y a necesidad.

Agonistas β_2 acción corta

- Forma racémica con mezcla igual de isómeros R y S.
- Forma R, actividad broncodilatadora.
- Forma S, puede ser deleterea: se metaboliza más lento, es proinflamatoria, induce tolerancia, aumenta respuesta contractil.
- Levalbuterol (R), mejor respuesta, menor dosis, menos efectos secundarios.

Agonistas β_2 AP

Formoterol y salmeterol.(I)

- Selectivos y potentes agonistas, por ser lipofílicos, tienen efecto por más de 12h
- Salmeterol inicio de acción demorado.
- Formoterol, inicio de acción rápido, similar al de salbutamol.
- Formoterol, in vitro, más potente broncodilatador, protege más del estímulo broncoconstrictor.

Agonistas β_2 AP

Formoterol y salmeterol.(II)

- Formoterol tiene efectos secundarios más pronunciados pero de menor duración.
- No se desarrolla tolerancia a la broncodilatación con salbutamol.
- Al disminuir las dosis de salbutamol de rescate, la cantidad de efectos secundarios es menor.
- Informes de exceso de muertes usando salmeterol (?)

Formoterol y Salmeterol

Efectos Clínicos

- No disminuyen la respuesta a los β_2 de acción corta durante las crisis.
- Se podrían utilizar con seguridad en pacientes hospitalizados.
- No hay suficientes datos en pacientes con comorbilidad
- Dada la rapidez del inicio de acción de formoterol, podría ser utilizado como droga de rescate.

Efectos secundarios de los beta-agonistas

- Temblor muscular (receptores β_2 en músculo esquelético)
- Taquicardia (efecto en receptores β_2 en aurícula, reflejo a la vasodilatación por β_2)
- Hipokalemia (aumento de la captación de K por el músculo por estimulación β_2)
- Hipoxemia (aumento del cortocircuito por vasodilatación pulmonar)

Formoterol y salmeterol

Efectos Clínicos

- Más efectivos que la teofilina en terapia de mantenimiento en asma y EPOC.
- Menor cantidad de síntomas, mejor flujo pico, menos despertares por asma, que los pacientes recibiendo esteroides más salbutamol de rescate.
- No reemplaza los esteroides, pero puede disminuir la dosis, importante en niños.

Anticolinérgicos

- Antagonistas de los receptores muscarínicos.
- El tono del musculo bronquial en reposo esta dado por impulsos vagales.
- La vía colinérgica es seguramente la responsable de la hiperreactividad en asma.

Anticolinérgicos

- Bromuro de ipratropio
 - El más utilizado, disponible en IDM y para micronebulizar.
 - Comienzo de acción lento, máximo a los 30-60 minutos, puede persistir por 8 horas.
- Bromuro de oxitropio
 - Medicamento nuevo, mayor duración del efecto, puede servir para síntomas nocturnos.

Agentes Anticolinérgicos

- ▶ El bromuro de Ipratropium tiene efecto broncodilatador aditivo al de los agentes $\beta 2$ adrenérgicos de acción corta
- ▶ Es un agente broncodilatador adyuvante en el manejo de las crisis
- ▶ Es el broncodilatador de elección cuando hay contraindicaciones para el uso de agentes $\beta 2$ adrenérgicos de acción corta

Anticolinérgicos.

Efectos secundarios

Muy poco significativos clínicamente.

- Podría disminuir secreción de moco (?)
- Mal sabor en la boca
- Glaucoma por vía nebulizada (vía directa)
- Broncoconstricción paradójica

Tiotropio (I)

- Anticolinérgico de larga acción.
- Diez veces más potente que ipratropio.
- Protege contra broncoconstricción mediada por Ach, durante más de 24 horas.
- Se absorbe muy poco medicamento, por lo cual tiene efectos secundarios despreciables.

