



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA”

SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIASMÁTICOS
EN LA FARMACIA CLÍNICA

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
RAUL ARIAS RODRIGUEZ

ASESORA: Q. F. B. MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

271674



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:

"Selección de medicamentos antiinflamatorios en la farmacia clínica"

que presenta el pasante: Raúl Arias Rodríguez

con número de cuenta: 8927724-1 para obtener el Título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 9 de Diciembre de 19 98.

MODULO:

PROFESOR:

FIRMA:

I CFB Ma. Eugenia B. Posada Galarza

II MenFC Beatriz de J. Maya Monroy

IV CFB Cecilia Hernández Barba

[Firma manuscrita]
[Firma manuscrita]

Agradecimientos

A Dios:

*Principio y fin de todos nosotros que me dio el ser,
la inteligencia y la capacidad de amar. Y el Tesoro
incalculable del Amor y apoyo de mis padres.*

Mis padres Amalia y José:

*Que siempre me han brindado su Amor, Cariño, Bondad, Ternura, Paciencia, y
apoyo incondicional. Día con día nos han educado y enseñado con su buen ejemplo, a
ser honestos, responsables, respetuosos, trabajadores y a superarnos constantemente.
Por la familia que nos han regalado.*

Este objetivo alcanzado es suyo mas que mío. Con mi respeto y admiración.

Los Amo.

A mi hermano Omar:

*Por ayudarme en las tristezas y acompañarme
en las alegrías de la convivencia familiar.
La fuerza y el cariño que nos unen son indestructibles.
Gracias por todo.*

A la Universidad Nacional Autónoma de México:

*Por ser mi segundo hogar y de muchos alumnos, por formar
profesionistas de alta eficiencia día con día. Muchas Gracias.*

*Agradezco a todas las personas que me ayudaron a
realizar este trabajo y en especial a una.*

*"Creo en un Dios solamente; y espero la felicidad después de esta vida. Creo en la
igualdad de los hombres, y creo que los deberes de los religiosos consisten en hacer justicia,
en amar al prójimo, en ser piadoso con él y en tratar de hacerlo feliz."*

*"No creo en las creencias que profesan la iglesia judía, la iglesia romana, la iglesia
griega, la iglesia turca, la iglesia protestante ni otras iglesias que me son conocidas. Mi iglesia
es mi propio pensamiento."*

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. OBJETIVO.....	2
III. GENERALIDADES.....	3
3.1 Aspectos generales para la selección de medicamentos.....	3
3.1.1 ¿Por qué es necesario hacer una adecuada selección de medicamentos?.....	3
3.1.2 Guía para la selección de medicamentos.....	4
3.1.3 Responsabilidad de la selección de medicamentos.....	5
3.1.4 Aspectos relacionados con el medicamento.....	6
3.1.5 Salud y población.....	7
3.1.6 Recursos financieros.....	7
IV. ASMA.....	9
4.1 Historia y conceptos.....	9
4.2 Mortalidad.....	10
4.3 Etiología.....	10
4.4 Anatomía y fisiología pulmonar, inmunología, Mecanismo del asma....	11
4.4.1 Anatomía.....	11
4.4.2 Sistema parasimpático.....	13
4.4.3 Sistema simpático.....	14
4.4.4 Mediadores no adrenérgicos, no colinérgicos (NANC).....	15
4.4.5 Inflamación de las vías aéreas en el asma.....	15
4.4.6 Leucotrienos.....	16
4.4.7 Limitación al flujo aéreo.....	19
4.4.8 Hiperreactividad de la vía aérea.....	20
4.5 Manifestaciones clínicas.....	20
4.6 Clasificación de la gravedad del asma.....	22
4.6.1 Asma leve.....	22
4.6.2 Asma moderado.....	23
4.6.3 Asma grave.....	23
4.7 Diagnóstico.....	23
4.7.1 Historia clínica.....	23
4.7.2 Datos de laboratorio.....	24
4.7.2.1 Biometría hemática.....	24
4.7.2.2 Cuantificación de inmunoglobulinas.....	24
4.7.2.3 Estudio citoquímico del moco nasal.....	24
4.7.2.4 Inmunodeficiencia de linfocito T.....	24
4.7.2.5 Detección de antígenos específicos.....	25
4.7.2.6 Niveles de gases en sangre arterial.....	25
4.8 Datos de gabinete.....	25

4.9 Complicaciones.....	26
4.10 Prevención.....	26
4.11 Inmunoterapia.....	26
V TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	27
5.1 Broncodilatadores.....	28
5.1.1 Metilxantinas (teofilina y derivados).....	28
5.1.1.a Mecanismo de acción.....	28
5.1.1.b Farmacocinética.....	28
5.1.1.c Acciones farmacológicas.....	29
5.1.1.d Indicaciones.....	30
5.1.1.e Toxicidad y efectos adversos.....	30
5.1.1.f Contraindicaciones.....	31
5.1.1.g Consideraciones.....	31
5.1.1.h Interacciones farmacológicas.....	31
5.1.2 Fármacos adrenérgicos (agonistas)	33
5.1.2.a Mecanismos de acción.....	33
5.1.2.b Efectos terapéuticos.....	34
5.1.2.d Farmacocinética.....	34
5.1.2.e Presentaciones farmacéuticas.....	35
5.1.2.1 β -adrenérgicos de acción corta.....	35
5.1.2.1.a Indicaciones.....	35
5.1.2.1.b Contraindicaciones.....	35
5.1.2.1.c Efectos adversos.....	35
5.1.2.1.d Consideraciones.....	36
5.1.2.1.e Interacciones farmacológicas.....	36
5.1.2.2 β -adrenérgicos de acción prolongada.....	38
5.1.2.2.a Mecanismo de acción.....	38
5.1.2.2.b Efectos farmacológicos.....	38
5.1.2.2.c Indicaciones.....	38
5.1.2.2.d Efectos adversos.....	38
5.1.2.2.e Contraindicaciones.....	38
5.1.2.2.f Consideraciones.....	38
5.1.2.3 Epinefrina.....	38
5.1.3 Fármacos antagonistas colinérgicos (muscarínicos)	41
5.1.3.a Mecanismos de acción.....	41
5.1.3.b Farmacocinética.....	41
5.1.3.c Indicaciones.....	41
5.1.3.d Contraindicaciones.....	41
5.1.3.e Efectos adversos.....	42
5.1.3.f Consideraciones.....	42
5.1.3.g Interacciones farmacológicas.....	42
5.2 Antiinflamatorios.....	44
5.2.1 Fármacos corticosteroides.....	44
5.2.1.a Mecanismos de acción.....	44
5.2.1.b Efectos adversos.....	45

5.2.1.c Interacciones farmacológicas.....	47
5.2.1.1 Corticoesteroides inhalados.....	47
5.2.1.1.a Farmacocinética.....	47
5.2.1.1.b Indicaciones.....	48
5.2.1.1.c Contraindicaciones.....	48
5.2.1.1.d Consideraciones.....	49
5.2.1.2. Corticosteroides sistémicos.....	51
5.2.1.2.a Mecanismo de acción.....	51
5.2.1.2.b Farmacocinética.....	51
5.2.1.2.c Indicaciones.....	51
5.2.1.2.d Efectos adversos.....	51
5.2.1.2.e Consideraciones.....	52
5.2.1.2.f Contraindicaciones.....	52
5.22. Fármacos bloqueantes de la liberación de mediadores y antihistamínicos.....	54
5.2.2.a.Mecanismo de acción.....	54
5.2.2.b.Farmacocinética.....	54
5.2.2.c.Indicaciones.....	55
5.2.2.d.Efectos adversos.....	55
5.2.2.e.Consideraciones.....	55
5.2.2.f.Contraindicaciones.....	55
5.2.2.1. Ketotifeno.....	57
5.2.2.1.a.Mecanismo de acción.....	57
5.2.2.1.b.Farmacocinética.....	57
5.2.2.1.c.Indicaciones.....	57
5.2.2.1.d. Efectos adversos.....	57
5.2.2.1.e. Contraindicaciones.....	58
5.2.2.1.f. Consideraciones.....	58
5.2.2.1.g. Interacciones farmacológicas.....	58
5.2.3. Fármacos inhibidores de leucotrienos.....	60
5.2.3.a.Mecanismo de acción.....	60
5.2.3.b.Farmacocinética.....	60
5.2.3.c.Indicaciones.....	60
5.2.3.d. Efectos adversos.....	61
5.2.3.e. Consideraciones.....	61
5.2.3.f. Interacciones farmacológicas.....	61
5.2.4. Fármacos inhibidores de biosíntesis de leucotrienos.....	62
5.2.4.a. Mecanismo de acción.....	62
5.2.4.b. Farmacocinética.....	62
5.2.4.c. Indicaciones.....	62
5.2.4.d. Consideraciones.....	62
5.2.4.e. Efectos adversos.....	62
5.2.4.f. Interacciones farmacológicas.....	62
VI. ESTRUCTURA Y DESARROLLO DEL PROTOCOLO DEL SELECCIÓN.....	63
6.1. Generalidades.....	63
6.1.1. Medicamentos de alivio rápido.....	63

6.1.2. Medicamentos preventivos a largo plazo.....	63
6.2. Determinación y cuantificación de criterio de selección.....	64
6.2.1 Medicamentos de alivio rápido	64
6.2.1.i. Efectividad.....	64
6.2.1.ii. Tiempo mínimo en el que alcanza su efectividad.....	64
6.2.1.iii. Vía de administración.....	65
6.2.1.iv. Inocuidad.....	65
6.2.1.v. Formas farmacéuticas disponibles.....	66
6.2.1.vi Disponibilidad.....	66
6.2.1.vii. costo.....	66
6.2.2 Medicamentos profilácticos.....	66
6.2.2.i.Efectividad.....	66
6.2.2.ii. Tiempo mínimo en el que alcanza su efectividad	67
6.2.2.iii. Vía de administración.....	67
6.2.2.iv. Inocuidad.....	68
6.2.2.v. Formas farmacéuticas disponibles.....	68
6.2.2.vi Disponibilidad.....	68
6.2.2.vii costo	68
6.2.2.viii Introducción al mercado	69
6.3. Aplicación de criterios de selección	69
6.4. Aplicación de valores.....	69
6.5. Resultados	71
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	73
7.1 Selección de medicamentos antiasmáticos broncodilatadores.....	73
7.2. Selección de medicamentos antiasmáticos profilácticos.....	74
7.3. Sobre el protocolo de selección.....	75
VIII. CONCLUSIONES.....	76
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	77

I. INTRODUCCIÓN

El farmacéutico como miembro profesional del equipo de salud, y el experto en el conocimiento de los medicamentos, puede prestar sus servicios o aportar sus conocimientos en la selección de los medicamentos en la terapia, ya que en la actualidad existe una gran diversidad y poderosos agentes terapéuticos, y de esta manera hacerle más accesible al paciente una mejor terapia, a un menor costo.

Hacer una selección de medicamentos significa elegir el mejor para curar, aliviar y/o disminuir los síntomas de una determinada patología, tomando en cuenta en el efecto terapéutico del medicamento su estabilidad y distribución dentro del organismo (farmacocinética y farmacodinamia), inocuidad, almacenamiento y costo; y de esta manera lograr una mejor calidad de vida del paciente.

En los países del primer mundo los gobiernos se preocupan por el costo de los servicios médicos de la población ya que en los últimos años estos han aumentado de manera alarmante. En México ocurre exactamente lo mismo, solo que aquí el desvío de efectivo, por parte de las autoridades de salud, hace que las terapias sean incompletas o inefectivas por lo que seleccionar los medicamentos más efectivos es una preocupación imperante.

En el caso de elección de los medicamentos antiasmáticos, la respuesta terapéutica o tóxica a los fármacos varía de unos pacientes a otros en función de las características del fármaco, de la vía en que se administre, de las características del paciente y el tipo de asma que padezca, así como de las interacciones con otros fármacos que se administren simultáneamente.

En la actualidad más de 100 millones de personas en todo el mundo padecen asma, el impacto social y económico de la enfermedad a largo plazo crea para la mayoría de los países, una carga sustancial en los sistemas de atención para la salud. Cualquier estimación del costo real de una enfermedad como es el asma tiene que tomar en cuenta muchas variables y no simplemente, los costos médicos directos de la atención para la salud primaria secundaria o los medicamento habituales. También se deben considerar los costos sociales, incluyendo la reducción de la calidad de vida del enfermo, el efecto de su actual discapacidad, el efecto sobre la capacidad del paciente para trabajar y la posibilidad de muerte prematura.

Así pues, debido a la complejidad de la enfermedad y a lo vasto de la bibliografía sobre el tema en cuestiones farmacológicas, en este trabajo se presenta de manera ordenada y lógica los diferentes aspectos a cerca de la selección de medicamentos antiasmáticos como parte de una farmacoterapia, con el objeto de que sea útil para la práctica clínica de los profesionales relacionados con la salud.

II. OBJETIVO

DEFINIR LOS PARÁMETROS BÁSICOS PARA LLEVAR ACABO UNA CORRECTA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIASMÁTICOS DENTRO DE LA FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA.

III. GENERALIDADES

3.1. ASPECTOS GENERALES PARA LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS.

La selección de medicamentos es un proceso continuo, por el que se pretende asegurar la disponibilidad de los fármacos necesarios en un determinado nivel del sistema sanitario, en base a criterios de eficacia, seguridad, calidad y costo. Este proceso es participativo y multidisciplinario que pretende impulsar la utilización racional de los medicamentos.

3.I.I. ¿Por qué es necesario hacer una adecuada selección de medicamentos?

- A. Porque existe en el mercado una enorme cantidad de medicamentos disponibles, con una gran variedad de respuesta terapéutica y de amplia variedad de índices.
- B. Lo anterior dificulta que los profesionales de la salud se informen en su totalidad de los medicamentos actualmente disponibles.
- C. Además de que más del 70% de los medicamentos disponibles están duplicados, es decir, medicamentos elaborados por distintos laboratorios que poseen el mismo principio activo (ahora llamados equivalentes terapéuticos).
- D. Algunas presentaciones farmacéuticas alternativas no ofrecen ventajas claras sobre otras.
- E. De los fármacos nuevos, no siempre se cuenta con la información completa sobre efectividad y toxicidad, debido a que, en un principio los médicos no han tenido tiempo de reportar los efectos adversos que presentan sus pacientes durante el uso continuo (periodo conocido como farmacovigilancia).
- F. Y por todo lo anterior evita o desfavorece tratamientos homogéneos, es decir. crear protocolos de tratamientos que sean uniformes.

Por todo lo mencionado anteriormente, dentro de las acciones que apoyan la selección adecuada de los medicamentos se tiene: la realización de un estudio de consumo y de revisión de la utilización de medicamentos por la sociedad y consecuentemente el establecimiento de medidas de control en el uso de los medicamentos, así como también la realización de actividades educativas de actualización para los profesionales y técnicos que participen en la prescripción, dispensación, manejo y administración de medicamentos¹⁵.

Debido a la gran diversidad de alternativas farmacéuticas para una misma terapia, se hace necesario tener una guía que permita tener una base acerca de como hacer una adecuada selección de medicamentos.

3.I.2. Guía para la selección de medicamentos.

Existen algunos criterios generales que pueden ayudar a hacer una buena selección y que tienen que ver con los aspectos que ya hemos mencionado anteriormente. Algunos de esos criterios son los siguientes:

1. Seleccionar medicamentos que tengan una eficacia comprobada y un riesgo aceptable, además de un bajo costo, requiere tener la mayor cantidad de información posible sobre seguridad, afectividad e inocuidad de cada medicamento candidato.
2. Seleccionar el número mínimo de medicamentos requeridos para tratar las enfermedades predominantes en la zona.
3. En especial, para evitar la duplicación innecesaria y las similitudes estrechas en medicamentos o formas farmacéuticas. A su vez esto será posible si se conoce el tipo de población en la zona (distribución de edad y tipo de actividades de los pobladores, ya que esto tiene influencia sobre las enfermedades endémicas o más comunes, así como el clima imperante en la región).
4. Seleccionar productos farmacéuticos para los cuales se hallan establecido normas de calidad adecuada. Generalmente estas normas están contenidas en los compendios nacionales e institucionales del tipo de: Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, la USP o la Farmacopea Europea.
5. Comparar y evaluar los medicamentos que tienen la efectividad conocida con los de introducción reciente, tomando en cuenta para estos últimos no siempre se ha generado la información suficiente para conocer todos los efectos adversos que son susceptibles de provocar. Si embargo, la mayoría de los fármacos nuevos tienen ventajas terapéuticas sobre los antiguos, puesto que estos últimos son los patrones de comparación, en acción farmacológica, sobre los primeros, y actualmente los laboratorios farmacéuticos no intervienen en una nueva molécula a menos que esta tenga ventajas comparativas sobre las actuales.
6. Deben investigarse y evaluarse a fondo las contraindicaciones, advertencias y efectos adversos a fin de obtener el índice de beneficio/riesgo del producto, tomando en cuenta que para medicamentos nuevos esa información no siempre esta disponible.
7. Introducir productos combinados (polifármacos) solo cuando ofrecen ventajas farmacológicas y/o terapéuticas con respecto a la administración de cada componente por separado.
8. Ante diversas alternativas disponibles, incluir la alternativa de preferencia por el personal médico de la institución. Esto se debe a que el personal tiene más experiencia con esos medicamentos.
9. Evaluar el impacto administrativo y de costos de los productos seleccionados en términos tales como facilidad de compra, almacenamiento, distribución y unidades de dosificación requerida promedio por unidad de tiempo (dosis/día).

3.I.3. Responsabilidad en la selección de medicamentos.

Con fundamento en todo lo anterior, se entiende que la selección adecuada de los medicamentos mínimos con los cuales contar, es una gran responsabilidad que debe ser compartida por todo el equipo de salud, a todos los niveles, desde centros asistenciales y hospitalarios, farmacias comunitarias, por los Comités de Farmacia y Terapia, que incluyen médicos, farmacéuticos, enfermeras, trabajadores sociales, etcétera. Para estos comités, se han publicado guías selectas para la preparación de un sistema de formularios, las cuales mencionamos a continuación:

- 1) El Equipo de Salud y el Comité de Farmacia, deben contar con políticas que proporcionen una evaluación o aprobación, selección, procuración, almacenamiento, distribución, seguridad en el uso y otras cuestiones relacionadas con los medicamentos y que se deben publicar en medios al alcance de todo el personal.
- 2) Los fármacos incluidos en el formulario, por el Comité de Farmacia, debe hacerse usando los nombres genéricos, a pesar de que los nombres comerciales sean de uso común en la institución. Se debe alentar al personal que prescribe medicamentos, lo haga haciendo uso de nombres genéricos.
- 3) Limitar el número de fármacos y medicamentos disponibles rutinariamente en la farmacia para mejorar el cuidado de los pacientes y rendir beneficios financieros. Estos beneficios pueden incrementarse a través del uso de *equivalentes genéricos* (medicamentos considerados idénticos con respecto a sus componentes activos, por ejemplo, dos marcas de ampicilina), y *equivalentes terapéuticos* (medicamentos que difieren en su composición o en su principio activo que tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy similares, como dos distintos antiácidos). El comité debe establecer políticas y procedimientos que gobiernen el dispensado de equivalentes genéricos y equivalentes terapéuticos; tales políticas deben incluir los siguientes puntos:
 - El farmacéutico es responsable de seleccionar los equivalentes genéricos disponibles aquellos que se puedan usar para surtir una prescripción médica que solicite un producto farmacéutico en particular.
 - El personal que prescribe tiene la opción de especificar la marca o proveedor del fármaco que indica la prescripción; la decisión de hacerlo debe desencadenar en consideraciones farmacológicas o terapéuticas (o en ambas) relativas al paciente en particular.
 - El comité es responsable de determinar aquellos productos (si los hay) que deban de considerarse como equivalentes terapéuticos. Deben delinear claramente las condiciones y procedimientos para dispensar una alternativa terapéutica en lugar del medicamento prescrito.
 - Se deben de hacer provisiones en el caso de que sea justificable usar fármacos y medicamentos no incluidos en el formulario por el personal médico.
 - El farmacéutico debe ser responsable de las especificaciones de la calidad, cantidad y fuente de suministro de todos los fármacos, productos químicos, biológicos y preparaciones farmacéuticas utilizados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Cuando sea aplicable, tales productos deberán

cumplir las especificaciones compéndiales de las farmacopeas.

A nivel regional, la responsabilidad de la regulación de la selección de los medicamentos en los servicios de seguridad social compete a los Ministerios de Salud, y en caso de México, Secretaría de Salud (SSA), la cual realiza esta función por la definición del Cuadro Básico de Medicamentos, el cual se actualiza periódicamente buscando incluir los nuevos desarrollos de la terapéutica, una vez que se considera que la información sobre los nuevos fármacos es suficiente.

En el ámbito internacional, la responsabilidad se sitúa sobre la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual está realizando programas de Acción Sobre Medicamentos Esenciales, que busca determinar las pautas para una mejor selección de los medicamentos.

Existen tres aspectos fundamentales para realizar una acertada selección de medicamentos. Que tiene que ver con:

1. El medicamento.
2. Salud y población.
3. Recursos financieros.

3.1.4. Aspectos relacionados con el medicamento.

- I. **Eficacia.** Puede definirse como la capacidad de un fármaco para aliviar una enfermedad o síntoma. Los miembros de una determinada categoría terapéutica pueden variar en eficacia, y es necesario seleccionar aquellos que sean los mejores.
- II. **Inocuidad.** En general se refiere a carencia de efectos indeseables. Ningún fármaco está exento de estos efectos, pero algunos los tienen en mayor grado que otros. Es por ello que tiene que revisarse este aspecto tan importante de los medicamentos cuando deba elegirse un grupo de estos.
- III. **Calidad.** Se refiere a la adhesión a especificaciones de un medicamento o fármaco. La palabra calidad no tiene un significado en absoluto. Quiere decir "mejor para el consumidor dentro de ciertas condiciones". Estas condiciones son: su uso actual y el precio de venta del producto. La calidad de un fármaco debe considerarse como algo que tiene relación con el costo del mismo.
- IV. **Estabilidad.** Se define como la propiedad de un fármaco o medicamento de conservar sus propiedades físicas, químicas, organolépticas, farmacológicas y terapéuticas en un intervalo de tiempo razonable.
- V. **Almacenamiento.** Dependiendo de la capacidad existente en el almacén de la farmacia del hospital o comunidad, algunos medicamentos serán más fáciles de conservar.
- VI. **Disponibilidad.** Este criterio se refiere a la disponibilidad de los medicamentos en diferentes áreas, es decir, la disponibilidad de adquirir un medicamento cuando sea necesario.
- VII. **Riesgo.** El riesgo de utilizar el medicamento depende de sus efectos adversos y de la información disponible sobre sus propiedades farmacológicas.
- VIII. **Precio.** Es el valor en el cual se le coloca un medicamento en el mercado.

3.I.5. Salud y población.

Un criterio que jamás debe olvidarse en la selección de los medicamentos en una terapia, es la consideración de la población, tanto la que acude a consulta, como la que sirve al hospital. Se debe considerar los hábitos de la población, el clima del lugar, los recursos naturales que generalmente condicionan las ocupaciones predominantes, y por ende, las enfermedades ocupacionales más comunes. Por ejemplo, en los lugares donde hay cementeras, los habitantes generalmente padecen enfermedades del tracto respiratorio, por inhalación de polvo.

Por otra parte la distribución de la población. La gente mayor de 50 años tiene problemas de salud muy distintos a los niños y adolescentes. También la distribución de la riqueza influye en el perfil de enfermedades de la región. Ya que algunas se desarrollan en medios pobres e insalubres, donde no se tiene una limpieza adecuada.

En resumen, es fundamental hacer un estudio de tipo demográfico y epidemiológico para elegir el perfil de medicamentos más adecuado y realizar un formulario apto para el hospital del cual se trate.

3.I.6. Recursos Financieros.

En el aspecto financiero es muy importante tener dos puntos de vista: el presupuesto del hospital, pero mucho más importante el presupuesto del paciente.

En el aspecto financiero del hospital, el comité de selección de medicamentos debe contar con el presupuesto necesario para llevar a cabo los estudios mínimos para una adecuada selección de los medicamentos, y tener bien claro que su función, del comité de farmacia, no termina con la selección de los medicamentos, sino que también entra en sus funciones educar a todo el equipo de salud en las decisiones tomadas y en las razones de estas, así como estudiar los reportes de retroalimentación para así revisar o reafirmar las decisiones tomadas. Es importante tener algunos aspectos económicos muy presentes:

1. Llevar a cabo estudios de consumo y revisión periódica de la utilización de los medicamentos.
2. Establecimiento de medidas de control en el uso de medicamentos.
 - * Control de duración de los tratamientos.
 - * Fundamental apoyo del laboratorio en el diagnóstico de la patología, para así evitar terapias equívocas, y con ello desperdicio de medicamentos.
3. Contar con actividades educativas de actualización para los profesionales de la salud que participen en la prescripción, dispensación y administración de los medicamentos.

Por parte del paciente es importante considerar la patología padecida ya que:

El análisis costo-eficacia es un procedimiento ampliamente utilizado para determinar el valor de una intervención sobre la salud. Su objetivo es determinar el cociente entre el costo y la eficacia, es decir, el costo en pesos por unidad de mejoría de la salud obtenida por una intervención específica comparada con una intervención

intervención alternativa bien definida^{17, 18}.

El análisis costo-eficacia sirve de ayuda para seleccionar las estrategias clínicas que conducen a una mayor mejoría de la salud para un determinado gasto. Esto se hace estimando tanto los costos como los efectos sobre la salud de las estrategias alternativas, especificando los costos en pesos y los cambios en la salud que intervienen. Como estos cambios abarcan toda la gama de cuidados de la salud y afectan a hospitales, médicos, sistemas sanitarios, aseguradores, programas gubernamentales y los pacientes, los análisis costo-eficacia han ganado amplio prestigio y comienzan a ser utilizados en algunos países como método para decidir que fármacos o que otros tratamientos se ponen a disposición de los planes de salud nacional. Este método se puede utilizar para diseñar directrices clínicas y la autorización comercial para fármacos y otras modalidades terapéuticas; es probable que se utilice cada vez más a la hora de tomar decisiones sobre la cobertura de seguros^{18, 19}.

El análisis costo-eficacia es un método útil para expresar el posible efecto favorable que puede derivarse de una determinada inversión. Como los programas raramente ahorran costos y vidas simultáneamente, el beneficio relativo conseguido con una inversión puede compararse con el que se esperaría de otra similar. Los análisis costo-eficacia también ayudan a los planificadores sanitarios a calcular el máximo beneficio que puede obtenerse de una determinada cantidad de dinero o determinar el procedimiento económico de conseguir un determinado nivel de eficacia. El método no permite hallar el mayor beneficio posible, puesto que ambos no pueden obtenerse simultáneamente^{17, 18, 19}.

Cálculo de costos. En cualquier análisis de costo-eficacia realizado sobre tratamientos farmacológicos y médicos en general se incluyen todos los costos médicos directos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en cuestión, así como cualquier otro costo específico de la enfermedad que pueda ser inducido o evitado. Por ejemplo, en un análisis costo-eficacia sobre la reducción de síntomas del asma deben incluirse los costos del tratamiento y considerar cualquier costo correlación al corazón que pueda evitarse o dañarse^{17, 18, 19}.

IV. ASMA

4.1. Historia y concepto.

Como ya se ha mencionado, el asma es una enfermedad de la cual se tienen conocimientos desde tiempos inmemoriales, desde entonces se ha tenido conocimiento de tratamientos y etiologías acerca de este padecimiento.

Hipócrates (460-377 a.C.) fue quien usó por primera vez la palabra Asma, término griego que significa jadear o respirar con rudeza, para describir el "acortamiento episódico" de la respiración. Sin embargo, la descripción antigua más exacta sobre esta enfermedad la realizó Areteo de Cappadocia, en el siglo II a.C. Areteo registró con acuciosidad la facies de ansiedad del paciente asmático, el aleteo nasal, la sensación de sofocación y la escasa expectoración espumosa; atribuyó la causa a la humidificación del "neuma" por un tumor viscoso en los pulmones, el sitio primario de la enfermedad. Los violentos movimientos del diafragma y la pared torácica durante el ataque asmático se atribuyeron a la participación simpática¹.

En la actualidad El Consejo Internacional para el Diagnóstico y Tratamiento del Asma de 1992 propone la siguiente definición:

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en las que varias células juegan un papel, incluyendo los mastocitos, y los eosinófilos. En los individuos susceptibles, esta inflamación produce síntomas que generalmente están asociados con una obstrucción variable al flujo aéreo que es reversible en forma espontánea o con medicación, y produce un aumento de la respuesta de las vías aéreas a diversos estímulos⁴. Sin embargo, el consenso internacional pediátrico publicado en ese año⁵, no decidió incluir el concepto de inflamación mediada por eosinófilos pues consideraron que aun es necesario realizar más estudios en niños para demostrar la existencia de una inflamación en todos los casos de asma en la edad pediátrica. En términos más informales el asma es un estrechamiento generalizado de las vías aéreas cuya severidad cambia de manera espontánea o como resultado de un tratamiento^{1, 2, 20, 22}.

4.2. Mortalidad

A pesar de estas observaciones tan tempranas, el asma no se considero como una enfermedad potencialmente fatal y se enseño así en las escuelas de medicina hasta ya muy avanzado el presente siglo. No fue sino hasta la década de los 60s, el observar un incremento en las muertes por asma, cuando comenzaron a cambiar las actitudes. En la actualidad, por lo menos 40,000 muertes por año en todo el mundo pueden atribuirse probablemente al asma.

En la actualidad, la información sobre mortalidad puede tener un valor limitado. Esto se debe a que son pocos los países que mantienen registros, ya que existen diferencias en la forma en que los médicos pueden registrar la causa de muerte. Sin embargo un estudio americano recientemente sugirió que se subestima el nivel real de muertes inducidas por asma.

Es todavía más preocupante el hecho de que, a pesar del uso de corticosteroides inhalados para el tratamiento de la enfermedad, continua aumentando las tasas de mortalidad por asma. Parte de las especulaciones se han dirigido al uso o abuso de los β -agonistas, particularmente los compuestos de larga duración. Además también se ha sugerido que el aumento en la contaminación de aire juega un importante papel en el incremento de la mortalidad. En 1994 el 70% de los asmáticos mexicanos vivían en áreas en donde por lo menos la calidad de aire se había rebasado una o más veces¹⁴.

Un estudio británico sobre mortalidad en asmáticos menores de 65 años de edad, mostró que hay varios factores que tienden a contribuir a la muerte del paciente.

- Los pacientes que fallecieron sufrieron generalmente asma crónica y tenían antecedentes de ataques intermitentes severos.
- Los pacientes no habían sido tratados adecuadamente y con frecuencia no se habían aplicado medidas preventivas.
- La falla por parte de los pacientes, familiares, y médicos para conocer la severidad del asma con frecuencia retraso el tratamiento adecuado.
- De las muertes investigadas el 86% ocurrió en la casa o el trabajo, reflejando la rapidez con que se puede presentarse un deterioro.

4.3. Etiología.

El asma bronquial, es un síndrome caracterizado por la obstrucción generalizada reversible de las vías aéreas, común en gente adulta y más aún en niños, que se instaura de forma recurrente, inducida por estímulos que por sí mismos no son nocivos para el resto de la población, secundaria a alteraciones bioquímicas de las células blanco^{1, 3, 6}. Los agentes etiológicos del asma son tan vastos y diversos que con fines prácticos conviene clasificarlos según su mecanismo primario de acción, en dos grandes grupos: inmunógenos y no inmunógenos (Cuadro 1)^{1, 3, 7}.

Cuadro 1. Clasificación de los agentes etiológicos del asma¹.

<i>Immunógenos</i>	<i>No inmunógenos</i>
- Antígenos naturales y sintéticos.	- Estrés, emociones, frío, ejercicio, etc.
- Haptenos naturales y sintéticos.	- Agentes biológicos: virus, bacterias, hongos.
	- Irritantes: Bióxido de nitrógeno, Bióxido de azufre, ozono, etc.
	- Medicamentos: antiinflamatorios no esteroideos.

A su vez estos agentes pueden clasificarse en naturales y sintéticos, y estos a su vez, de origen animal y de origen vegetal⁹.

El grupo de agentes etiológicos que induce asma mediante algún mecanismo que no involucra al sistema inmune aumenta en forma acelerada y paralela con la actividad bronquial, todo este tipo de agentes etiológicos causa verdaderos estragos en las vías aéreas de individuos expuestos a ellos ocupacionalmente. Hay una variante de la enfermedad, denominada asma ocupacional, que representa un grupo importante en la población general que habita las atmósferas contaminadas (Distrito Federal, Monterrey, Guadalajara, etcétera)^{1, 7}.

Según el agente causal o etiológico, el asma puede clasificarse en: inmunopatogénica y no inmunopatogénica (Cuadro 2).

Pero invariablemente, en todos los pacientes con asma los hallazgos anatomopatológicos son iguales, no importa la variante de la que se trate¹³.

Cuadro 2. Clasificación patogénica del asma¹.

<i>Inmunopatogénica</i>	<i>No Inmunopatogénica</i>
Por hipersensibilidad tipo I B) tipo III y por C) dual	Por disfunción del sistema nervioso autónomo. Por desequilibrio de la síntesis del metabolitos del ácido araquidónico.
Por inmunodeficiencia de A) de IgA, y B) de linfocitos T.	Mixta.

4.4. Anatomía y Fisiología pulmonar, Inmunología, Mecanismos del asma.

La respiración representa un intercambio gaseoso entre los tejidos corporales y el medio ambiente exterior. El oxígeno se suministra a los tejidos para que lo utilicen en varios procesos metabólicos y el bióxido de carbono, que es el producto de desecho de estas actividades, se elimina del cuerpo. Además, la evaporación de agua proveniente de las vías respiratorias ayuda regular la temperatura del cuerpo.

4.4.1. Anatomía.

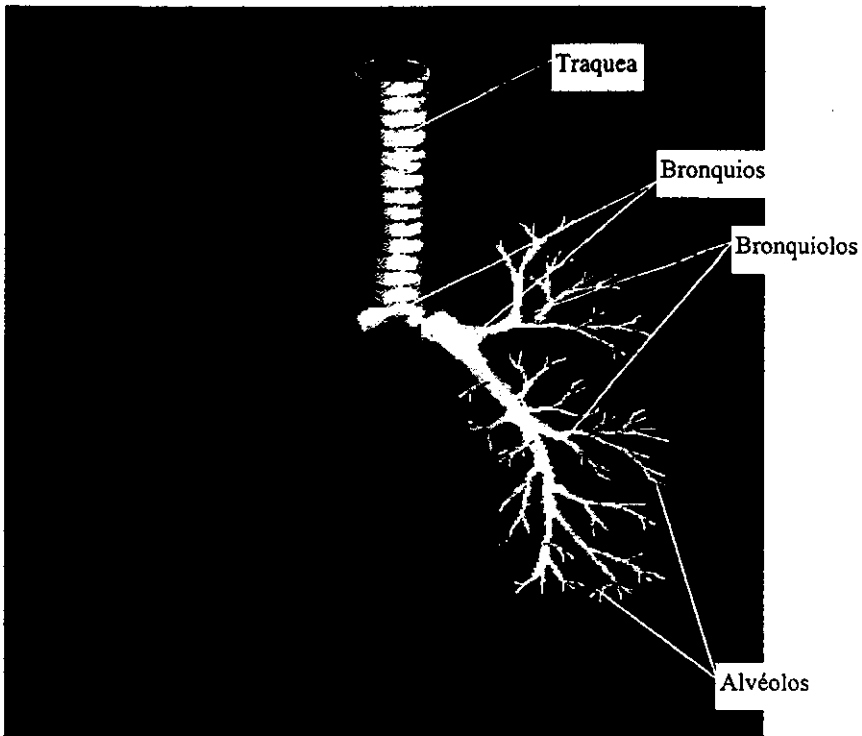
Estructuralmente, el pulmón esta dividido en dos unidades funcionales. Una parte es la responsable del intercambio gaseoso (alvéolos) y la otra es la responsable de la movilización del aire hacia y desde, estas unidades de intercambio gaseoso (bronquios). Fisiológicamente, el pulmón también elabora muchos compuestos y metaboliza otros.

El asma es una enfermedad de los tubos (bronquios y bronquiolos) que conducen el aire hacia y desde, los sacos alveolares. Y a menos que haya una enfermedad

coexistente los alvéolos están normales como lo es el intercambio gaseoso.

La vía aérea que inicia en la nariz se continua con la nasofaringe y luego con la faringe - parte posterior de la garganta. La faringe también se conecta con la parte posterior de la boca. Toda esta parte desemboca en la traquea. La traquea se biturca (se divide en dos) en un lugar anatómico llamado carina, convirtiéndose en dos bronquios principales.

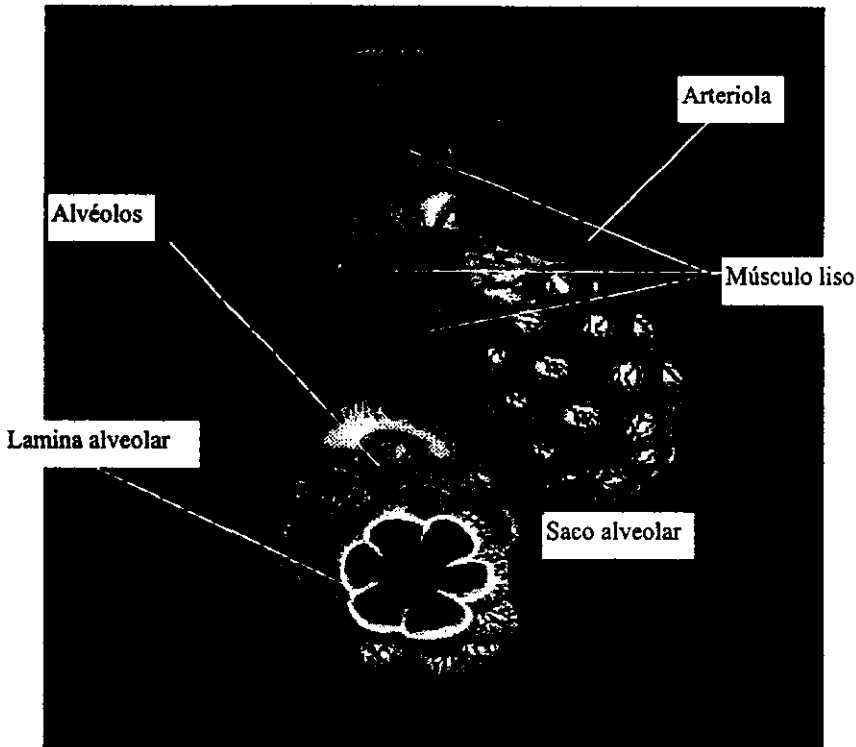
Figura 1. Vías respiratorias inferiores.



Toda la ramificación bronquial se presenta como bifurcaciones. Este patrón de ramificaciones no es regular ni simétrico. La rama del bronquio derecho principal se divide eventualmente en tres bronquios lobares (como resultado de dos ramificaciones). Estos bronquios se dirigen a los lóbulos derecho superior, medio e inferior. La rama del bronquio izquierdo principal se divide en dos bronquios lobares que se dirigen hacia los lóbulos superior, medio e inferior izquierdos. Esta ramificación continua aproximadamente por 23 generaciones. Conforme los tubos se hacen más pequeños se les da el nombre de bronquiolos terminales. Después de este punto se les denomina bronquiolos respiratorios.

El intercambio gaseoso se efectúa desde los bronquiolos respiratorios en adelante. Los conductos alveolares nacen de los bronquiolos respiratorios y los sacos alveolares se originan a partir de los conductos alveolares. Hay más de 1 millón de bronquiolos terminales, más de 15 millones de conductos alveolares y aproximadamente 300 millones de sacos alveolares. Los alvéolos son la porción terminal del árbol respiratorio. Son estructuras microscópicas con paredes muy delgadas. Esta estructura permite el intercambio gaseoso entre los capilares pulmonares y los espacios alveolares.

Figura 2. Estructura del árbol bronquial.



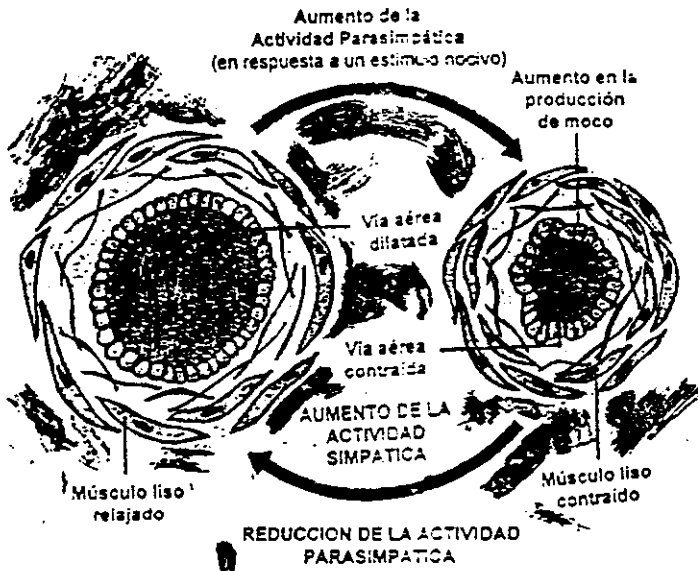
4.4.2. Sistema parasimpático.