Tiotropio (II)

- No tiene efectos secundarios respiratorios o cardiovasculares. Boca seca a altas dosis.
- Alcanza pico en plasma a los 5 minutos, casi desaparece luego de una hora (<2 pg)
- Protege hasta 7 veces la dosis de metacolina
- En pacientes con asma y EPOC el efecto puede durar más de 24 horas

Metilxantinas

Pertenecen al grupo de los agentes
“Controladores” y por tanto:

- ▲ No deben administrarse de manera variable de acuerdo a los síntomas
- ▲ No deben utilizarse para el control de las crisis

Metilxantinas

- **Principal indicación: asma nocturna**
- **Moderado a débil efecto broncodilatador**
- **Leve efecto antiinflamatorio**
- **Niveles sanguíneos terapéuticos: 5-15 mcg/ml**
- **Muchos factores afectan su metabolismo**

Teofilina

Mecanismo de acción

- Inhibición de fosfodiesterasa
- Antagonismo con receptor de adenosina
- Aumento de secreción de epinefrina
- Inhibición de prostaglandina
- Inhibición del movimiento del calcio
- Inhibición de la hidrólisis del fosfoinositol

Teofilina

Factores que afectan eliminación

- Aumentan:
 - Inducción enzimática (rifampicina, FNB, -OH)
 - Cigarrillo (tabaco, marihuana)
 - Dieta rica en proteina y baja en carbohidratos
 - Carne de parrilla
- Disminuyen:
 - Inhibición enzimática(cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina, alopurinol)
 - ICC, enfermedad hepática, neumonia, infección viral
 - Dieta rica en carbohidratos

Teofilina

Efectos Secundarios

- Nausea y vómito
- Malestar gástrico e intestinal
- Cefalea, inquietud
- Reflujo Gastroesofágico
- Aumento de diuresis
- Arritmias cardiacas
- Convulsiones
- Problemas de comportamiento en niños (?)

Corticosteroides inhalados

Limitaciones

Demostradas:

- candidiasis orofaríngea
- disfonía
- retardo en crecimiento
- equimosis

Probables:

- cataratas
- glaucoma
- osteoporosis

Corticosteroides inhalados

Recomendaciones para disminuir efectos adversos

- Utilizar espaciadores / inhalocámaras
- Inhaladores de polvo seco (?)
- Enjuagues después de las inhalaciones
- Menor dosis efectiva posible (agentes β_2 adrenérgicos de acción larga)
- Control de crecimiento en niños
- Calcio en postmenopausia

Corticosteroides inhalados

- ▼ **Reducen la inflamación**
- ▼ **Mejoran la función pulmonar**
- ▼ **Reducen la hiperreactividad bronquial**
- ▼ **Disminuyen la mortalidad**
- ▼ **Mejoran la calidad de vida**

Corticosteroides inhalados

- ◆ **Controladores más efectivos del asma persistente**
- ◆ **Pocos efectos colaterales: disfonía, candidiasis orofaríngea, tos**
- ◆ **Efectos sistémicos con dosis > 1 mg de beclometasona o equivalentes**
- ◆ **Beneficio terapéutico > Riesgo de efectos colaterales**

Manejo Farmacológico

Fármacos utilizados
para el manejo del Asma

```
graph TD; A[Fármacos utilizados para el manejo del Asma] --> B[Medicamentos Controladores]; A --> C[Medicamentos Aliviadores];
```

**Medicamentos
Controladores**

**Medicamentos
Aliviadores**

Agentes β_2 agonistas de acción corta

Pertenecen al grupo de los agentes “Aliviadores”
y por tanto:

- Deben administrarse de manera variable, de acuerdo a los síntomas
- Deben utilizarse para el control de las crisis

Excepción: Prevención de los síntomas en el
“asma inducida por ejercicio”

Manejo Farmacológico

¿ Que es un Controlador ?

Un medicamento que **CONTROLA:**

- Síntomas < 1 semana
- VEF1 normal o “casi” normal
- PD20 Normal
- FP > 85%
- Crisis < 1/año

Manejo Farmacológico

Medicamentos Controladores

- Corticosteroides inhalados
- Corticosteroides sistémicos
- Metilxantinas
- Cromonas
- Agentes β_2 agonistas de acción prolongada
- Antileucotrienos

Medicamentos Aliviadores

- Agentes β_2 agonistas de acción corta
- Agentes Anticolinérgicos
- Corticosteroides sistémicos

Diagnóstico

Evaluación de SEVERIDAD

Síntomas

Síntomas Nocturnos

Función Pulmonar

Intermitente
Leve Persistente
Moderada Persistente
Severa Persistente

Diagnóstico

Síntomas

- ≤ 1 vez/semana

Síntomas Nocturnos

- ≤ 2 veces/mes

Función Pulmonar

- VEF_1 o FEP $\geq 80\%$ pred.
- Variabilidad del FEP $< 20\%$

Intermitente

Farmacoterapia

Manejo escalonado:

Controladores

- No necesarios

Aliviadores

- β 2-agonistas
AC a necesidad
- Ipratropium

1 Intermittente

Diagnóstico

Síntomas

- > 1 vez/semana
- < 1 vez/día
- Sxs. pueden afectar actividad

Síntomas Nocturnos

- > 2 veces/mes

Función Pulmonar

- VEF_1 o FEP \geq 80% pred.
- Variabilidad del FEP 20-30%

Persistente Leve

Farmacoterapia

Manejo escalonado:

Controladores

- Corticoides inh (db), o
- Antileucotrienos, o
- Cromoglicato, o
- Nedocromil, o
- Teofilina

Aliviadores

- β 2-agonistas AC a necesidad
- Ipratropium

2 Leve persistente

Diagnóstico

Síntomas

- A diario
- Uso diario de Ag β 2 agonistas
- Afectan actividad
- Crisis >2 veces/semana

Síntomas Nocturnos

- > 1 vez/semana

Función Pulmonar

- VEF₁ o FEP 60% - 80% pred.
- Variabilidad del FEP >30%

Persistente Moderada

Farmacoterapia

Manejo escalonado:

Controladores

- Corticoides inh (dm),o
- Corticoides inh (db-dm)+ (β 2-agonistas AL, o antileucotrienos, o teofilina)

Aliviadores

- β 2-agonistas AC a necesidad
- Ipratropium

3 Moderada persistente

Farmacoterapia

Manejo escalonado:

Controladores

- Corticoides inh (da)+ (β 2-agonistas AL, y/o teofilina de AL), y
- Corticoides orales