Las fibras motoras del **nervio vago**, las cuales liberan el neurotransmisor **acetilcolina**, se encuentran dentro de las paredes de los bronquios. Estas inervan distintas glándulas, el músculo liso de las vías respiratorias y los vasos sanguíneos pulmonares. La estimulación del nervio vago produce broncoconstricción principalmente en las vías respiratorias grandes. Las fibras sensoriales del nervio vago llevan información desde los quimiorreceptores hacia el centro respiratorio.

4.4.3. Sistema simpático.

Los nervios de este sistema inervan los vasos sanguíneos y las glándulas en los pulmones. Sin embargo, no hay nervios en el músculo liso bronquial. Por ende, hay poco control simpático directo sobre el diámetro de la vía respiratoria. Todos los efectos simpáticos (como la broncodilatación) son provocados por los niveles circulantes de catecolaminas, como sería la adrenalina que liberan las glándulas adrenales hacia el interior de la corriente sanguínea.

Figura 3. Actividad del sistema nervioso en el pulmón



Algunos estudios han encontrado adrenoceptores- β en el músculo liso, el epitelio y las glándulas, así como en cantidades muy grandes, en los alvéolos pulmonares. La densidad de estos receptores aumenta conforme uno descende desde la traquea hasta los bronquiolos. La mayoría de los adrenoceptores- β en los pulmones de los humanos son de receptores β_2 . La estimulación de estos receptores ya sea por la adrenalina del propio cuerpo o por medio de medicamentos (agonistas del receptor β) produce una relajación del músculo liso, la inhibición de la liberación de mediadores químicos de los mastocitos y una depuración mucociliar. Estas acciones explican el uso de los agonistas β_2 para el alivio de los síntomas del asma.

4.4.4. Mediadores no adrenérgicos, no colinérgicos (NANC)

Ha aumentado la evidencia de que la función de la vía aérea se ve influida por mediadores neurales distintos a la acetilcolina y la noradrenalina, a los cuales se les denomina NANC. La demostración de una red de nervios que contienen potentes péptidos, además de los neurotransmisores clásicos, ha reavivado el interés en la teoría de que el asma puede vincularse con una anomalía en el control neural de las vías aéreas.

Algunos de los neuropéptidos más investigados incluyen a la sustancia P, las neurocininas A y B, el péptido relacionado al gen de la calcitonina y el péptido intestinal vasoactivo. Estos pueden ser liberados en respuesta a una irritación de las fibras-C y contribuir al desarrollo de algunas manifestaciones características de un ataque de asma. Esto incluye la producción de moco, la contracción del músculo liso, la fuga de plasma desde los vasos sanguíneos y la activación de ciertas células inflamatorias.

Estos neuropéptidos son inactivados por una enzima llamada endopeptidasa neural (NEP) la cual está presente en la superficie de las células que recubren el epitelio de las vías aéreas. Tanto el incremento en la liberación de neuropéptidos, como la reducción de la actividad de la NEP, o ambos, podrían estar involucrados en las exacerbaciones del asma.

4.4.5. Inflamación de las vías aéreas en el asma.

El uso del lavado broncoalveolar ha dado a los investigadores la oportunidad de estudiar la presencia de varias células y mediadores químicos en los pulmones de los pacientes asmáticos. Esta técnica ha proporcionado la evidencia más convincente que vincula los desórdenes de la función pulmonar con un tipo de inflamación de la mucosa. También explica por qué los medicamentos con acción antiinflamatoria, como los corticosteroides, tienen un efecto benéfico en el asma como tratamiento preventivo.

En términos más sencillos, la inflamación puede definirse como una reacción de defensa hacia un daño, que surge del daño celular resultante.

En todas las formas de asma hay una fuerte evidencia que establece que los mástocitos y los eosinófilos son las células más importantes, que provocan la inflamación de las vías aéreas. Esto ocurre debido a su capacidad para secretar una amplia variedad de mediadores químicos que actúan tanto directamente en la vía aérea como indirectamente, a través de los mecanismos neurales descritos anteriormente. Técnicas recientes han identificado el papel pivote de los linfocitos T que liberan citocinas multifuncionales. Hay otras células que pueden producir citocinas, incluyendo las células que son parte de las vías aéreas y que se piensa que, son importantes para mantener la respuesta inflamatoria.

En las etapas tempranas del asma, los procesos inflamatorios son potencialmente reversibles mientras que no haya daño permanente a la estructura de las vías aéreas. Las anomalías que pueden encontrarse en estas etapas relativamente tempranas de la condición, incluyen el edema (inflamación) de las vías aéreas, a la pérdida de las células de recubrimiento de las vías aéreas (descamación

epitelial) y bloqueo del centro de las vías aéreas con tapones de moco. Todas estas son anomalías potencialmente reversibles con tratamiento antiinflamatorio efectivo.

El asma crónica está asociada con otros cambios estructurales que tienen una menor reversibilidad. Estos incluyen el engrosamiento de la membrana basal de la pared de la vía aérea, el crecimiento de las células caliciformes productoras de moco del epitelio, la función de nuevos vasos sanguíneos en el músculo liso del pulmón, aumento en el tamaño de este músculo liso, finalmente, la remodelación del tejido conectivo fibroso (Fibrosis). Todos estos cambios contribuyen al estrechamiento de las vías aéreas, dificultando subsecuentemente la respiración.

La visión actual de asma es que, esta involucra la inflamación crónica de las vías aéreas causando limitación al flujo de aire y una mayor reactividad de las vías aéreas. Esto, a su vez, predispone al estrechamiento de las vías aéreas en respuesta a varios estímulos, particularmente a los alérgenos inhalados.

Para que un individuo reaccione a un alérgeno inhalado, tal persona debe, primero, haber sido sensibilizada a él. Este proceso de sensibilización involucra a las células de la mucosa respiratoria llamadas células dendríticas, junto con los linfocitos TH y los linfocitos B.

Las células dendríticas recogen al alérgeno inhalado y lo presentan a los linfocitos TH. En un individuo atópico, los linfocitos TH2 liberan citocinas IL-3, IL-4 e IL-5. La IL-4 activa a los linfocitos para producir anticuerpos específicos que reconocen a la estructura del alérgeno. Estos anticuerpos son las inmunoglobulinas E (IgE) y, una vez que han sido liberados por los linfocitos B, son recogidas y llevadas a la circulación por los receptores de superficie de otro tipo de la célula - los mastocitos.

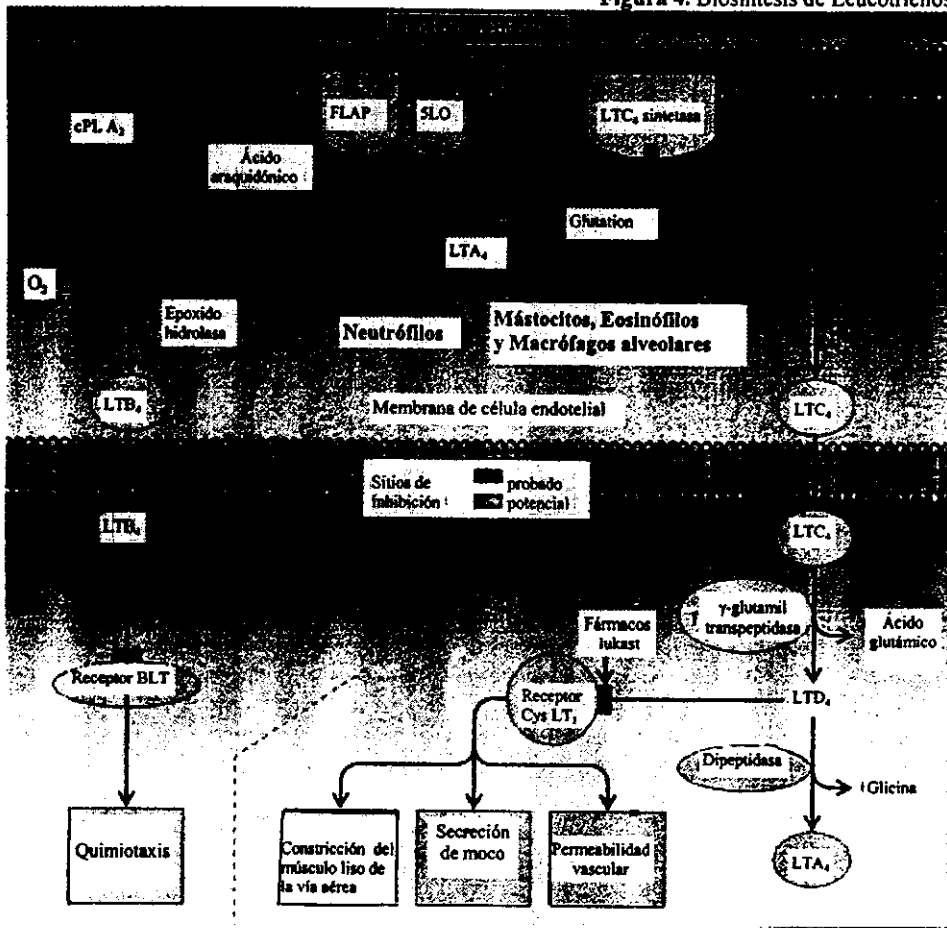
En contraste, en una persona no atópica, los linfocitos TH1 liberan un interferón que desactiva a los linfocitos B, provocando supresión de anticuerpos IgE.

Cuando una persona sensibilizada encuentra nuevamente el alérgeno, este es recogido y unido a la superficie de los mastocitos por las IgE. Este proceso activa a los mastocitos. Una vez activados liberan mediadores químicos hacia el interior de los tejidos, circundantes, entre los que se incluye la histamina, el Leucotrieno C4 (LTC₄), la prostaglandina D2 (PGD₂), la bradicinina y el factor activador de plaquetas (PAF). Se cree que estos potentes mediadores son responsables, en mucho, del estrechamiento de las vías aéreas en el asma mediante la constricción del músculo liso de la vía aérea.

4.4.6. Leucotrienos.

Los leucotrienos son una familia de mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico. Son producidos por muchas células, incluyendo a mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, basófilos, y macrófagos. Hay 5 leucotrienos; LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄. Los últimos tres se denominan leucotrienos cisteinilo. A continuación se muestra la vía para la generación de los leucotrienos.

Figura 4. Biosíntesis de Leucotrienos.



El ácido araquidónico es un ácido graso unido a la membrana. La forma libre del ácido araquidónico (después de la segmentación de la membrana) es un punto de inicio de dos cascadas que producen mediadores inflamatorios. Puede ser influenciado por la ciclooxigenasa y convertirse en prostaglandinas y tromboxano. También puede unirse con la proteína activadora 5-lipooxigenasa (FLAP) y ser presentado a la enzima 5-lipooxigenasa (5-LO). Este proceso enzimático de dos pasos pasa por una forma intermedia conocida como 5-HPETE (5-hidroxi-peroxi-6,8,11,14-ácido eicosatetraenoico) luego se convierte a LTA₄. A su vez, este puede convertirse a LTB₄ por medio de hidrolasa LTA₄ o en LTC₄ por medio de la sintetasa LTC₄. Secuencialmente, el LTC₄ es convertido a LTD₄ y LTE₄. El LTB₄ se encuentra más frecuentemente en los neutrófilos y se une al receptor BLT (que es la abreviatura de

Leucotrieno B), el papel más importante del LTB_4 el ser un potente atrayente de neutrófilos. El LTB_4 no está considerado como un contribuyente importante de la respuesta en el asma o la alergia.

Todos los leucotrienos cisteinilo (LTC_4 , LTD_4 y LTE_4) se unen a los receptores $cysLT_1$ y causan la constricción del músculo liso, aumentan la permeabilidad vascular y el edema, aumentan la producción de moco y la atracción de las células inflamatorias. Normalmente, los leucotrienos cisteinilo son producidos por los mastocitos y los eosinófilos. Un segundo receptor del leucotrieno ($cysLT_2$) está presente en pulmón, pero se encuentra confinado a los vasos sanguíneos. El papel de este segundo receptor no es claro.

En el siguiente diagrama, se muestran los efectos de los leucotrienos relacionados con el asma.

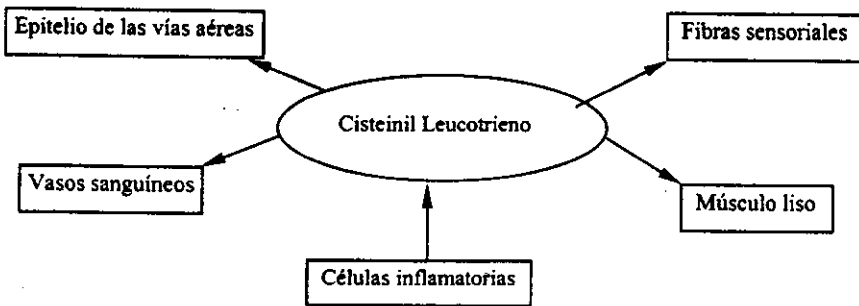


Figura 5. Lugares y efectos potenciales de los cisteinil leucotrienos relevantes para su papel patofisiológico en el asma.

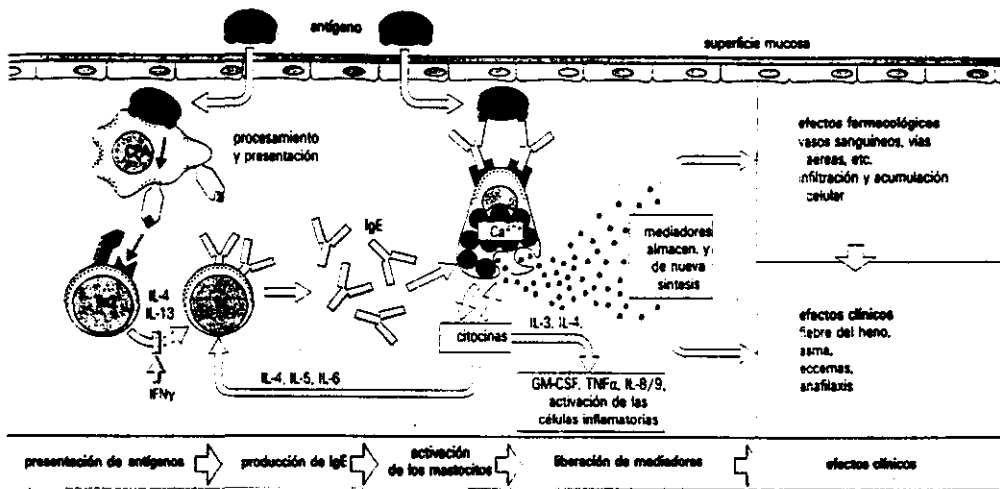
Como puede verse en este diagrama, los leucotrienos son compuestos inflamatorios potentes que contribuyen a la patología de asma. Los leucotrienos:

- Aumentan la producción de moco de las células caliciformes.
- Reducen la motilidad ciliar en el epitelio respiratorio, lo cual origina una reducción del transporte mucociliar y, combinando con la mayor producción de moco, ocasiona la formación de tapones de moco.
- Estimulan la contracción de las células del músculo liso, provocando broncoconstricción.
- Aumentan la proliferación de las células del músculo liso ocasionando la hipertrofia.
- Causa fuga de líquidos de los vasos sanguíneos pulmonares provocando el edema y la congestión pulmonar.
- Reclutan células inflamatorias, específicamente los eosinófilos.
- Estimulan a los eosinófilos para que liberen proteínas tóxicas para el epitelio respiratorio y provocan la descamación de las células epiteliales.
- Sensibilizan a las fibras-C sensoriales; que en combinación con la descamación epitelial, producen hiperreactividad.

La visión tradicional en la inflamación del asma, la cual se maneja hasta muy recientemente, solo involucra a los mastocitos en la inflamación del asma. Actualmente, se cree que los mastocitos desempeñan un importante papel en la respuesta inmediata de una persona sensibilizada por la exposición a cierto alérgeno. En otras palabras, participan en el asma agudo. Sin embargo, actualmente la investigación sugiere que los mastocitos probablemente no participan de manera importante en las condiciones crónicas.

La visión actual, es que el asma es una condición inflamatoria muy compleja que involucra no solo a los mastocitos si no a otras células que liberan una amplia variedad de mediadores químicos. Estos tienen numerosos efectos, que aumenta y prolonga la inflamación de las vías aéreas.

Figura 6. Inducción y mecanismos efectores en el asma.



4.4.7. Limitación al flujo aéreo.

Las limitaciones al flujo aéreo pueden presentarse debido a que, en los asmáticos, las vías aéreas son hiperreactivas a una amplia variedad de estímulos. Una vez estimuladas, pueden combinarse muchos factores para limitar el flujo de aire en un paciente asmático. Entre los individuos asmáticos, estos factores varían y en la misma persona, hay variaciones con el tiempo. Esto hace que el asma tenga una presentación clínica variable.

En el asma, los episodios recurrentes con restricción al flujo de aire tienen cuatro formas, cada una relacionada con una respuesta inflamatoria de la vía aérea:

- Broncoconstricción aguda.
- Edema o inflamación de la pared de la vía aérea (por el aumento de la permeabilidad

vascular).

- Formación crónica de tapones de moco (bloqueo completo de una vía aérea con moco).
- Remodelación de la vía aérea (cambios crónicos como la hipertrofia muscular).

En el asma la limitación al flujo aéreo puede ser reversible, irreversible o tener ambos componentes. La obstrucción reversible al flujo aéreo es más característica del asma y es más común en la enfermedad menos severa (en términos de cambios inflamatorios). En algunos asmáticos puede desarrollarse la limitación irreversible al flujo de aire. Probablemente esto se origina debido a un aumento en el grosor de las paredes de la vía aérea debido a la acumulación de células inflamatorias, al edema y al aumento en el grosor del músculo liso.

4.4.8. Hiperreactividad de la vía aérea.

La mucosa inflamada de las vías aéreas en los asmáticos es anormalmente sensible a una diversidad de estímulos no alérgicos y no sensibilizantes, incluyendo el ejercicio, el aire frío, el polvo, el humo y los químicos como la histamina. En los asmáticos, la hiperreactividad de la vía aérea siempre está presente, aun cuando no tengan síntomas obvios de su condición.

La reactividad puede aumentar después de las infecciones virales de las vías respiratorias superiores y después de la exposición a alérgenos (ambos causan inflamación adicional) - un efecto, que frecuentemente dura por espacio de varios días. La hiperreactividad puede reducirse evitando los alérgenos conocidos o por el uso regular de medicamentos profilácticos.

Invariablemente del tipo de asma que se padezca las consecuencias son las mismas en ambos casos.

4.5. Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, el asma puede manifestarse de manera polisintomática o monosintomática. En el primer caso, los síntomas consisten en disnea de aparición súbita, frecuentemente intensa y rápidamente progresiva, así como tos en accesos, acompañada de expectoración mucosa escasa y muy viscosa, debida a su alta concentración de iones calcio, característica que la hace de difícil expulsión. Entre los signos sobresalientes destacan las sibilancias audibles a distancia y a los que reflejan el aumento del trabajo ventilatorio. Este prototipo de cuadro clínico corresponde a la denominada *respuesta asmática inmediata*, o sea, a la crisis asmática. Su instalación requiere en promedio de 10 minutos después del enfrentamiento con el agente desencadenante, dura alrededor de una hora o dos horas, es de intensidad variable y habitualmente la respuesta terapéutica es excelente. No obstante, el ataque asmático puede adoptar otras formas de presentación, independientemente del mecanismo patogénico subyacente¹³.

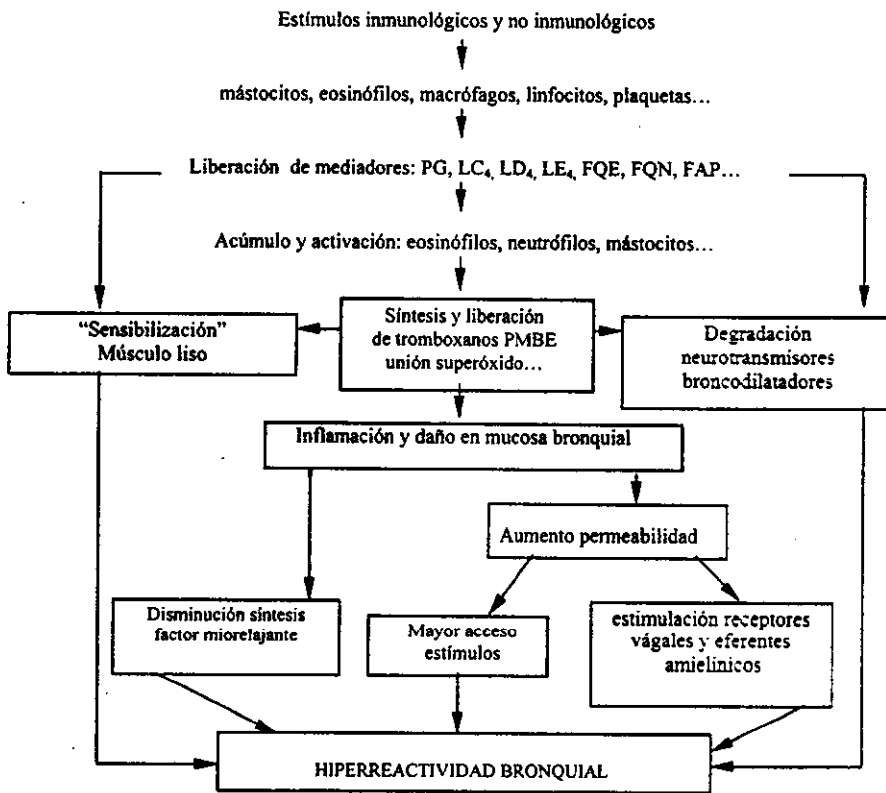


Figura 7. Inflamación de la vía aérea e hiperreactividad bronquial: mecanismos patogénicos. PG: prostaglandinas; LC₄, LD₄, LE₄; Leucotrienos (C₄, D₄, E₄); FQE: Factor quimiotáctico para eosinófilo; FQN: Factor quimiotáctico para neutrófilo; FAP: Factor activador de plaquetas; PMBE: Proteína mayor del eosinófilo.

Cuadro 3. Formas de presentación clínica del ataque asmático¹

FORMA	DURACION	INTENSIDAD	RESPUESTA TERAPÉUTICA
Crisis	de 1 a 2 h	variable	excelente
Episodio	más de 24 h	variable	buena
Mal asmático	más de 24 h	severa	mala

La prolongación temporal del ataque asmático, la intensificación de sus manifestaciones clínicas o su aparición varias horas después del enfrentamiento con el estímulo desencadenante, 5 a 12 en promedio, se denomina *respuesta asmática tardía*

y corresponde al episodio asmático mencionado en el cuadro anterior. En un porcentaje bajo de casos de asma, tanto la respuesta inmediata como la tardía pueden evolucionar hasta poner en peligro la vida del enfermo, un estado conocido como *mal asmático*¹¹. Con frecuencia el asma empeora por la noche. El asma nocturna suele ser más intensa alrededor de las 4:00 a.m. cuando las variaciones circadianas en el tono broncomotor y la reactividad bronquial producen broncoconstricción¹³.

4.6. Clasificación de la gravedad del asma.

Cuadro 4. Clasificación de la gravedad del asma⁴.

GRAVEDAD	CLÍNICA	FUNCION PULMONAR (PEF)
Leve	<1 crisis al mes Tolera el ejercicio Necesita < 2 dosis de broncodilatador/semana por síntomas menores	PEF <80% teórico Variabilidad <20%
Moderada	2-3 crisis al mes Tolera mal el ejercicio Uso frecuente de broncodilatador Síntomas nocturnos	PEF 60%-80% teórico Variabilidad 20%-30%
Grave o intensa	Crisis frecuentes que afectan su vida Tolera mal el ejercicio Uso frecuente de broncodilatador Síntomas nocturnos frecuentes Crisis graves que requieren hospitalización	PEF <60% teórico Variabilidad >30%

El manejo terapéutico del asma depende de la severidad de la enfermedad durante el último año. En el asma estacional, estos criterios se aplicarían solo al periodo del año en el que se producen los síntomas.

La clasificación del asma se basa en criterios clínicos y de función pulmonar^{5, 12}. Siempre que sea posible se debe intentar objetar la gravedad del asma mediante estudios de función pulmonar. Se aconseja que todo paciente con asma moderada-severa siga un control de flujo máximo diario en su domicilio que le permita evaluar mejor su estado en cada momento y al médico exactamente la situación del paciente entre las visitas.

4.6.1. Asma leve.

Tiene menos de una crisis al mes que responde adecuadamente a los β -adrenérgicos inhalados. Permanece asintomático entre las crisis tolerando bien el ejercicio, mantiene un flujo respiratorio pico (PEF) >80% del valor predicho con una variabilidad menor del 20%. Se considera dentro del asma leve los síntomas como tos o sibilancias que ceden con una dosis de broncodilatador al día inhalado menos de dos veces a la semana y que no afectan a la vida normal de la persona.

4.6.2. Asma moderada.

Se tiene crisis más frecuentes o síntomas más crónicos como tos persistente, intolerancia al ejercicio, o síntomas nocturnos que requieren el uso frecuente de broncodilatadores; se controla adecuadamente con medicación no esteroidea (nedocromil o cromoglicato) o con corticosteroides inhalados en dosis bajas. El FEP esta entre 60 y 80% del valor predicho normalizándose con broncodilatador y con una variabilidad entre 20 y 30%.

4.6.3. Asma grave.

Se caracteriza por presentar crisis frecuentes de asma que requieren el uso de corticosteroides para su control, síntomas nocturnos frecuentes, intolerancia a ejercicios leves o crisis graves que requieren hospitalización. El FEP esta por debajo del 60% del valor teórico con una variabilidad >30% y no se normaliza tras el empleo del broncodilatador. Estos pacientes requieren el uso de corticosteroides inhalados en dosis altas o corticosteroides sistémicos. No obstante hemos de tener en cuenta que:

1. Los pacientes pueden tener síntomas y parámetros que pertenezcan a diferentes grupos, debiendo ser asignado a aquel cuyo grado sea más grave⁹.
2. Una vez establecida la medicación necesaria para el control de su asma, la necesidad de esta nos da una idea global de la severidad del cuadro.
3. En menores de cuatro años, la clasificación se basa exclusivamente en el cuadro clínico, ya que no pueden realizar de forma rutinaria evaluaciones de función pulmonar.

4.7. Diagnóstico

4.7.1. Historia clínica

Ante una clínica de tos y disnea se debe realizar en primer lugar, una historia clínica detallada y un examen físico. Algunos hallazgos apoyan fuertemente el diagnóstico de asma como la periodicidad de los síntomas, ataques nocturnos, variaciones estacionales, y síntomas provocados por la exposición a los alérgenos. La existencia de atopía asociada, tanto en el paciente como en la familia, apoya también el diagnóstico^{4, 6, 10, 13}. Bajo estas circunstancias puede hacerse un ensayo terapéutico con medicación antiasmática¹³. Cuando sea posible deben realizarse estudios de función pulmonar y monitorización del tratamiento con pico flujo. Si la respuesta al tratamiento no es completa es preferible realizar más estudios complementarios y revisar el diagnóstico antes de utilizar tratamientos más agresivos^{4, 10, 13}.

Sin embargo, los casos de presentación monosintomático son de difícil diagnóstico si no se piensa en ellos, y no es frecuente encontrar pacientes asmáticos con esta variante clínica sometidos a exámenes cardiológicos porque presentan presión retroesternal o disnea de esfuerzo. Estos casos clínicos difíciles son también los que requieren interrogatorio dirigido a investigar antecedentes familiares y/o personales de atopía; o bien exposición voluntaria u ocupacional a inmunógenos o sustancias irritantes para las vías aéreas. Todo lo anterior es con el fin de tipificar el asma y por ende tratarla racionalmente¹.

4.7.2. Datos de laboratorio.

4.7.2.1. Biometría hemática.

Este estudio se solicita con el objetivo de buscar la presencia de eosinofilia periférica, debido a que en asma por hipersensibilidad (tipo I) es habitual que aparezca, tomando en cuenta que los mástocitos (células cebadas) desgranulados son una fuente rica en factores quimiotácticos para eosinófilos^{1, 13}.

Si el dato resulta positivo habrá que realizar un examen coproparasitoscópico a fin de descartar parasitosis intestinal, otro poderoso estímulo inductor de eosinofilia. La presencia de leucocitos sugiere infección bacteriana o viral, dos estímulos capaces de desencadenar o potencializar los ataques asmáticos por la vía no inmunopatogénica. La linfopenia puede ser el primer dato sospechoso de inmunodeficiencia de T, así que, ante esta eventualidad, deberán realizarse estímulos inmunológicos más específicos tendientes a confirmar o descartar el hallazgo.

4.7.2.2. Cuantificación de inmunoglobulinas.

Se cualifican las inmunoglobulinas séricas IgE, IgA e IgG. En el asma por hipersensibilidad (tipo I), la IgE total y específica se encuentran elevadas. La disminución de IgA hace sospechar asma por este anticuerpo. El aumento de IgG es compatible con la infección, y al correlacionarse con la leucocitosis se reafirma el estímulo infeccioso como uno de los desencadenante del ataque asmático.

4.7.2.3. Estudio citoquímico del moco nasal.

La presencia de eosinófilos en el moco nasal ratifica el diagnóstico de asma por hipersensibilidad (tipo I). La deficiencia de IgA secretora confirma el asma por deficiencia de esta inmunoglobulina, en tanto que su aumento es compatible con infección y apoya el diagnóstico de asma no inmunopatogénica. Otros elementos presentes en el esputo traqueobronquial son los cuerpos de Creola, las espirales de Curschman y los cristales de Charcot-Leyden. Los cuerpos de Creola son acúmulos de células epiteliales; las espirales de Curschman son cilindros bronquiales constituidos por el moco impactado y detritos celulares¹³. Debe aclararse que los cuerpos de Creola también están presentes en infecciones del árbol bronquial producida por agentes virales. Los cristales de Charcot-Leyden son espículas derivadas de la degradación de la proteína básica principal de los eosinófilos^{1, 13}.

4.7.2.4. Inmunodeficiencia de Linfocitos T.

Su confirmación requiere disminución de linfocitos T y su actividad. Esta última puede demostrarse mediante una respuesta negativa en piel (Cutirreacciones) a varios antígenos; PPD, histoplasmina, coccidioidina, etcétera; pobre formación de rosetas T, baja producción de factor inhibitorio de macrófagos y disminución de las respuesta a antígenos inespecíficos, entre otros estudios.

4.7.2.5. Detección de antígenos específicos.

Esta constituye una de las primeras estrategias en el diagnóstico del asma por hipersensibilidad (tipo I), la experiencia ha demostrado que a la larga resulta poco útil repetirla a intervalos. Esto se debe a que al sujeto atópico aumenta progresivamente la variedad y número de antígenos a los que responde, de tal manera que si en el estudio inicial lo hacia a unos pocos, con el tiempo su número se multiplica en tal magnitud que resulta impráctico cuantificarlos.

En la práctica médica se solicita la detección de antígenos específicos en piel, conjuntivas y otras mucosas con extractos de antígenos proteicos, aunque no es infrecuente administrarlos mediante la técnica de multipunción o la intradérmica. En algunas ocasiones se usa la vía inhalatoria o la exposición controlada. In vitro, la técnica RAST se usa para detectar IgE total, y actualmente también para varios antígenos específicos¹.

4.7.2.6. Niveles de gases en sangre arterial.

En la evaluación de un paciente con un ataque agudo de asma, es de capital importancia efectuar la medición de los gases en sangre. La información puede mostrar si el paciente esta oxigenando su sangre adecuadamente y si comienza a presentar fatiga (por el incremento de nivel de bióxido de carbono y descenso del pH). En un asmático estable, es de poco valor utilizar los gases en sangre arterial.

4.8. Datos de gabinete.

Los pacientes con tos productiva o infecciones pulmonares recurrentes, los que tuvieron un inicio neonatal de los síntomas, retraso de crecimiento, vómito, obstrucción alta de las vías aéreas, signos focales pulmonares, requieren una investigación más profunda⁴, para corroborar asma polisintomática y diagnosticar la monosintomática es la de la mecánica ventilatoria, ya sea mediante espirometría o pletismografía corporal, antes y después de la administración de un broncodilatador, el dato característico es la exagerada respuesta al broncodilatador hasta en un 20% con una mayor ventilación¹³. Aunque debe aclararse que ocasionalmente esta respuesta no resulta objetiva debido a que el paciente no suspende su medicación antiasmática con el tiempo suficiente que permita su exhibición cabal en el momento del estudio, o con menor frecuencia por mala técnica en la administración del broncodilatador. Ante cualquiera de estas eventualidades, lo conducente es repetir el estudio funcional. El patrón fisiopatológico característico es de un tipo obstructivo, con capacidad funcional pulmonar total normal, capacidad vital disminuida y volumen residual aumentado en un porcentaje proporcional al grado de obstrucción (atrapamiento aéreo). Obviamente, los flujos respiratorios están disminuidos, al igual que la conducta específica (CE), actualmente el parámetro más sensible para detectar el grado de obstrucción de las vías aéreas centrales. Después de la inhalación de algún broncodilatador, disminuyen o desaparecen las alteraciones de la capacidad vital y del volumen residual y aumentan los flujos y la conductancia específica en una proporción no menor del 20%, con frecuencia hasta del 100% o mayor^{1, 13}.

La radiografía simple de tórax es útil para observar el volumen residual o atrapamiento aéreo, especialmente en niños con crisis asmática; sin embargo, en adultos resulta de menor utilidad como de procedimiento de diagnóstico y no se requiere practicarlo de rutina, a menos que se sospeche de alguna patología asociada, por ejemplo fibrosis pulmonar¹. En caso que se requiera identificar los antígenos responsables del asma, deberá practicarse una prueba de reto bronquial con los antígenos sospechosos. El mismo procedimiento se utiliza para investigar asma por ejercicio, pero claro esta, haciendo correr al sujeto durante algunos minutos (prueba de Gudfrey). Cuando solo se desea conocer si se trata de asma o no, la prueba de reto bronquial se utiliza por medio de algún fármaco parasimpaticomético (metacolina o carbacol) o con algún irritante inespecífico de las vías aéreas, tales como el agua destilada o el frío¹.

Como pruebas adicionales, en el caso de pacientes con tos productiva o infecciones recurrentes, los que tuvieron inicio neonatal de los síntomas, retraso en el crecimiento, además de todas pruebas anteriores mencionadas deben de hacerse estudios de reflujo gastroesofágico, Mantoux, estudio de cilios, y broncoscopia^{4, 10}. Recientemente podemos disponer también de pruebas de función pulmonar para lactantes y recién nacidos que nos están permitiendo entender mejor los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad obstructiva de las vías bajas en los lactantes (todavía estas pruebas están disponibles solo en centros muy especializados)^{10, 13}.

4.9. Complicaciones.

Las complicaciones del asma incluyen agotamiento, deshidratación, infección de vías respiratorias, *cor pulmonale* y síncope tusivo. El neumotórax es una complicación rara. En la afección grave hay insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia e hipercapnia, paro cardiorespiratorio y muerte.

4.10. Prevención.

La educación extensa del paciente, esta dirigida de modo especial a la intervención farmacológica y control ambiental, es vital para el éxito del tratamiento del asma. Con frecuencia es posible prevenir asma si se identifican y eliminan agentes ambientales, profesionales u otros "factores desencadenantes" que se sabe provocan los ataques. La importancia de las medidas de control ambiental, tanto en el hogar como en el sitio de trabajo, no es exagerada. Es importante que el paciente cumpla con la medicación prescrita para evitar exacerbaciones del asma.

4.11. Inmunoterapia.

En diversos estudios controlados se ha demostrado que la inmunoterapia es más eficaz que el placebo para el control del asma. Lo que no ha sido estudiado suficientemente es la comparación entre la Inmunoterapia y el tratamiento farmacológico y no esta bien establecido si el uso de ambos tratamientos supone alguna ventaja sobre el tratamiento farmacológico aislado.

V. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Antes de indicar un tratamiento farmacológico debemos recordar la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, pues en algunas ocasiones los efectos adversos causan más problema que la misma enfermedad²⁵.

La elección de los medicamentos se guía por la severidad de la condición del paciente, los beneficios y riesgos que ofrece el tratamiento para cada paciente en particular, el costo, la efectividad y disponibilidad de los diversos tratamientos.

El tratamiento actual del asma puede segmentarse de diversas maneras. Las guías han dividido el tratamiento en dos grupos:

- Medicamentos para el control a largo plazo: Son los medicamentos que se administran regularmente y a largo plazo y, que son útiles para lograr y mantener el asma persistente bajo control.
- Medicamento de alivio rápido: Este grupo incluye a los broncodilatadores de acción corta que actúan rápidamente para aliviar la broncoconstricción y los síntomas que la acompañan.

Otra forma de dividir el tratamiento para el asma es refiriéndose a los medicamentos por su mecanismo de acción; por ejemplo, los agentes broncodilatadores y antiinflamatorios. Considerando que aun pueden encontrar esta terminología en el campo, es importante entender como estos agentes se adaptan a las guías.

- a) **Broncodilatadores.** Comprenden los relajantes directos de la fibra muscular lisa teofilina y derivados, los estimulantes de β_2 -adrenocéptores y los inhibidores de la actividad parasimpática (antimuscarínicos).
- b) **Modificadores de la respuesta inflamatoria.** Corticosteroides.
- c) **Inhibidores de la liberación de los mediadores.** Incluyen los inhibidores de la desgranulación (cromoglicato, nedocromilo) y los antihistamínicos (ketotifeno).
- d) **Inhibidores de Leucotrienos.** Recientemente han salido al mercado nuevos medicamentos inhibidores de leucotrienos (fármacos Lukast) y los inhibidores de síntesis de leucotrienos (Zileuton)

5.1. BRONCODILATADORES

5.1.1. Metilxantinas (Teofilina y derivados).

La teofilina, la cafeína y la teobromina son un conjunto de alcaloides que pertenecen al grupo.

La xantinas son dioxipurinas relacionadas con las purinas y con el ácido úrico. De ahí que puedan fijarse a receptores adenosínicos. A parte de la teofilina se han creado compuestos derivados de la misma, y entre las más utilizadas son la aminofilina (complejo de teofilina y etilendiamina), la cual proporciona niveles plasmáticos equivalentes a un 80% de los obtenidos con la misma dosis de teofilina anhidra².

Existen *preparados retard* de teofilina y aminofilina, que son modificaciones galénicas del producto básico, dirigidas a reducir la velocidad de absorción y prolongar así la duración del efecto farmacológico, esto permite administrar menos dosis al día².

Teofilina.

Es un fármaco potente broncodilatador inhibidor de la fosfodiesterasa, ampliamente utilizado como broncodilatador. Su vida media plasmática oscila entre 3-9 horas, sus niveles eficaces en plasma están comprendidos 5-20µg/ml²². Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico preparados de acción prolongada que facilitan el cumplimiento de la prescripción. La teofilina es la metilxantina más utilizada en la terapéutica, mientras que la cafeína es más empleada como estimulante del sistema nervioso central (SNC) y como potenciador de los fármacos analgésicos en el tratamiento de cefaleas.^{2, 4, 16,}

5.1.1.a. Mecanismo de acción.

De cierta manera el mecanismo de acción es todavía impreciso. Actúan por inhibición de la fosfodiesterasa, responsable de la degradación del AMPc y del GMPc, aumentando todos los niveles de dichos nucleótidos². Otra teoría es que probablemente alteran toda la movilización de Ca²⁺ intracelular¹, y una tercera, es que antagoniza la acción de la adenosina, que es un poderoso mediador broncoconstrictor¹, pero todas estas acciones se producen con las concentraciones de teofilina que superan las terapéuticas². La hipótesis más aceptada se basa en la inhibición de las xantinas para bloquear los receptores adenosínicos A₁ y A₂, a concentraciones equivalentes a las terapéuticas. Inhibe la desgranulación de las células cebadas, impidiendo la liberación de los mediadores de la anafilaxia^{20, 21, 29}.

5.1.1.b. Farmacocinética.

La teofilina se absorbe bien en el tracto alto del intestino delgado (ID), siendo su biodisponibilidad aproximada del 95%. La absorción rectal es irregular y por vía intramuscular (im) es muy irritante, se une a proteínas plasmáticas en una proporción del 50-60%, atraviesa la barrera hematoencefálica, se biotransforma por oxidación,

principalmente es metabolizada por el hígado por el sistema Citocromo P₄₅₀ predominantemente por oxidación, se elimina por orina en forma libre en muy escasa proporción^{21, 29}. Su semivida plasmática es de 3-9 horas y los niveles terapéuticos eficaces en plasma oscilan ente 5-20µg/ml², aunque algunos mencionan niveles terapéuticos de 5-10µg/ml²⁵.

Para el caso de la aminofilina intravenosa sus acciones comienzan rápidamente casi inmediatamente después de su administración. La vida media de la aminofilina se prolonga en pacientes con reducción hepática o renal y en pacientes alcohólicos. La vida media en pacientes recién nacidos es mayor de 24 hs. ya que en ellos su absorción es muy lenta. No debe utilizarse en niños menores de 6 meses.

Cuadro 5. Características de eliminación de la Aminofilina⁴¹.

	<i>Velocidad de absorción</i>	<i>Vida media promedio</i>
Niños de más de 6 meses de edad	1.45±0.58 ml/kg/min.	3.7±1.1hr
Adultos no fumadores con complicación asmática	0.65±0.19 ml/kg/min.	8.7±2.2 hr

5.1.1.c. Acciones farmacológicas.

Efectos bronquiales

Actúa directamente sobre el músculo liso bronquial, sin necesidad de activar o bloquear receptores de transmisores o mediadores. Su acción es más potente cuando previamente hay constricción; en la actualidad, la teofilina es un fármaco importante en el tratamiento del asma bronquial y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{2, 20}.