Aliviadores

- β 2-agonistas AC a necesidad
- Ipratropium

4 Severa persistente

Diagnóstico

Síntomas

- Contínuos
- Actividad física limitada
- Crisis frecuentes

Síntomas Nocturnos

- Frecuentes

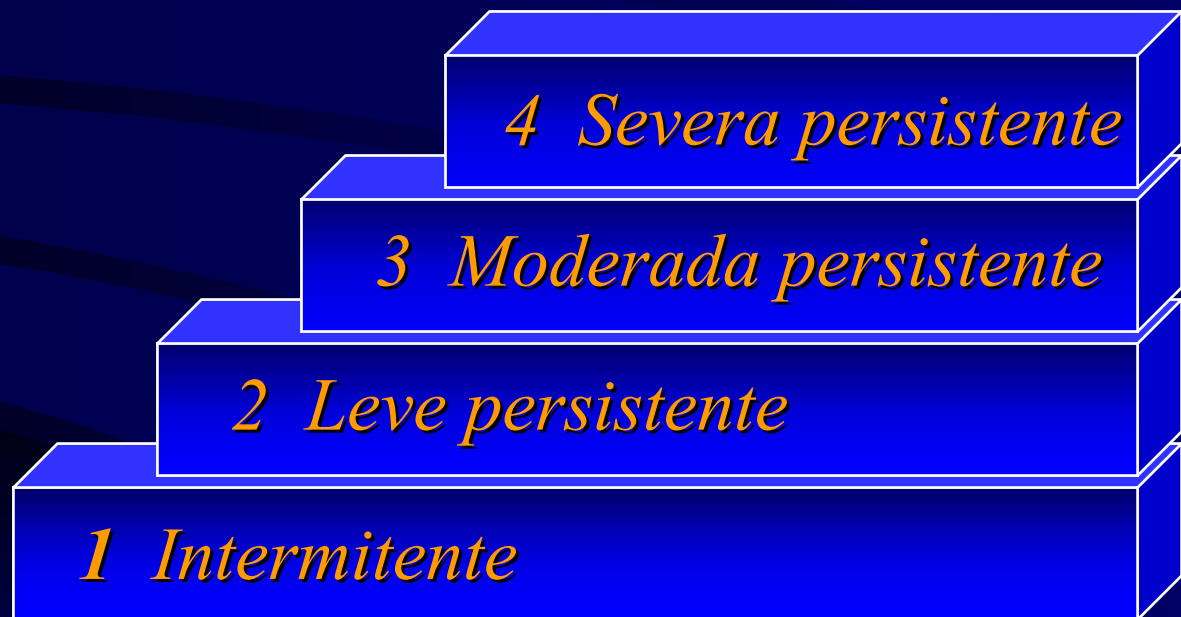
Función Pulmonar

- VEF_1 o FEP \leq 60% pred.
- Variabilidad del FEP $>30\%$

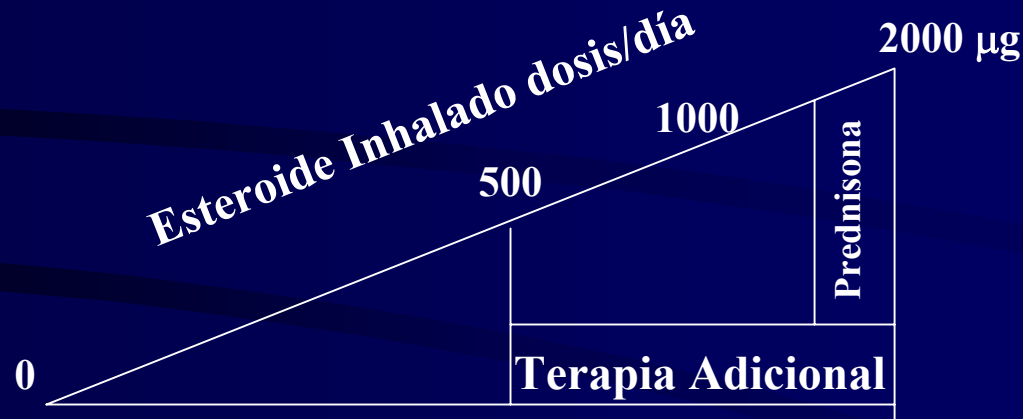
Persistente Severa

Farmacoterapia

Manejo escalonado:



Terapia escalonada del Asma



β2 agonista de corta acción a demanda

Control ambiental y educación

Severidad del asma

Muy leve.....Leve.....Moderada.....Severa

Sintomatología

Subclínico.....Intermitente.....Persistente.....

Agentes β_2 agonistas de acción corta

- La dosis debe ser determinada por los síntomas
- No deben ser administrados con horario
- La cantidad de medicina “requerida” es un “indicador” de la calidad del control antiinflamatorio

Agentes β_2 agonistas de acción prolongada

- ❖ **Prevención de los síntomas cuando no se ha obtenido una respuesta satisfactoria a los corticosteroides inhalados**
- ❖ **Administración cada 12 horas**
- ❖ **Pocos efectos colaterales**
- ❖ **Control de los síntomas nocturnos y**
- ❖ **Broncoespasmo inducido por ejercicio**

Agentes β_2 agonistas de acción prolongada

Pertenecen al grupo de los agentes
“Controladores” y por tanto:

- No deben administrarse de manera variable de acuerdo a los síntomas
- No deben utilizarse para el control de las crisis

EPOC

Todos		Evitar factores de riesgo Vacuna de influenza
Estado 0	Síntomas crónicos: tos, expectoración Espirimetría: N	
Estado I EPOC Leve	VEF1/CVF < 70% VEF1 > 80% Con o sin síntomas	Broncodilatador de acción corta a demanda

EPOC

Estado II: EPOC Moderado	IIA: VEF1/CFV < 70% 50% < VEF1 < 80% Con o sin síntomas	Tto. regular con uno o más broncodilatadores Rehabilitación	Esteroides inhalados si mejoran síntomas y función pulmonar
	IIB: VEF1/CFV < 70% 30% < VEF1 < 50% Con o sin síntomas	Tto. regular con uno o más broncodilatadores Rehabilitación	Esteroides inhalados si mejoran síntomas y función pulmonar o por crisis repetidas

EPOC

Estado
III:
EPOC
Severo

VEF1/CFV < 70%
VEF1 < 30% o
presencia de falla
respiratoria o ICC
derecha

Tratamiento regular con uno o más
broncodilatadores.

Esteroides inhalados si mejoran
síntomas y función pulmonar o por
crisis repetidas.

Tratamiento de complicaciones

Rehabilitación

Oxigenoterapia crónica

Considere la opción quirúrgica

Combinaciones

Agentes β 2 adrenérgicos + Corticosteroides inhalados

Agentes β 2 adrenérgicos + Anticolinérgicos