Cuadro 6. Efectos farmacológicos de la teofilina¹⁶.

Aparato Respiratorio	- Acción broncodilatadora y relajante del músculo liso (uretra, biliar, etc). - Incremento de la capacidad vital, estimulante cardiaco incrementando la fuerza de contracción, consumo de oxígeno y frecuencias cardíacas. - Incremento del aclaramiento mucociliar. - Incremento de la contratibilidad diafragmática y disminución de la fatiga.
Efecto Cardiovascular	- Inotropismo positivo. - Cronotropismo positivo. - Disminución de la presión arterial pulmonar. - Vasodilatación periférica.
Aparato Digestivo	- Incremento de secreción clorhídrica.
Aparato Urinario.	- Diuresis.
Sistema Nervioso Central.	- Efecto Psicotónico. - Estimulación del centro respiratorio. - Acción estimulante del SNC a nivel cortical, bulbar y medular. - Acción vasodilatadora coronaria periférica, aunque se comporta como vasoconstrictora cerebral. - Disminución del umbral convulsivo.

La acción broncodilatadora es proporcional a la concentración plasmática: se inicia con 5 µg/ml y aumenta en forma prácticamente lineal hasta 20µg/ml. Hay una notable variable individual en la respuesta, que depende, entre otros factores, la gravedad del cuadro y de la presencia de los factores irreversibles. Niveles de 5-10 µg/ml solo son útiles en algunos pacientes con asma moderada; la mayor parte de los pacientes mejoran con niveles de 10-15 µg/ml, y en los casos más graves pueden ser necesarios 15-20 µg/ml. Por encima de 20µg/ml, el efecto broncodilatador aumenta poco y aparecen efectos secundarios, que se hacen más frecuentes y graves con niveles superiores a 30 µg/ml²², y su dosificación debe ser individualizada, en base a medición de las concentraciones en suero para obtener un máximo beneficio y seguridad^{22, 23, 24}.

La ampliación del calibre de las vías respiratorias se manifiesta por la reducción de la resistencia pulmonar. Disminuye la sintomatología subjetiva y objetiva, en la pruebas espirometricas se aprecia un aumento de a) volumen respiratorio máximo expulsado en 1 seg. (VEMS); b) capacidad vital forzada (CVF) y c) flujo respiratorio forzado entre 25 y 75 % de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅).

Cuadro 7. Rango tóxico y terapéutico de la teofilina².

Concentración plasmática (µg/ml)	Efecto clínico
0-5	Ineficaz.
5-10	Niveles eficaces en algunos casos moderados.
10-15	Buena eficacia con buena tolerancia.
15-20	Puede aumentar la eficacia, pero es posible la aparición de reacciones adversas moderadas.
20-30	No aumenta la eficacia pero si la frecuencia de las reacciones adversas.
> 30	Efectos tóxicos frecuentes y graves, a veces mortales.

5.1.1.d. Indicaciones.

- Tratamiento de síntomas agudos en pacientes con asma intermitente o en la terapéutica del asma²². También puede disminuir la frecuencia y severidad de síntomas en pacientes con asma crónica, especialmente con asma nocturna.
- Tratamiento ambulatorio del asma agudo²².
- Y puede disminuir el requerimiento de esteroides orales en pacientes corticosteroides dependientes. Se debe medir la concentración de esta droga en suero para poder ayudar a determinar una optima dosis^{21, 22, 23, 24}.

5.1.1.e. Toxicidad y efectos adversos.

Los efectos adversos aparecen cuando se administra el medicamento a dosis mayores de 15 a 20µg/ml y algunos efectos adversos como:

- Sistema digestivo. Irritación gastrointestinal, acidosis metabólica, náuseas, vómito, anorexia, dolor epigástrico, hematemesis y diarrea.
- Sistema nervioso central. Agitación psicomotriz, insomnio, angustia, temblor y convulsiones.

- Sistema cardiovascular. Taquicardia, arritmias cardiacas, irritabilidad neuromuscular.
- Sistema respiratorio. Taquipnea.
- Sistema renal. Albuminuria, microhematuria y diuresis.
- Otros. Trastornos de la hemostasia por coagulopatía de consumo, citólisis hepática, salpullido, hiperglucemia, etc. Son efectos que aparecen cuando se inicia con una dosis alta y disminuyen cuando se reduce a la mitad, es decir entre 15 y 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{2, 20, 21, 22, 23, 24}.
- Y a dosis terapéuticas, insomnio, molestia abdominal, taquicardia, arritmias cardiacas, úlcera y reflujo gastroesofágico.
- En niños, pobre desarrollo escolar, depresión, nerviosismo e hiperactividad ^{2, 21, 22, 23, 24, 29}.

5.1.1.f. *Contraindicaciones.*

Úlcera péptica activa, individuos con convulsiones, enfermedad coronaria, hipersensibilidad, además de sujetos con angina de pecho donde un estímulo al miocardio sería perjudicial.

No debe administrarse aminofilina en solución inyectable en pacientes que presenten hipersensibilidad a la misma o alguno de sus componentes.

5.1.1.g. *Consideraciones.*

Se recomienda monitorear al inicio y durante el tratamiento los niveles plasmáticos de la teofilina, ya que su absorción y metabolismo puede verse afectado por numerosos factores ^{2, 22}.

5.1.1.h. *Interacciones farmacológicas.*

La teofilina no solo interfiere en la acción con otros broncodilatadores o antiastmáticos, sino que, en algunos casos, se observa una acción sinérgica entre teofilina y β_2 - adrenérgicos: a) su administración restaura la eficacia de los β_2 ; b) con dosis bajas de teofilina y β_2 pueden conseguirse efectos aditivos terapéuticos con pocos efectos secundarios, y c) la asociación de teofilina puede aumentar el efecto máximo conseguido con un β_2 . La teofilina aumenta también la acción antiastmática de los corticosteroides; menos clara es su posible acción sinérgica con antimuscarínicos y cromoglicato.

Potenciación de los efectos analgésicos de los antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, paracetamol, etc.).

Con cimetidina, corticosteroides, y algunas otras drogas pueden disminuir el metabolismo de la teofilina, incrementando sus concentraciones suero y causando toxicidad, ya que estos al igual se metabolizan por sistema Citocromo P₄₅₀ por lo que disminuyen el metabolismo de la teofilina ^{2, 21, 29}. Se producen aumentos en la depuración de la teofilina con rifampidina, fenitoina, barbitúricos y también tabaquismo y la marihuana ^{4, 13, 22, 23}.

CUADRO 8. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS EXISTENTES DE METILXANTINAS.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO	PRECIO
ELIXOFILINA	Teofilina anhidra	Elixir, Frasco con 450ml conteniendo 0.533g c/100ml	Adultos: primeras 12 hs, 3 cucharadas c/5hs. Luego: 3 cucharadas(30ml)c/8hs Niños >5 años: primeras 12 hs: 0.75ml/Kg/c/6hs	SCHERING	\$ 73.50
SLO-BID GYROCAPS	Teofilina anhidra	Cajas con 20 cápsulas de liberación prolongada de 100, 200 y 300mg	Inicial: 3-6 años: 100mg c/12 hs 6-12 años: 200mg c/12 hs. > 12 años: 300mg c/12 hs	RHONE POULENC RORER	100mg \$40.0 200mg \$59.0 300mg \$65.0
TALOTRE N	Teofilina anhidra	Cajas con 20 cápsulas de liberación prolongada de 100, 200, 350, y 500mg	3-6 años: 100mgc/12hs >6 años : 200mgc/12hs >40Kg de peso: 350 mg c/12 hs. >80Kg de peso: 500mg c/12 hs	NOVARTIS	
TEOLONG	Teofilina anhidra	Cajas con 20 cápsulas de liberación prolongada de 100, 200 y 300mg	3-6 años: 100mg c/12hs 7-12 años: 200mg c/12 hs >12 años: 300 mg c/12 hs	QUIMICA KNOLL	100mg \$37.0 200mg \$ 43.0 300mg \$ 51.0
UNIDUR	Teofilina anhidra	Cajas con 10 y 30 tabletas de liberación prolongada de 400 y 600mg	Una tableta diaria por la noche	SCHERING PLOUGH	
THEOLAIR-SR	Teofilina anhidra	Frasco ámbar con 24 tabletas de 250mg de liberación prolongada	Niños > de 6 años: ½ tableta c/12 horas después de comer. Adultos: 1 tableta c/12 horas.	RIKER	\$ 35.90
DRAFILYN Z	Aminofilina	Caja con 5 ampolletas de 10 ml Caja con 50 ampolletas de 10 ml Caja con 100 ampolletas de 10 ml	Adultos y niños: puede ser administrada por vía intravenosa o por venoclisis Dosis de impregnación: De 5 a 6 mg/kg/iv durante 20-30min. Dosis de mantenimiento: De 0.4 a 0.9 mg/kg en infusión iv.	ZAFIRO	\$ 3.16

5.1.2. Fármacos Adrenérgicos (agonistas).

Los fármacos simpáticoestimulantes son aquellas sustancias que administradas al organismo producen efectos similares a los de estimulación del sistema nervioso simpático (SNS)²¹.

Aunque el SNS no tiene papel preponderante en el mantenimiento fisiológico del tono bronquial, existen abundantes adrenoceptores β_2 ampliamente distribuidos por el músculo liso de las vías aéreas de grueso calibre (desde la traquea hasta los bronquiolos terminales), así como el epitelio bronquial, las glándulas submucosas, el músculo liso vascular y las paredes alveolares. Su activación origina broncodilatación, vasodilatación, inhibición de liberación de mediadores, aumento del aclaramiento mucociliar, etc^{2, 25, 29}. En el árbol traqueobronquial también existen receptores α , aunque en mucho menor proporción, de forma que en preparaciones aisladas la acción broncoconstrictora de los agonistas adrenérgicos solo se pone de manifiesto en presencia del bloqueo β . El bloqueo β -adrenérgico no modifica el tono bronquial del sujeto sano, pero provoca broncoconstricción en el asmático, lo que indica que en estos enfermos existe una activación tónica de los β -adrenoceptores, necesaria para mantener un bajo nivel de resistencia al flujo aéreo².

5.1.2.a. Mecanismo de acción

Empieza con la unión reversible a los receptores β -adrenérgicos^{1, 29}. Los β -adrenérgicos activan la adenilato ciclasa, (que es la responsable de la conversión del ATP en AMPc), y la conversión de adenosina trifosfato (ATP) al cíclico 3',5' adenosina monofosfato (AMPc). El AMPc se liga a proteincinasas específicas; por ejemplo en el músculo liso es fosforilada la cadena ligera de la miosina cinasa, causando relajación.^{1, 29}

Este mecanismo tiene una doble consecuencia. En primer lugar, la activación de la proteincinasa A y la fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de miosina, la cual, fosforilada, es inactiva ya que pierde afinidad por el complejo de Ca^{2+} -calmodulina. En segundo lugar, la disminución de Ca^{2+} libre intracelular por tres posibles mecanismos: secuestro en organelas, inhibición de la entrada, e incremento de la salida. La consecuencia será una menor formación del complejo de Ca^{2+} -calmodulina. En ambas circunstancias habrá una menor fosforilación de la miosina y un menor acoplamiento de actina-miosina².

5.1.2.b. Características farmacológicas de los principales adrenérgicos broncodilatadores.

Como se observa en el cuadro, las no catecolaminas presentan mayor selectividad por el receptor β_2 , así como duración más prolongada¹⁶.

Cuadro 9. Características farmacológicas de los principales adrenérgicos broncodilatadores²

	Acción			Duración (h)	t _{max} (h)	t _{1/2}	Vía de administración
	α	β ₁	β ₂				
Catecolaminas							
Adrenalina	+++	++	++	1-2			A, N, i.m. s.c.
Isoprenalina	-	+++	+++	2-3			A, i.v.
Isoetarina	-	+	+++	2-3			
No catecolaminas							
Efedrina	++	+	++	2-3			p.o.
Seudoefedrina	++	±	±				p.o.
Hexoprenalina	-	+	+++	2-3			A, N, i.v., p.o.
Rimiterol	-	+	+++	2-3			A, i.v.
Bitolterol	-	+	+++	4-6	0.5-2	3	A, i.v.
Fenoterol	-	+	+++	4-6	2	6-7.5	A, N, p.o., s.c.
Orciprenalina	-	++	+++	3-5	2-4	6	A, N, i.m., i.v. s.c.
Salbutamol	-	+	+++	4-6	3-4	5.6	A, N, p.o., i.v.
Terbutalina	-	+	+++	4-6	2-4	3.5	A, N, p.o., s.c.
Carbuterol	-	+	+++	4			A, N, p.o., s.c.
Procaterol	-	+	+++	6-8			p.o.
Formoterol	-	+	+++	12			A, p.o.
Salmeterol	-	+	+++	12			A, p.o.

A, aerosol. N, nebulizador. i.m., intramuscular. s.c., subcutánea

5.1.2.c. Efectos terapéuticos.

Los efectos terapéuticos de los agonistas β₂-adrenérgicos comprenden:

- Broncodilatación como consecuencia de la activación de la enzima adenilciclasa de la membrana celular, que convierte el trifosfato de adenosina en monofosfato cíclico de adenosina con capacidad inherente para relajar el músculo liso².
- Aumento del movimiento ciliar, que mejora la eliminación de secreciones^{2, 26}, y
- Efecto sobre mastocitos que consiste en la disminución de la liberación de mediadores^{2, 16}.

5.1.2.d. Farmacocinética.

Las características farmacocinéticas de los β₂-adrenérgicos son similares. Por vía oral sufren un primer paso muy importante, absorbiéndose solo el 10 % de la dosis administrada; el t_{max} es de 24 horas, y la semivida plasmática varía entre 3 y 8 horas. Los principales inconvenientes de la vía oral son la elevada incidencia de los efectos adversos y la necesidad de administrar 3 a 4 tomas diarias. La introducción de profármacos inactivos, que se transforman en el producto activo en el pulmón, y los nuevos dispositivos de liberación controlada han aumentado la selectividad y permiten incrementar los intervalos de administración. Por vía inhalatoria también se ha conseguido incrementar la duración del efecto y se están desarrollando nuevos fármacos cuya eficacia se prolonga durante más de 10 horas.

5.1.2.e. Presentaciones farmacéuticas.

Existen diferentes presentaciones: en aerosol con inhalador de dosis medida (IDM), en polvo para inhalar en nebulizador, endovenoso, subcutáneo y oral, en tabletas de acción rápida y de liberación prolongada, aquellos que debido a su metabolismo se usan cada 12 horas y en últimas fechas IDM de uso de dos veces al día. Su indicación estará determinada por el estado del paciente, prefiriéndose como vía de administración la inhalada, ya que su efecto es más rápido, se necesita menos dosis y tiene pocos efectos adversos²³. La administración subcutánea generalmente no es más efectiva y causa más efectos adversos, aunque suele utilizarse cuando existe disnea^{23, 24}. Pero las formulaciones orales en jarabes son utilizadas por jóvenes, niños y lactantes cuando estos no pueden utilizar un inhalador²³.

5.1.2.1. β - adrenérgicos de acción corta.

5.1.2.1.a. Indicaciones.

- Por su rapidez de acción, eficacia y seguridad, los agonistas inhalatorios β_2 son idóneos para el alivio inmediato del broncospasmo o crisis, por lo que constituyen el tratamiento de elección en las exacerbaciones agudas del asma^{2, 4, 13, 22, 23, 24}. Cabe mencionar que no poseen actividad antiinflamatoria^{24, 25}.
- También son útiles para prevenir la broncoconstricción precipitada por el ejercicio, es decir por asma inducida por ejercicio, y otros estímulos^{4, 22, 24, 25}. Los que presentan una semivida larga pueden ser útiles en el tratamiento del asma nocturna².
- En el asma intermitente benigna y esporádica los broncodilatadores β -adrenérgicos constituyen el único tratamiento necesario, aunque hoy en día existe una incidencia creciente a comenzar directamente con corticosteroides inhalados².

5.1.2.1.b. Contraindicaciones.

Pacientes con hipersensibilidad al medicamento, en pacientes con 2 trimestres de embarazo, hipertiroidismo, tirototoxicosis.

5.1.2.1.c. Efectos adversos.

La mayoría de las reacciones adversas son consecuencia de su acción adrenérgica y guardan relación con la dosis y la vía de administración. Siendo los más comunes, cefalea, taquicardia, y palpitaciones, intranquilidad, nerviosismo, arritmias, y hasta paro cardíaco^{24, 25}. Ha existido reportes de calambres musculares transitorios, aumento de los ácidos grasos libres, hipopotasemia, e hipoxia arterial. En niños se han presentado en raras ocasiones reportes de hiperactividad.

En pacientes hipersensibles se puede presentar vasodilatación periférica, incluyendo angioedema, urticaria, pero raramente. Existen reportes de dolor en el sitio de aplicación intramuscular, en pacientes con asma aguda grave (son más frecuentes con la administración parenteral).

La acción de los β_2 -agonistas, también puede resultar en estimulación extrapulmonar²⁹. En músculo esquelético existen receptores parecidos a los β_2 -adrenérgicos lo cual puede crear susceptibilidad y producir temblor fino, que además es muy frecuente²⁹.

5.1.2.1.d. Consideraciones.

- Su empleo excesivo puede ser señal de asma grave¹³.
- Es necesario utilizarlos antes de exponerse a inhalantes o realizar ejercicios, ya que su uso continuo puede inducir taquifilaxia o incremento de hiperreactividad bronquial^{13, 23, 24}.
- Se puede observar un efecto broncodilatador aditivo cuando se administra con teofilina o ipratropio¹³.
- Su abuso y su subutilización se han asociado con un incremento en la mortalidad por asma¹³.

5.1.2.1.e. Interacciones farmacológicas.

No debe ser administrado con bloqueadores no selectivos como propanolol. En el asma se puede potencializar su acción con las xantinas, igual sucede con los iniciadores de la MAO, ni con antidepresivos tricíclicos ya que aumentan riesgo de presentar efectos cardiovasculares.

CUADRO 10. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS EXISTENTES DE β -ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO	PRECIO
BEROTEC	Fenoterol	- Aerosol	1 a 2 nebulizaciones, 3 a 4 veces por día.	BOEHRINGER INGELHEIM	- \$ 127.50
		- Solución oral de 60ml con 2.5mg c/5ml	½ cucharada 2-3 veces día. >4 años: 1-2 cucharadas		- \$ 39.0
BRICANYL	Terbutalina	- 30 Tabletas de 5 mg	Tabs: ½ veces/día.	ASTRA	- \$ 63.20
BRICANYL EX		- Solución de 200ml con 0.3mg/ml	Sol: ½-1 cucharadas 2-3 veces/día.		- \$ 27.0
BRICANYL TURBUHALER		- Solución EX de 200ml con 0.030g c/100ml	Sol EX: (niños)5-10ml, 2-3 veces/día. >15 años: 10-15ml, 2-3 veces/día.		- \$ 39.0
		- Polvo con 100 dosis con 0.5mg c/dosis - Polvo con 200 dosis con 0.5mg c/dosis	Inhalación: 1, 2-3 veces/día.		- \$ 97.34 - \$ 272.80
SPIROPENT	Clenbuterol	- 20 tabletas con 0.02mg - Solución con 120ml con 0.2mg c/100ml	4-12 años: ½ tab o cucharada, 2-3 veces/día. >15 años: 1 tab o 1 cucharada 2-3 veces/día.	PROMECO	- \$ 79.50 - \$ 66.0
VENTOLIN	Salbutamol	- Aerosol 0.1176 c/100g	Aero: 1-2 inhalaciones 3-4 veces/día.	GLAXO	- \$ 270.0
		- Jarabe con 200ml de 40 mg c/100ml	Jarabe: 1 cucharada 3-4 veces/día.		- \$ 102.0
		- 30 Tabletas de 2 o 4mg	Tab: 1, 3-4 veces/día.		- \$ 55.0 y 67.0
		- 5 Ampolletas de Solución inyectable de 1ml con 0.5mg c/1ml - Nebulizaciones de 5mg c/10ml	i.m. o s.c.: 500µg c/4hs i.v.: 3-20µg/min. bolo de 250µg lento c/4hs. Nebul: de 2-3min. c/5hs.		- \$ 66.0 - \$ 270.0
VOLMAX	Salbutamol	14 Tabletas de liberación prolongada con 4mg	Una tableta dos veces al día.	GLAXO	- \$ 130.0
TAKIZEN	Terbutalina	Caja con 20 tabletas de 5mg	1 tableta 2 veces al día.	KENDRICK	- \$
SALBULIN AUTOHALER	Salbutamol	Suspensión en aerosol 400 dosis de c/100mcg	Niños: 3 o 4 inhalaciones al día. Adultos: 4 o 5 inhalaciones al día.	RIKER	- \$ 114.30

5.1.2.2. β - adrenérgicos de acción prolongada.

Recientemente han aparecido en el mercado β -adrenérgicos con un periodo de acción mayor a las 12 horas, lo cual permite una dosificación más cómoda, aunque su comienzo de acción es más tardío (no se utilizan para el tratamiento de la crisis). Los efectos adversos son semejantes que los β -adrenérgicos de acción corta^{4, 13, 22}. Siendo el más utilizado el salmeterol, y en menor frecuencia el fenoterol, ya que se le atribuyen muchas muertes²⁹.

El salmeterol inhalado dos veces la día, y el formoterol son eficaces durante 12 horas, por lo que resultan particularmente útiles en el tratamiento del asma nocturna^{2, 22}. El salmeterol con el uso de un corticosteroide inhalado aparece una mayor efectividad en el control del asma moderada^{4, 13, 22}.

5.1.2.2.a. Mecanismo de acción

Activan el receptor β -adrenérgico del músculo liso de la vía respiratoria, su efecto se inicia con la activación de la adenilatociclasa, incrementando la concentración de AMPc y activación de la enzima proteína cinasa A, dando como resultado relajación bronquial.

5.1.2.2.b. Efectos farmacológicos.

Los mismos que los β -adrenérgicos de acción corta.

5.1.2.2.c. Indicaciones.

- Prevención a largo plazo de síntomas especialmente nocturnos, en adición a la terapia antiinflamatoria.
- Prevención del broncospasmo inducido por el ejercicio.

5.1.2.2.d. Efectos adversos.

Los mismos que los β -adrenérgicos de acción corta.

5.1.2.2.e. Contraindicaciones.

Tirotoxicosis, lactancia y niños menores de 6 años.

5.1.2.2.f. Consideraciones.

- No debe ser usado para tratar síntomas y exacerbaciones agudas.
- No debe utilizarse en lugar de la terapia antiinflamatoria.
- Puede brindar una mayor eficacia adicionando corticosteroides inhalados.
- Han provocado tolerancia.

5.1.2.3. Epinefrina.

Es un fármaco que tiene acciones adrenérgicas α_1 , β_1 , y β_2 . Inyectada, i.m. ó s.c. es medicamento de acción corta, elegido para el tratamiento de la anafilaxis, pero es mucho menos efectivo que el salbutamol inhalado²³. La actividad α_1 resulta

en vasoconstricción y disminución del edema mucosal y la actividad β_2 alivia la broncoconstricción y previene la liberación adicional de mediadores de la inflamación²⁹. La inyección subcutánea de epinefrina causa más efectos adversos y generalmente es menos efectiva para el tratamiento del asma que la inhalación de los adrenérgicos β_2 selectivos²³.

Como reacciones adversas por su afinidad β_1 -agonista puede incrementar el ritmo del trabajo cardiaco, y palpitaciones²⁹.

CUADRO 11. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS EXISTENTES DE β -ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN PROLONGADA.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABOARTORIO	PRECIO
SEREVENT	Salmeterol	Frasco con suspensión en aerosol que contiene 60 dosis y trae 31 μ g c/100g.	2 inhalaciones 2 veces al día. En pacientes con obstrucción severa: 4 inhalaciones c/12 hs.	GLAXO	- \$ 210.0
ZAMTIREL	Salmeterol	Frasco con suspensión en aerosol que contiene 60 dosis y trae 31 μ g c/100g.	2 inhalaciones 2 veces al día. En pacientes con obstrucción severa: 4 inhalaciones c/12 hs.	PFIZER	

5. 1. 3. Fármaco antagonistas colinérgicos (muscarínicos).

El SNP parece desempeñar un papel prominente en la broncoconstricción de las vías aéreas en los humanos. La actividad parasimpática puede ser particularmente importante en las formas de asma inducidas por aire frío, por SO₂ y por histamina; esto puede ser acción recíproca entre los mecanismos neurales y mediadores inflamatorios o simplemente de una broncoconstricción colinérgica refleja¹⁶. El bromuro de ipratropio es un derivado de la atropina usado por inhalación para el tratamiento de la EPOC¹³, y relativamente muy poco en el asma, con efectos adversos no serios, no tiene actividad antiinflamatoria y no disminuye la hiperreactividad bronquial²⁴.

5.1.3.a. Mecanismo de acción.

Los receptores muscarínicos, son abundantes tanto en las vías aéreas proximal como distal, están presentes en el músculo liso bronquial, glándulas mucociliares, células cebadas, y músculos postganglionares. La liberación de acetilcolina origina contracción de la musculatura lisa y secreción de las glándulas submucosas, a través de la activación de los receptores muscarínicos^{2, 4}.

Los fármacos anticolinérgicos de tipo atropínico bloquean competitivamente la acción de la acetilcolina liberada en las terminaciones que llegan a la musculatura lisa bronquial². Su eficacia terapéutica, por tanto, dependerá de hasta que punto el reflejo colinérgico broncoconstrictor contribuya al broncospasmo tonal presente en el cuadro clínico concreto².

5.1.3.b. Farmacocinética.

El bromuro de ipratropio es pobremente absorbido por la mucosa orofaríngea y nasal, y el fármaco tragado es pobremente absorbido por el tracto gastrointestinal. La concentración del bromuro de ipratropio en suero es extremadamente baja después de la inhalación, con un pico de concentración aproximadamente después de 3 horas, de la misma. La vida media de eliminación es de 3.2 a 3.8 horas. Se elimina muy poco por orina el 2.8% lo demás probablemente por heces más tarde, los metabolitos de bromuro de ipratropio tienen un pequeño o no actividad anticolinérgicos²⁹. No atraviesa barrera hematoencefálica, lo que disminuye el riesgo de que de lugar a reacciones de orden neurológico.

5.1.3.c. Indicaciones.

- Más utilizado en EPOC que en asma^{2, 16, 23}.
- Auxiliar de los β_2 -agonistas en el broncospasmo agudo, ya que se produce sinérgismo^{16, 23}, en pacientes con asma no atópica²⁹.

5.1.3.d. Contraindicaciones.

- Hipersensibilidad a la atropina.
- Primer trimestre de embarazo.

- Uso en niños menores de 12 años³².
- No debe de utilizarse en pacientes con obstrucción en el cuello de la vejiga urinaria.

5.1.3.e. *Efectos adversos.*

- Sequedad de la boca, irritación de garganta, cefalea y náuseas.
- Reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata, como urticaria angioedema, broncospasmo y edema orofaríngeo.
- En pacientes con glaucoma puede ocasionar aumento en la P. I. O.
- Secreciones respiratorias espesas, visión borrosa y alteración ocular.
- Como tiene escasa absorción no se presentan efectos tóxicos con este medicamento.
- En pacientes con fibrosis quística puede alterar la motilidad intestinal.

5.1.3.f. *Consideraciones.*

- Administrando por vía inhalatoria se aumentan las concentraciones localmente, minimizando los efectos secundarios propios del bloqueo muscarínico en otros órganos².
- Aplicación limitada como broncodilatador, por su lento inicio de acción vs agonistas β , aunque de efecto más prolongado.
- Ha sido eficaz al utilizarlo en nebulizador conjuntamente con agonistas adrenérgicos en niños con asma aguda grave.
- En el asma aguda es eficaz al combinarse con otros broncodilatadores, pero su papel en el asma no es claro.
- No disminuye la reacción bronquial alérgica inmediata ni tardía ni el asma de esfuerzo⁴.
- Se debe tener cuidado que la solución no entre en contacto con los ojos.
- No debe de administrarse durante el embarazo y lactancia.

5.1.3.g. *Interacciones farmacológicas.*

- Tiene efecto de sinérgismo con lo β_2 -adrenérgicos.
- Con el cromoglicato puede llegar a precipitarse si se colocan en la misma solución.

**CUADRO 12. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS EXISTENTES DE
ANTICOLINÉRGICOS**

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
ATROVENT	Ipratropio	- Suspensión en aerosol dosificador, con 15ml=300 dosis aisladas. Cada nebulización, contiene 200µg - Suspensión para nebulizar para dosis indicada por el medico en solución fisiológica de 4ml.	2 inhalaciones 3-4 veces al día. Crisis: 3-2 inhalaciones a las dos horas nuevamente.	BOEHRINGER INGELHEIM - \$ 142.50 - \$ 77.75

5.2. ANTINFLAMATORIOS

5.2.1. Fármacos corticosteroides.

Los esteroides son análogos sintéticos de la hormona adrenocortical llamada hidrocortisona (cortisol). Varias modificaciones en la estructura de esta molécula influyen en la potencia intrínseca y alteran sus propiedades farmacocinéticas, uniéndose a los receptores específicos y mimetizando los efectos de la hidrocortisona, pero con menor acción mineralocorticoide y más poder antiinflamatorio^{1, 27}. Cabe mencionar que estos fármacos no tienen acción broncodilatadora²².

5.2.1.a. Mecanismo de acción.

Desde el punto de vista fisiológico, el cortisol interviene en el metabolismo de los carbohidratos, favorece su captación y su metabolización en los tejidos, así como la gluconeogénesis hepática. En los lípidos origina lipogénesis y en las proteínas aumenta su degradación. Son múltiples los mecanismos descritos por los que los corticosteroides tienen aplicación terapéutica en el paciente con asma bronquial, ya que al penetrar en la membrana celular y unirse a los receptores citoplasmáticos forman un complejo que, al llegar al núcleo, alteran la transcripción de ARN mensajero, lo que ocasiona un cambio en la síntesis de proteínas (aumento o disminución).

Para la síntesis de los mediadores responsables del daño tisular en todos los procesos inflamatorios, es necesaria la acción de la enzima fosfolipasa A sobre el ácido araquidónico para formar productos eicosanoides que irán por dos vías metabólicas: la ciclo oxigenasa y la lipooxigenasa, obteniéndose prostaglandinas tromboxanos, factor activador plaquetario (PAF) y leucotrienos.

Desde 1977, gracias al descubrimiento de la familia de las lipocortinas (macrocortina, lipomodulina, renocortina) que inhiben a la fosfolipasa A2, se explicó mejor el efecto esteroide sobre estas, que trae como consecuencia evitar la producción de los mediadores referidos, cuyos efectos deletéreos son: aumento en la permeabilidad vascular, edema, aumento en la secreción de moco, broncoconstricción, y acción quimiotáctica de las células cebadas, de los neutrófilos y de los eosinófilos.

En resumen, los esteroides en los tejidos, además de disminuir la células inflamatorias, inhiben la formación del PAF, que es uno de los mediadores más potentes de la hiperreactividad bronquial sostenida, así como también la liberación histamina, serotonina elastasa y colagenasa, entre otras.

Se ha confirmado su acción sobre citocinas como: la interleucina 1(IL-1), la interleucina 3(IL-3), interleucina 4(IL-4), factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (FECGM), el factor de necrosis tumoral (TNF), interferon gamma (IFNy), también que ocasionan disminución del reclutamiento e inhibición en la proliferación, la maduración, y la actividad celular.

Si se describe aún más sobre los efectos antiinflamatorios, debe recordarse que para que se inicie el proceso inflamatorio son necesarias la adhesión leucocitaria y el aumento de la permeabilidad vascular; de esta manera, al disminuirlas, se evita la diapedéesis y el acumulo de células inflamatorias.

De los efectos favorables sobre la secreción de moco, se postula que al actuar a través de: PGS, el LCTB₄, el PAF, la sustancia P y el péptido inhibidor vasoactivo (PIV) disminuye esta manifestación²⁵.

En el músculo liso bronquial, al aumentar, al AMPc, se incrementa la síntesis de receptores β- adrenérgicos, así como su sensibilidad a ser estimulados²⁵.

En resumen:

- Inhiben la liberación de mediadores.
- Inhiben la síntesis de mediadores o metabolitos del ácido araquidónico.
- Inhiben la migración de leucocitos
- Restauran la sensibilidad de los receptores de agonistas β-adrenérgicos o influencia sobre vías colinérgicas¹⁶.

Cuadro 13. Potencia tónica (local) de los corticosteroides²⁹.

<i>Esteroide</i>	<i>Potencia relativa</i>
Cortisol	0.1
Dexametasona	0.8
Triamcinolona	0.01
Beclometasona	0.8
Propionato de beclometasona	360.0
Dipropionato de beclometasona	500.0

5.2.1.b. Efectos adversos.

Los corticosteroides inhalados son relativamente libres de toxicidad seria^{22, 23}.

En piel. Hirsutismo, alopecia y estrías por adelgazamiento de la piel.

Sistema endocrino.

- Supresión del eje hipotálamo - hipófisis por insuficiencia suprarrenal que se manifiestan por mal estado general, náuseas, mialgias, cefalea e hipotensión, premenopausia en la mujer²².
- Talla baja, al retrasar los esteroides la maduración de la epífisis en los niños, se detiene el crecimiento estatural.
- Diabetes esteroide, hiperglucemia, causada por aumento en la gluconeogénesis en el hígado y el músculo pero afortunadamente es leve y reversible.

Sistema músculoesquelético.

- Osteoporosis, una pequeña fracción llega al aparato digestivo y limitan la absorción de calcio en ese órgano, además de aumentar su excreción renal y la actividad osteoclástica disminuyen la incorporación de calcio al hueso.
- Miopatía esteroide, con triamcinolona que se manifiesta por debilidad muscular en extremidades inferiores y superiores.

- Necrosis aséptica, se origina partir de una embolia grasa procedente del hígado, principalmente con la administración de prednisona.

Sistema renal.

- Inducen retención de sodio, hay hipertensión por el aumento de líquidos, por administración de metilprednisolona.

Alteraciones oculares.

- Son catastróficos por ser irreversibles, cataratas, glaucoma, falta de drenaje del líquido intraocular este desaparece al dejar de administrar.

Sistema nervioso central.

- Son reversibles y poco frecuentes, insomnio, alteración del conducta, psicosis y esquizofrenia, con prednisona.

Aparato respiratorio.

- Disfonía de las cuerdas vocales por administración de esteroides inhalados y es debida al medicamento más que al propelente.
- Se presenta candidiasis orofaríngea, tos, disfonía, pueden ocurrir pero son raras con el espaciador, y el tomar agua después de la administración puede disminuir la candidiasis²³.

Sistema inmune.

- Inhibición de fagocitosis, alteración de la migración celular, disminución de la concentración de los anticuerpos específicos, disminución de la liberación de citocinas.

En conclusión, las reacciones adversos son más comunes por la vía oral o parenteral que con la vía tópica (inhalada).

5.2.1.c. Interacciones farmacológicas.

Cuadro 14. Interacciones farmacológicas de los corticosteroides²⁷.

<i>Esteroide</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Efecto</i>	<i>Mecanismo</i>
Cortisol	β-adrenérgico	Incremento de la acción β.	Altera la afinidad del receptor β. Incremento de la actividad del citocromo P450.
	Fenobarbital	Aumenta su eliminación.	
Prednisolona	Fenilhidantoína	Disminuye el efecto esteroide.	Aumenta su eliminación.
	Rifampicina		
	Antiácidos	Decremento de la viabilidad del esteroide.	Posible adsorción física.
	Cimetidina	Ningún efecto.	
	Ranitidina	Impide su eliminación.	
	Ketoconazol		
	Anticonceptivos orales	Aumento su viabilidad.	Disminuye su eliminación. Aumenta la unión.
	Fenobarbital	Disminución del efecto esteroide.	
	Fenilhidantoína		Aumenta la actividad de citocromo P450.
	Carbamazepina		
Rifampicina	Decrementa el efecto esteroide.	Incrementa la eliminación de los esteroides.	
Metilprednisolona	Troleandomicina	Ningún efecto.	Aumento de la actividad del citocromo P450.
	Cimetidina	Ningún efecto.	
	Diazepam	Ningún efecto.	
	Eritromicina	Disminuye la eliminación de la Metilprednisolona.	
	Ketoconazol	Probable disminución del efecto esteroide.	
	Fenobarbital		
	Fenilhidantoína		
	carbamazepina		
Rifampicina	Disminución del efecto esteroide.	Probable aumento de la actividad del citocromo P450.	
	Troleandomicina	Aumento del efecto esteroide.	Disminuye la eliminación de la Metilprednisolona.
Dexametasona	Cimetidina	Ningún efecto.	Aumento de su metabolismo. Incremento de la actividad del citocromo P450.
	Efedrina	Incremento de su eliminación.	
	Fenobarbital	Aumento de la eliminación de la dexametasona.	
	Fenilhidantoína		
	Teofilina	Ningún efecto.	

5.2.1.1. Corticosteroides Inhalados.

5.2.1.1.a. Farmacocinética.

La inhalación se realiza mediante aparatos con gas presurizado (propelente), que suministran dosis precisas en cada disparo. El conocimiento de la técnica y la sincronización mano-boca son necesarios para tener éxito terapéutico²⁷.

Los problemas de la administración sistémica han disminuido con la vía inhalatoria, ya que se han obtenido los efectos antiinflamatorios buscados directamente sobre la mucosa; básicamente, los esteroides inhalados son los ahorradores de esteroides sistémicos y, de esta manera, permiten que un paciente dependiente de esteroides deje paulatinamente de consumirlos y tenga menos efectos secundarios a largo plazo; todo esto debido a su escasa absorción y fácil degradación hepática²⁷.

En pulmones, con una buena técnica de administración, 75% de la dosis que llegan a las vías respiratorias bajas se absorben y se hidrolizan para formar sus metabolitos activos; posteriormente se degradan en el hígado para excretarse con las heces 75% y por vía renal de 10 a 15%²⁷.

A pesar de utilizar la vía inhalatoria, pasan a la circulación en variada proporción. La metabolización hepática es bastante rápida para la budesonida y flunisolida, cuya vidas medias plasmáticas son de 150 y 100 minutos, respectivamente, mientras que la beclometasona es de 15 horas. La duración del efecto a nivel pulmonar es de 6-8 horas para todos los preparados.

Cuadro 15. Afinidad relativa por el receptor de los glucocorticoides en pulmón humano, potencia en piel humana²⁹.

<i>Glucocorticoides</i>	<i>Unidad por receptor</i>	<i>Potencia por su receptor</i>
Dexametasona	1.0	1
Triamcinolona acetónida	3.6	330
Flunisolida	1.8	330
Dipropionato de beclometasona	0.4	600
Propionato de beclometasona	13.8	450
Budesonida	9.4	980
Propionato de Fluticasona	18.0	1200

5.2.1.b. Indicaciones.

- En asma crónica moderada, manifestada por exacerbaciones de síntomas respiratorios (tos, sibilancias e insuficiencia respiratoria) más de dos veces a la semana y más de dos veces en un mes con tos nocturna²⁴.
- Prevención a largo plazo de los síntomas, supresión, control y reversión de la inflamación. Son los más potentes y efectivos antiinflamatorios utilizados actualmente²³.
- Control de síntomas y mejoría de la función pulmonar de los pacientes con asma moderada y grave. Reduce la necesidad de los corticosteroides sistémicos.
- Insuficiente control del asma con broncodilatadores (β_2 -adrenérgico y xantinas) que obligan al paciente a usarlos con frecuencia^{22, 27}.

5.2.1.c. Contraindicaciones.

- Pacientes con trastornos de hemostasia, epistaxis, infecciones víales y bacterianas del tracto respiratorio, hipersensibilidad.
- Asma leve de fácil control con broncodilatadores.
- Asma ocasional que mejora con el tratamiento convencional.
- Paciente con mala técnica de inhalación a pesar del entrenamiento por el médico (pacientes con falta de coordinación psicomotriz por inmadurez neurológica o por deficiencia mental).

5.2.1.d. Consideraciones.

- Usar no más de 10 días seguidos ningún esteroide²⁷.
- El espaciador disminuye los efectos adversos y la absorción sistémica²³.
- En altas dosis son el método de elección de administración por su rapidez y prevención de los efectos asmáticos²³.

5.2.1. 2 Corticosteroides Sistémicos.

5.2.1.2.a Mecanismo de acción.

El mismo que de los corticosteroides inhalados.

Cuadro 17. Potencia, vida media y equivalencia de los corticosteroides¹⁶.

Nombre	Dosis equivalente (mg)	Glucocorticoide	Potencia relativa mineralocorticoide	Vida media (hrs)
Hidrocortisona	20	1.01	2+	8-12
Cortisona	25	0.8	2+	8-12
Prednisona	5	4.0	1+	12-36
Metilprednisolona	4	5.0	0	12-36
Triamcinolona	4	5.0	0	12-36
Dexametasona	0.75	20-30	0	36-54

5.2.1.2.b. Farmacocinética.

Se absorben en el intestino delgado en porcentajes muy variados pero muy lentamente, se metabolizan por vía hepática y excretados en heces en un porcentaje del 75%.

5.2.1.2.c. Indicaciones.

- Estado del mal asmático²⁷.
- Exacerbaciones del asma sin reacción al tratamiento con broncodilatadores^{22, 23, 24}.
- Control a largo plazo del asma aguda, que por vía oral o parenteral se ha demostrado puede reducir la duración de la crisis asmática²⁴.
- Prevención a largo plazo de los síntomas en el asma severa persistente, reduciendo el número de hospitalizaciones y la progresión de la crisis.
- Cuadros inextensos desencadenados por infecciones virales o exposición masiva a alergenos.
- Para evitar insuficiencia suprarrenal en pacientes dependientes de esteroides o en quienes los recibieron por tiempo prolongado y manifiestan una situación de estrés (cirugía, traumatismo, infecciones, etcétera).

5.2.1.2.d. Efectos adversos.

Los efectos adversos que provocan son serios y aparecen en menos de dos semanas con el uso diario de los corticosteroides parenterales²³.

Hiperglicemia puede ser detectada en diabéticos latentes, estimulación del apetito con el consecuente aumento de peso, estos desaparecen cuando se deja de administrar la droga²³. También producen psicosis eventualmente, pueden disminuir el crecimiento niños que usan el medicamento diariamente^{2,3}.

Cuadro 18. Efectos adversos sistémicos de los corticosteroides¹⁶.

	<i>Supresión suprarrenal</i>	<i>Retardo del crecimiento</i>	<i>Osteoporosis</i>	<i>cataratas</i>	<i>Alteraciones hematológicas</i>	<i>Aumento de peso</i>	<i>Hipertensión</i>
Esteroides sistémicos diarios	++	+++	+++	+++	+	+++	++
Esteroides sistémicos en días alternos	+	++	++	++	+	++	++
Esteroides inhalados	+	+	+	+	+	0	0

5.2.1.2.e. Consideraciones.

Deben utilizarse con precaución en:

- **Úlcera péptica, hipertensión, inmunosuprimidos, diabéticos, osteoporosis e insuficiencia renal.**
- **No deben aplicarse inmunizaciones durante el uso de corticosteroides²⁴.**
- **La respuesta a los corticosteroides sistémicos puede ser retardada por varias horas²³.**
- **El uso diario prolongado puede causar intolerancia a la glucosa²².**

5.2.1.2.f. Contraindicaciones.

- asma leve de fácil control con broncodilatadores.
- Paciente hipertensos, diabéticos e inmunosuprimidos.
- Asma ocasional que mejora con el tratamiento convencional.
- Pacientes que por el uso de esteroides tienen efectos adversos como: Hipertensión arterial de difícil control, b) glaucoma, c) cataratas, d) úlcera péptica y otros.

CUADRO 19. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS EXISTENTES DE CORTICOSTEROIDES SISTÉMICOS.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO	PRECIO
CALCORT	Daflazacort	- 20 comprimidos de 6mg	6 a 9 mg/día, dependiendo la severidad de los síntomas.	MERRELL	- \$ 101.0
		- 10 comprimidos de 30mg		LEPETIT	- \$ 240.0
FLEBOCORTID	Hidrocortizona	- Caja con 2 ampolletas con 100mg en 2 ml	I.M. SC, ó IV; 100 a 500mg dependiendo de la severidad , y puede repetirse cada 4-6hs.	CILAG	- \$ 135.0
		- Caja con 2 frascos con 500mg en 3ml			- \$ 68.0
DEPO -MEDROL	Metilprednisolona	- Frasco ampula con 2ml con suspensión inyectable con 40mg c/1ml	I.M. 80-120mg, cada 2-3 semanas.	UPJOHN	- \$ 59.0
FISOPRED	Prednisolona	- Frasco con 100ml, conteniendo 100mg c/100ml	5-60mg, dependiendo de la severidad del caso.	FISONS	
METICORTEN	Prednisolona	- Caja con 30 tabletas de 5 mg	5-60mg, dependiendo de la severidad del caso.	SCHERING	- \$ 56.0
		- Caja con 20 tabletas de 20mg.		PLOUGH	- \$ 215.0

5.2.2. Fármacos bloqueantes de la liberación de mediadores y antibistamínicos (Antialérgicos).

El cromoglicato de sodio es una cromona sintética, que tiene una doble estructura cíclica, y el nedocromil tiene una triple estructura de resonancia²⁹. Estos son utilizados como inhibidores de liberación de histamina producidos por la acción antígeno-anticuerpo en el árbol bronquial³², que principalmente se emplean en la profilaxis del asma bronquial y otras reacciones alérgicas²¹.

El cromoglicato de sodio por sus propiedades antiinflamatorias puede disminuir la hiperreactividad bronquial en algunos pacientes con asma. Este fármaco no tiene propiedades broncodilatadoras y es indicada en la profilaxis, y virtualmente no produce toxicidad sistémica^{22, 23, 24}.

5.2.2.a. Mecanismo de acción.

Su mecanismo de acción se desconoce, aunque se ha detectado que provocan la estabilización de la membrana celular de los mastocitos^{24, 32}, aunque se ha planteado que su efecto fundamental es que inhibe la penetración intracelular de los iones calcio³².

El cromoglicato de sodio inhibe la liberación de histamina inducida por el antígeno y otros mediadores de la inflamación de células cebadas, pero no de basófilos *in vitro*²⁹. Estas acciones son especie y tejido específicos. También suprime la liberación de mediadores inducida por sustancias no inmunes como las químicas, drogas, y biológicas. Inhibe la quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos. No es un antagonista de algunos mediadores químicos. Tienen efectos neurofisiológicos en las vías aéreas²⁹.

El nedocromil por su parte tiene efectos de amplio espectro antialérgico y antiinflamatorio como el cromoglicato de sodio *in vitro*. Como adición inhibe al mediador del antígeno, la IgE de la mucosa humana y del mastocito bronqueoalveolar, inhibe la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos. Produce inhibición dosis dependiente de activación de eosinófilos humanos y liberación de mediadores. Inhibición dosis dependiente de factores liberadores de histamina en neutrófilos. Inhibe la producción de citocinas: producción de IL-6 por macrófagos alveolares en pacientes con asma, IL-1, IL-8 en cultivos humanos de células broncoepiteliales, etc²⁹.

5.2.2.b. Farmacocinética

Después de la administración tópica del cromolin, alrededor del 7% de la dosis es absorbida y rápidamente excretada sin cambios en la bilis y orina. El resto es expulsado, o tomada y excretada vía el tracto gastrointestinal, por lo cual solo el 1% es absorbida²⁹. Después de la inhalación del nedocromil por voluntarios normales, la concentración en plasma llegó a un máximo de 3.3µg/L a los 20 minutos y la biodisponibilidad es de 9.2%; la absorción incrementó por ejercicio. A pesar de la ruta experimental de administración, nedocromil es rápidamente limpiado del organismo, con una eliminación de suero de vida media de 2.3 horas. Y no es metabolizado^{22, 29}.

5.2.2.c. *Indicaciones*

- Eficaz para disminuir la hiperreactividad bronquial y para prevenir la respuesta asmática inmediata y tardía²⁹.
- Prevención eficaz en sujetos con asma inducida por el ejercicio, aire frío o por epitelio de animales^{22, 23, 24, 32}.
- No es útil en el acceso asmático³².
- Además esta indicado para rinitis alérgica perenne o estacional, tanto el nedocromil como el cromolin²⁹.
- Se puede utilizar para disminuir la necesidad de tratamiento con broncodilatadores²⁹.

5.2.2.d. *Efectos Adversos.*

El cromolin es el menos tóxico de todos los medicamentos usados para el tratamiento del asma crónica o rinitis y raramente produce algunos efectos adversos²⁹.

El nedocromil causa efectos adversos no serios. Después de la administración intranasal o intrapulmonar, arriba del 13% de los pacientes se quejaron del amargo sabor en la boca²⁹.

Los más frecuentes: irritación orofaríngea después de inhalar el polvo, vómito, cefalea, urticaria, infiltración pulmonar eosinofílica y broncospasmo. Además dermatitis por contacto³².

5.2.2.e. *Consideraciones.*

- La repuesta terapéutica frecuentemente ocurre a las 2 semanas, pero de 4 a 6 semanas puede ser necesario determinar sus beneficios máximos^{22, 29}.
- La seguridad es la principal ventaja de estos medicamento.
- Es menos efectivo que los β_2 -agonistas²².
- El nedocromil y el cromoglicato de sodio son menos efectivos que los corticosteroides inhalados en pacientes con asma crónica severa^{13, 22}.
- El cromoglicato de sodio tiene una importante ventaja no es virtualmente tóxico y es tan potente como la teofilina en algunos pacientes²².
- En el broncospasmo es menos efectivo que el salbutamol inhalado²³.

5.2.2.f. *Contraindicaciones*

Primer trimestre del embarazo y niños menores de 12 años³².

CUADRO 20. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS EXISTENTES DE BLOQUEANTES DE MEDIADORES

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO
INTAL	Cromoglicato de sodio	Intal: Envase con 56, 112, y 200 inhalaciones con 1.44g c/100g.	Intal e Intal 5: 2 inhalaciones cada 6 hs. Se puede incrementar a cada 6 u 8 veces al día.	FISONS - S 208.40
AIN TAL 5	Cromoglicato de sodio	Intal: 5 Envase con 9-16g=56 inhalaciones. Envase con 29.14g=200inhalaciones, con 3.6 g c/100g.	Intal e Intal 5: 2 inhalaciones cada 6 hs. Se puede incrementar a cada 6 u 8 veces al día.	FISONS - S 210.50
INTAL NEBULIZADOR	Cromoglicato de sodio	Intal neb: Caja con 24 y 48 ampolletas de 2 ml con 20mg c/una.	Intal nebulizador: Inhalar una ampolleta 3 a 4 veces al día.	FISONS - S 207.70
TILAI RE MENTOLADO	Nedocromil	Envase con 16.9g para 112 inhalaciones.	> 12 años: 2 inhalaciones c/6 hs.	FISONS - S 222.60

5.2.2.1. Ketotifeno

Es un antihistamínico H₁, que inhibe la desgranulación frente algunos estímulos².

5.2.2.1.a. Mecanismo de acción.

Posee propiedades bloqueadoras no competitivas de los receptores H₁ de la histamina, por consiguiente también se puede administrar en lugar de los antagonistas clásicos de los receptores H₁ de la histamina.

Al parecer, inhibe la liberación de mediadores alérgicos como la histamina y los leucotrienos. Suprime la activación de los eosinófilos por las citocinas recombinantes humanas y bloqueo secundario de la entrada de eosinófilos en los sitios de inflamación. Inhibe el desarrollo de la hiperreactividad de las vías aéreas asociada a activación de las plaquetas por factor activador plaquetario (PAF) ó causada por la activación neural a raíz de la administración de fármacos, simpaticomiméticos o de la exposición a un alérgeno.

5.2.2.1.b. Farmacocinética

A diferencia del cromoglicato, se absorbe por la vía oral². El comienzo de su acción es lento, alcanzando su máximo efecto tras varias semanas de tratamiento, su dosis según el cuadro de tolerancia.

5.2.2.1.c. Indicaciones.

Preventivo oral del asma y antialérgico. Profilaxis a largo plazo del:

- Asma bronquial de todo tipo (incluidas las formas mixtas). Principalmente en lactantes.
- Tiene la ventaja de administrarse por vía oral lo que simplifica mucho su uso a estas edades⁴.
- Bronquitis alérgica, síntomas asmáticos asociados a la fiebre del heno.
- Profilaxis y tratamiento de los trastornos alérgicos multisistémicos. También se ha visto eficaz para la prevención del desarrollo de asma en lactantes con dermatitis atópica⁴.
- Es útil para la rinitis alérgica, solo o asociado con cromoglicato².

5.2.2.1.d. Efectos adversos

- Puede presentarse sedación y somnolencia rara vez sequedad de boca o ligeros mareos, al principio del tratamiento².
- Se han observado ocasionalmente síntomas de estimulación del SNC, excitación, irritabilidad, insomnio, somnolencia, nerviosismo, particularmente en niños. También se ha reportado aumento de peso.

5.2.2.1.e. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ketotifeno, mujeres lactando, niños menores de 1 año.
- Asociación con sedantes, hipnóticos, antihistamínicos, no debe administrarse con medicamentos depresores del SNC ni con bebidas alcohólicas.

5.2.2.1.f. Consideraciones

- No es eficaz para suprimir crisis asmáticas una vez establecidas.
- Se ha observado reducción reversible del número de plaquetas en pacientes a los que se administra ketotifeno junto con hipoglucemiantes.
- Empezar con dosis pequeñas por los efectos adversos que produce.

5.2.2.1.g. Interacciones farmacológicas.

- Potenciación de los efectos de los medicamentos depresores del SNC, antihistamínicos y alcohol.
- Produce disminución reversible en la cuenta de trombocitos de pacientes que están recibiendo antidiabéticos.

CUADRO 21. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS EXISTENTES DE KETOTIFENO

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSES	LABORATORIO	PRECIO
ZADITEN	Ketotifeno	- Caja con 30 comprimidos de 1mg.	Adultos: 1 comprimido 2 veces al día (mañana y noche en el curso de la comida).	NOVARTIS	- \$ 195.0
ZADITEN SRO		- Frasco con 100ml de jarabe con 0.2mg/ml.	Niños de 1 a 3 años: 1 gota de solución por kg. de peso c/12hs.		- \$ 145.0
		- Frasco con 120ml de solución con 0.2mg/ml.	Niños mayores de 3 años: 1 cucharada (5ml de jarabe o 1 comprimido c/12hs con alimentos).		- \$ 175.0
		- Frasco gotero con 20ml de solución gotas con 0.2mg/ml. SRO: 14 comprimidos de 2mg.	ZADITEN SRO: Adultos: 1 comp por las noches y hasta 2 comp en dos tomas al día. Niños mayores de 12 años: 1 comp por la noche. Niños de 1-3 años: (2.5ml) de solución 2 veces al día. >3 años 1mg 2 veces al día.		- \$ 115.0
VENTIZOL	Ketotifeno	- Frasco con 120ml, cada 5ml contiene 1mg		FUSTERY	

5.2.3. Fármacos Inhibidores de Leucotrienos

El Zafirlukast es el primer antagonista de receptores de leucotrienos aprobado por la FDA, y ahora es ampliamente promovido para el mantenimiento del tratamiento oral del asma crónica en pacientes mayores de 12 años. Este no es recomendado para el tratamiento del asma aguda³⁴.

El Montelukast es otro inhibidor de receptores de leucotrienos aprobado por la FDA en 1998 y vendido en USA, usado para la profilaxis y tratamiento crónico de asma en adultos y niños mayores de 6 años³¹.

5.2.3.a. Mecanismo de acción.

Los leucotrienos son mediadores de la inflamación considerando su papel en la patogénesis del asma. Bloquea los receptores de leucotrienos, zafirlukast atenúa los efectos, tales como broncoconstricción y la infiltración de células inflamatorias³⁴. Es un inhibidor competitivo de receptores LTD₄ y LTE₄.

Los cisteinil Leucotrienos son productos del ácido araquidónico que incrementan la migración de eosinófilos, producción de edema en las vías aéreas y producción de moco provocando broncoconstricción. El Montelukast bloquea selectivamente el receptor de LTD₄, predominante del cisteinil leucotrieno en las vías aéreas³¹.

5.2.3.b. Farmacocinética.

Zafirlukast es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal, las concentraciones más altas alcanzadas en sangre se presentan alrededor de las tres horas después de la ingestión. Llevando el fármaco con la comida disminuye su biodisponibilidad al 40%, por lo que debe administrarse una hora antes o dos horas después de los alimentos. Zafirlukast es metabolizado en el hígado y excretado principalmente en heces, con una vida media de 10 horas. La vida media se duplica en algunos pacientes³⁴.

El Montelukast es absorbido por el tracto gastrointestinal, las concentraciones más altas alcanzadas en sangre se presentan de entre 3-4 horas después de la ingestión del medicamento. Su tiempo de vida media es 2.7 a 5.5, se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 por enzimas 3A4 y 2C9 y se excreta principalmente en bilis³⁵.

5.2.3.c. Indicaciones.

- EL Zafirlukast se utiliza en prevención y control a largo plazo del asma en adultos y niños mayores de 12 años³⁴.
- El Montelukast se indica para la profilaxis y tratamiento de asma moderada y crónica persistente³¹.

5.2.3.d. Efectos adversos

Zafirlukast parece ser bien tolerado, crea disturbios gastrointestinales, y puede aumentar la actividad de aminotransferasa³⁴. El efecto adverso más común observado con Zafirlukast, es cefaleas; con un porcentaje de aparición de 13%. Como cualquier medicamento, existe posibilidad de que provoque reacciones de hipersensibilidad por idiosincrasia que no pueden ser comúnmente detectadas en estudios preliminares. Se ha reportado casos de hepatitis reversible e hiperbilirrubinemia.

El Montelukast no presentó efectos adversos, y en algunos casos fueron cefalea y dolor abdominal que fueron muy leves, aunque cabe mencionar que es nuevo y esta a sujeto a estudio.

5.2.3.e. Consideraciones

- La administración de Zafirlukast con alimentos reduce su absorción por lo que debe tomarse una hora antes o dos horas después de los alimentos.
- El Montelukast no debe administrarse durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario, ya que el riesgo es desconocido.

5.2.3.f. Interacciones farmacológicas.

- El Zafirlukast inhibe el metabolismo de la warfina e incrementa el tiempo de protrombina. En roedores se ha encontrado que funciona como un inhibidor competitivo de isoenzimas microsomales hepáticas CYP2C9, lo cual no ha afectado la eliminación de teofilina y terfenadina³⁴.
- El Zafirlukast también inhibe CYP3A4, la cual cataliza el metabolismo de los corticosteroides³⁴.
- El consumo de eritromicina o teofilina disminuye la concentración en suero de Zafirlukast, por el contrario la aspirina la aumenta³⁴.
- Montelukast tiene menos que Zafirlukast, no inhibe citocromo P450, no tiene interacciones con la teofilina, warfina, digoxina, prednisona, combinaciones de estrógenos o progestérona³¹.
- Pentobarbital con el Montelukast disminuye su concentración plasmática hasta en 40%³¹.

CUADRO 22. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS EXISTENTES DE INHIBIDORES DE LEUCOTRIENOS.

NOMBRE	FORMULA	PRESENTACIONES	DOSIS	LABORATORIO	PRECIO
ACCOLATE	Zafirlukast	- Tabletas de 20mg	De 20 a 80mg c/12hs (una hora antes o dos horas después de los alimentos).	ZENECA	- \$ 225.0
ULTAIR	Pranlukast	Información no encontrada.	Información no encontrada.	SMITH, KLEIN, BEECHAM. USA	
SINGULAIR	Montelukast	- Tabletas de 10 mg - Tabletas de 5 mg	De 6 a 14 años: 5mg Adultos: 10mg en ambos casos 1 tableta al día.	MSD	- \$ 250.0 - \$250.0

5.2.4. Fármacos Inhibidores de la biosíntesis de Leucotrienos.

Zileuton es un inhibidor de la síntesis de leucotrienos, aprobado por la FDA para la profilaxis y el mantenimiento del tratamiento del asma crónica en adultos y niños mayores de 12 años^{35,38}.

5.2.4.a. Mecanismo de acción.

Zileuton inhibe la enzima 5-lipooxigenasa, la cual cataliza la conversión del ácido araquidónico a leucotrienos. Entre algunos mediadores de la inflamación, los leucotrienos son considerados los importantes en el asma^{35,38}.

5.2.4.b. Farmacocinética.

Zileuton administrado con o sin alimento se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanza su concentración máxima en plasma de entre 1-3 horas. Es rápidamente metabolizado por el hígado y los metabolitos son excretados en orina. Su tiempo de vida media en plasma es de alrededor de 2.5 horas. Las consideraciones clínicas, estadísticamente significativas, es su acción en la función pulmonar dentro de la primera y segunda horas después de la administración³⁵.

5.2.4.c. Indicaciones.

- Prevención y control a largo plazo del asma leve persistente en adultos y niños mayores de 12 años.

5.2.4.d. Consideraciones.

- Es recomendable medir el título de ALAT durante el tratamiento con Zileuton³⁵.

5.2.4.e. Efectos adversos.

- Se han reportado elevaciones de enzimas hepáticas (ALAT)³⁵. Estas disminuyen cuando se deja de administrar el medicamento³⁸.
- En raros casos hepatitis reversible e hipersensibilidad.

5.2.4.e. Interacciones farmacológicas.

El Zileuton es metabolizado por el Citocromo P450 1A2, 2C9 y 3A4 isoenzimas. Este medicamento aumenta clara y marcadamente la concentración de teofilina en sangre, también puede causar clínicamente aumento en suero de la warfina, Propanolol, y posiblemente la Terfenadina.

CUADRO 23. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS EXISTENTES DE INHIBIDORES DE BIOSÍNTESIS DE LEUCOTRIENOS.

NOMBRE	FOR-MULA	PRESENTA-CIONES	DOSIS	LABORA-TORIO	PRECIO
LEUTROZYFLO	Zileuton	Tabletas de 600mg	1 tableta c/6hs.	ABBOT	- \$ 275

V.I. ESTRUCTURA Y DESARROLLO DEL PROTOCOLO DE SELECCIÓN

GENERALIDADES

Protocolo de selección de medicamentos antiasmáticos.

Para entender como hacer o crear un protocolo de selección de medicamentos se debe tener en consideración que:

Existen dos tipos de medicamentos que ayudan a controlar el asma: medicamentos de **alivio rápido**, que son los broncodilatadores de corta acción, y los **medicamentos preventivos a largo plazo**, especialmente antiinflamatorios, que evitan los síntomas y se presenten ataques.

1. **Medicamentos de alivio rápido.** Para la crisis o ataques severos de asma, donde se requieren medicamentos que actúen rápidamente disminuyendo el broncospasmo y restaure el flujo aéreo, y salga de las crisis el paciente lo más pronto posible, es decir que recupere su ventilación.
2. **Medicamentos preventivos a largo plazo (antiinflamatorios)**, buscando como finalidad evitar el broncospasmo o ataque de asmático que pudiese desencadenar el ejercicio, estrés o la exposición del alérgeno.

6.1.2.I. FÁRMACOS DE ALIVIO RAPIDO

Dentro de los medicamentos de rápido alivio se consideran los broncodilatadores:

1. β_2 -adrenérgicos de acción corta.
2. Anticolinérgicos.
3. Teofilina de acción corta.

6.1.2.II. FÁRMACOS PREVENTIVOS A LARGO PLAZO

Entre los medicamentos para el control a largo plazo se encuentran los antiinflamatorios:

1. Corticosteroides.
2. Inhibidores de la desgranulación.
3. Inhibidores de leucotrienos.
4. Inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos.
5. β_2 -agonistas de acción prolongada.
6. Teofilina de acción retardada.
7. Antialérgicos.

Cabe mencionar que los β_2 - agonistas de acción prolongada y la teofilina de acción retardada no son antiinflamatorios, son broncodilatadores de alivio rápido que poseen acción prolongada.

6.2. DETERMINACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Considerando los dos grupos de medicamentos se tiene que proponer dos protocolos de selección.

6.2.I. PROTOCOLO DE SELECCIÓN DE FÁRMACOS DE ALIVIO RAPIDO

Antes de definir el protocolo tenemos que definir que nuestro objetivo es restaurar el flujo aéreo del paciente lo más pronto posible ya que tal vez puede estar la vida de por medio.

6.2.1.i. Efectividad.

De acuerdo a lo reportado en la bibliografía los fármacos β_2 -adrenérgicos son los más selectivos para el control de los ataques asmáticos, por lo que tendrán la puntuación más alta. En segundo término surge controversia en uso de anticolinérgicos y metilxantinas, ya existen reportes que indican que solo algunos pacientes responden a los primeros, por lo que a criterio irán en tercer lugar y tendrán la menor puntuación.

- | | |
|---|----------|
| - β_2 - adrenérgicos de acción corta. | 3 puntos |
| - Metilxantinas de acción corta. | 2 puntos |
| - Anticolinérgicos. | 1 puntos |

6.2.1.ii. Tiempo mínimo en el que alcanza su efectividad.

Si algún fármaco sufre un primer efecto de paso (barrera biológica) que no le permita llegar al sitio de acción rápidamente y por completo.

a) En base al tiempo mínimo en que el medicamentos alcanza su efectividad broncodilatadora.

- | | |
|-----------------------------|----------|
| - t de 0 a 30 minutos. | 3 puntos |
| - t de 30 minutos a 1 hora. | 2 puntos |
| - t de más de 1 hora. | 1 punto |

b) Vida media. En base a la posología reportada para cada fármaco es conveniente que tenga 3-8 horas, y no menos para que tenga un buen efecto terapéutico y no más ya que se puede acumular y provocar un efecto tóxico.

- entre 3 y 8 horas. 4 puntos
- entre 2-4 y 8-10 horas. 3 puntos
- entre 1-2 y 10-12 horas. 2 puntos

6.2.1.iii. Vía de administración.

Desde una crisis leve hasta una que comprometa la vida del paciente y sea una posible hospitalización, se debe considerar la biodisponibilidad inmediata, y una administración tópica es ideal en esos casos.

- Inhalatoria. 5 puntos
- Nebulizador. 4 puntos
- Intravenosa. 3 puntos
- Intradérmica o S. C. 2 puntos
- Oral. 1 punto
- Otras. 0 puntos

De acuerdo a la vía de administración se podría pensar que la inhalatoria y nebulizada es la misma, pero cabe recordar que el nebulizador requiere un propelente, que ha demostrado provocar irritación de la cavidad nasofaríngea, por lo que es una pequeña inconveniencia.

6.2.1.iv. Inocuidad.

Todos los fármacos broncodilatadores presentan reacciones adversas tanto por el compuesto en si y su selectividad, como por la dosis administrada. De acuerdo a la literatura los que se administran en forma local (aerosoles en general) son los que menos reacciones adversas presentan, por lo que tendrán una mayor puntuación, los que se administran por vía oral son los que más efectos adversos presentan de ahí que tendrán la menor puntuación.

- β_2 -adrenérgicos inhalados. 6 puntos
- β_2 -adrenérgicos nebulizados. 5 puntos
- Anticolinérgicos inhalados y orales. 4 puntos
- Xantinas intravenosas. 3 puntos
- β_2 -adrenérgicos orales y/o sistémicos. 2 puntos
- Xantinas orales. 1 punto

De acuerdo con la secuencia descendente es como en la literatura se han observado los mayores efectos adversos.

6.2.1.v. *Formas farmacéuticas disponibles.*

Para el caso del asma es importante que exista gran variedad de formas farmacéuticas disponibles debido a la severidad de la enfermedad y que se presenta de forma común en infantes, adultos y ancianos, por lo que es necesario tener una amplia variedad al respecto. Entonces los fármacos que mayor número presentaciones farmacéuticas tenga tendrá la mayor puntuación, y el fármaco con menor número de formas farmacéuticas tenga, tendrá la menor puntuación.

6.2.1.vi. *Disponibilidad.*

Este parámetro se refiere a la dificultad o facilidad para tener acceso al medicamento, si es de fácil adquisición. Para este parámetro solo hay dos formas de dar puntos.

- | | |
|------------------|----------|
| - Disponible. | 1 punto |
| - No disponible. | 0 puntos |

6.2.1.vii. *Costo.*

Para el medicamento de menor costo se le asignara una puntuación de 10 y así en forma descendente. Si existen n número de productos la puntuación ira de 10 hasta 0 de acuerdo al orden del mayor o menor m en forma dictada por la ecuación $10(n - m)/n$. Si existen 30 productos para el tercero más barato la ecuación seria $10(30 - 3)/30 = 9$.

6.2.2.II. PROTOCOLO DE SELECCIÓN DE FÁRMACOS PROFILÁCTICOS

En fármacos profilácticos, se busca como finalidad evitar la liberación de mediadores de la inflamación lo que pudiese llevar al broncospasmo o ataque asmático inducido por ejercicio, estrés o la exposición del alérgeno.

6.2.2.i. *Efectividad.*

Los más potentes fármacos reportados en la literatura son los corticosteroides por lo que tendrán mayor puntuación, pero no son los únicos, en últimas fechas se ha enfocado el asma hacia los leucotrienos, por lo que tendrán a nuestro juicio tendrán que ser considerados como una buena opción. Para el caso de los antialérgicos como no son muy selectivos y están en desuso, tendrán la menor puntuación.

- Corticosteroides. 4 puntos
- Inhibidores de la desgranulación. 3 puntos
- Inhibidores de leucotrienos e Inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos. 2 puntos
- Antialérgicos. 1 punto

No consideramos a los β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, como el salmeterol y otros, así como a las xantinas, ya que el Comité Internacional de Drogas, en la revista de *Allergy and clinical immunology* en 1996 reportó que estos no evitan el broncospasmo, y recomendó no utilizarlo como terapia de sustitución antiinflamatoria.

6.2.2.ii. *Tiempo mínimo en el que alcanza su efectividad.*

Si algún fármaco sufre un primer efecto de paso (barrera biológica) que no permita llegar al sitio de acción rápidamente y por completo.

a) En base al tiempo mínimo en que el medicamento alcanza su efecto profiláctico.

- de 0 a 2 horas. 3 puntos
- 2 a 3 horas. 2 puntos
- de 3 horas o más 1 punto

b) Vida media. En base a la posología reportada para cada fármaco en la bibliografía es conveniente que tengan 5 a 10 horas, y no menos para que tenga un buen efecto terapéutico o profiláctico. y no más ya que se puede acumular y provocar un efecto tóxico.

- de 5 a 10 horas 3 puntos
- de 3-4 y 11-12 horas 2 puntos
- de menos 3 y 13 horas o más 1 punto

6.2.2.iii. *Vía de administración.*

Para el caso de los medicamentos profilácticos de igual manera se debe considerar la biodisponibilidad inmediata, y una administración tópica es ideal en estos casos.

- Inhalatoria 5 puntos
- Nebulizador 4 puntos
- Oral 3 puntos
- Intramuscular. 2 puntos
- Otras 1 punto

6.2.2.iv. Inocuidad.

De acuerdo con la bibliografía los esteroides son los que presentan más efectos adversos de todos los fármacos profilácticos, y principalmente los sistémicos, por lo que tendrán la menor puntuación. Por otro lado el cromoglicato de sodio y el nedocromil son los que han reportado menor cantidad de efectos adversos, por lo que tendrán la mayor puntuación.

Cromoglicato de sodio y Nedocromil.	4 puntos
Inhibidores de Leucotrienos y su biosíntesis.	3 puntos
Ketotifeno.	2 puntos
Corticosteroides inhalados.	1 punto
Corticosteroides sistemicos.	0 puntos

De acuerdo con la secuencia descendente es como en la literatura se han observado los mayores afectos adversos.

6.2.2.v. Formas farmacéuticas disponibles.

Para el caso del asma es importante que exista gran variedad de formas farmacéuticas disponibles debido a la severidad de la enfermedad y que se presenta de forma común en infantes, adultos y ancianos, por lo que es necesario tener una amplia variedad al respecto. Entonces los fármacos que mayor número presentaciones farmacéuticas tenga tendrá la mayor puntuación, y el fármaco con menor número de formas farmacéuticas, tendrá la menor puntuación.

6.2.2.vi. Disponibilidad

Este parámetro se refiere a la dificultad o facilidad para tener acceso al medicamento, si es de fácil adquisición. Para este parámetro solo hay dos formas de dar puntos.

- Disponible.	1 punto
- No disponible.	0 puntos

6.2.2.vii. Costo

Para el fármaco de menor costo se le asignara una puntuación de 10 y así en forma descendente. Si existen n número de productos la puntuación ira de 10 hasta 0 de acuerdo al orden del mayor o menor m en forma dictada por la ecuación $10(n - m) / n$. Si existen 30 productos para el tercero más barato la ecuación seria $10(30 - 3)/30 = 9$.

Conclusiones

Exponer por escrito los resultados del inciso anterior, tomar las decisiones correspondientes para un posterior autorización de adquisición.

6.4. SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS BRONCODILATADORES.

Aplicación del protocolo para fármacos broncodilatadores.

Como se muestra, en cada grupo de fármacos, al final se integraron las características de cada presentación farmacéutica así como su dosificación y costo, estas se tomaron de fuente autorizada el PLM. Cabe mencionar que las combinaciones farmacéuticas no se incluyeron, ya que han demostrado no ser mejores y si sumar la cantidad de reacciones adversas.

Una vez recopilada toda la información de acuerdo a la sección VI, se aplicaron todos los parametros ahí detallados, para obtener los precios se acudió a tres farmacias distintas.

Para la presentación de resultados, se agruparon en las tablas 24 para el caso de los fármacos broncodilatadores y en la 25 para el caso de los fármacos antiinflamatorios.

TABLA 24. RESUMEN DE LA PUNTUACIÓN PARA LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS BRONCODILATADORES ANTIASMÁTICOS COMERCIALIZADOS EN MÉXICO

NOMBRE DEL FARMACO	Efectividad (3)	TMAE (3)	Vida Media (4)	Vía de administración (5)	Inocuidad (6)	FFD	D (1)	Precio por Du	Puntos por costo (10)	Puntos totales (32)
Teofilina	2	2	4	1	1	cápsula	1	2.574	6.84	17.84
						jarabe		0.817	9.47	20.47
						tableta		2.805	5.26	16.26
Aminofilina	2	3	3	3	3	intravenosa	1	6.513	3.16	18.16
Fenoterol	3	oral 1 aer 2	4	oral 1 neb 4	oral 2 neb 5	jarabe	1	3.25	4.74	16.74
						nebulizador		10.10	1.05	20.05
Terbutalina aerosol oral	3 3	3 1	4 4	5 1	inh 6 oral 2	acrosol	1	2.728	5.79	27.79*
						jarabe		0.675	10.0	22.0
						tableta		2.107	7.89	19.89
Clenbuterol	3	1	4	1	2	jarabe	1	3.975	4.21	16.21
						tableta		2.75	6.32	18.32
Salbutamol	3	inh 3 I.V 3 oral 2	4	inh 5	inh 6 neb 5 I.V 2 S.C 2 oral 2	acrosol	1	1.636	8.42	30.42*
				neb 4		9.10		1.58	21.58	
				I.V 3		13.20		0.53	16.53	
				S.C 2		2.55		7.37	20.37	
				oral 1		4.45		3.68	16.68	
Salmeterol	3	2	3	acr 5	inh 6	acrosol	1	7.165	2.63	22.63
						nebulizador		7.775	2.11	22.10
Ipratropio	3	3	4	acr 5	inh 6 neb 5	acrosol	1	0.95	8.95	30.95*
				neb 4		7.775		2.11	22.10	

TMAE, Tiempo mínimo en el que alcanza su efectividad FFD, Formas farmacéuticas disponibles D, Disponibilidad DU, dosis unitaria. El costo de dosis unitaria de nebulizadores se tomo en cuenta a dos mililitros que se coloca en la cámara para su aplicación. En las tabletas y las cápsulas la dosis unitaria fue por unidad. La dosis unitaria en jarabes fue de 5 mililitros que es igual a una cucharada. En los inyectables el costo de la dosis unitaria se tomo por ampolla. Y por último en los acrosoles se tomó a cada dos puff para la dosis única. Para tomar los valores de la dosis única no se consideraron valores de bioequivalencia ni ningún parámetro biofarmacéuticos.

* Son las presentaciones que mayor puntuación obtuvieron.

TABLA 25. RESUMEN DE LA PUNTUACIÓN PARA LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ANTINFLAMATORIOS ANTIASMÁTICOS COMERCIALIZADOS EN MÉXICO

NOMBRE DEL FÁRMACO	Efectividad (4)	TMAE (3)	VM (3)	Vía de administración (5)	Inocuidad (4)	FFD (1)	D (1)	IM (2)	Costo por DU	Puntos al costo (10)	Puntuación total (33)
Beclometasona	4	3	3	5	1	1	1	2	4.20	7.5	27.50*
Triamcinolona	4	3	3	5	1	1	1	2	3.50	9.16	29.16*
Fluticasona	4	3	3	5	1	1	1	1	4.0	8.33	27.33*
Hidrocortisona	4	3	1	1	0	1	1	1	27.0	0.83	12.83
Metilprednisolona	4	3	2	2	0	1	1	2	14.0	3.35	18.35
Prednisolona	4	3	2	2	0	2	1	2	4.65	6.60	22.60
Cromoglicato de sodio	3	3	1	1	4	2	1	2	6.39	5.0	22.00
Nedocromil	3	3	1	1	4	1	1	2	5.96	5.83	21.83
Lukast	2	3	3	3	3	1	1	1	14.42	1.6	18.60
Zileuton	2	3	3	3	2	1	1	2	14.20	2.5	19.50
Ketotifeno	1	3	3	3	2	1	1	2	6.87	4.16	20.16
Budesonida	4	3	3	3	1	1	1	1	2.80	10	27.00

TMAE, Tiempo mínimo en el que alcanza su efectividad VM, vida media FFD, Formas farmacéuticas disponibles D, Disponibilidad, IM, Introducción al mercado Para obtener los precios unitarios por dosis no se tomo en cuenta ningún parámetro biofarmacéutico ni de bioequivalencia, se considero que por dosis media para el caso de los inhalados de 2 puff. Para tabletas, 1 tableta como dosis unitaria. Para jarabe 5 ml como dosis unitaria ya que es una cucharada. Para nebulizador 2ml ya que es lo que se recomienda en una dosis de nebulización (de 4 inhalaciones).

* Presentaciones que mayor puntuación obtuvieron.

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIASMÁTICOS

7.1. Selección de medicamentos antiasmáticos broncodilatadores.

Entre todos los medicamentos que conforman el cuadro de medicamentos antiasmáticos, se consideran a los monofármacos y se dividen en dos grupos broncodilatadores y profilácticos, de los cuales es de suma importancia que se adecue tener en la farmacia.

Con los resultados de la aplicación del protocolo, se puede ver que la mayor puntuación la obtuvo el medicamento Ipratropio, seguido del Salbutamol y Terbutalina todos de tipo inhalatorio (aerosol). Para esa decisión influyeron principalmente los factores de inocuidad, el grupo a que pertenece el medicamento, el costo y la efectividad de los mismos.

Cabe mencionar que, la adscripción de urgencias no debe de dejar de tener Aminofilina intravenosa, ya que en casos muy graves esta puede ser de gran utilidad, aunque tuviese una baja puntuación debido a sus efectos adversos.

De acuerdo a la literatura el Salbutamol es el más efectivo y el tratamiento de elección junto con la Terbutalina para el broncospasmo, debido a su baja severidad de efectos adversos y a su alta selectividad por los receptores β_2 en los bronquios.

Aunque el Ipratropio resulto por casi nada el más completo, según la OMS es el segundo grupo más usado después de los β_2 agonistas.

En resumen: - Ipratropio inhalado.

- Salbutamol inhalado.

- Terbutalina inhalado.

Cabe mencionar que además de su alta selectividad presentan una disponibilidad muy aceptable y su número de formas farmacéuticas son las mínimas para su fácil administración.

7.2. Selección de medicamentos antiasmáticos profilácticos.

De acuerdo al protocolo el fármaco más completo fue Triamcinolona seguido por agentes muy potentes pero costosos como son Beclometasona y Fluticasona que en una farmacia de cualquier género no deben faltar como alternativas.

Este tipo de fármacos en especial los corticosteroides, la vía de administración es de suma importancia, ya que por vía inhalatoria se evitan muchos efectos adversos.

En resumen: -Triamcinolona fue el mejor medicamento.

-Beclometasona.

-Fluticasona.

Resultan ser muy buenas alternativas terapéuticas. Si no consideramos el precio en estos medicamentos, los corticosteroides son los fármacos de elección recomendados por la OMS.

Afortunadamente el nuevo enfoque del asma en los últimos años a demostrado, que el asma es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, esto ha dado un crecimiento en el desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios, aunque estos sean nuevos y por ende no son muy confiables.

Los leucotrienos son parte de este nuevo enfoque, tal vez cuando los fármacos inhibidores de estos estén más estudiados resulten ser una buena opción.

El hacer una buena selección de un medicamento profiláctico es de vital importancia, debido que el no hacerlo nos puede llevar al broncospasmo, y en el mejor de los casos hacer perder el día de trabajo o escuela, y en el peor llevarnos a la sala de urgencias de un hospital e incluso provocar la muerte.

7.3. Sobre el protocolo de selección

El protocolo de selección de medicamentos antiasmáticos propuesto se realizó conforme a un sistema científico y objetivo para decidir la compra y administración de inventarios de una farmacia, conforme a las necesidades primarias de este tipo de pacientes. Sin embargo, es susceptible de ser mejorado, considerando la gran diversidad de agentes terapéuticos, con un mayor número de criterios o una mejor asignación cuantitativa de los parámetros.

Los parámetros utilizados en este trabajo fueron los que estuvieron más en posibilidad de abarcar todos los agentes terapéuticos, de manera que pudiesen ser determinados por el autor de este trabajo.

Además hay que mencionar la falta divulgación científica a cerca de la farmacocinética de estos medicamentos para llegar a hacer una selección mucho más objetiva y que permita integrar más parámetros.

Como último punto hay que remarcar que ningún medicamento antiasmático en la actualidad es ideal, se debe hacer un tratamiento integral dependiendo del caso particular que se presente, ya que como se vio en esta revisión la enfermedad es muy compleja y multifactorial, así como su tratamiento.

VIII. CONCLUSIONES

- El salbutamol, el ipratropio y la terbutalina reúnen las mejores características farmacológicas, todos inhalados en caso de los broncodilatadores.
- El ipratropio resulto el mejor broncodilatador de acuerdo a su costo y propiedades farmacológicas, cabe mencionar que este pertenece al segundo grupo mas utilizado dentro de los broncodilatadores.
- El salbutamol y la terbutalina resultaron las mejores alternativas como broncodilatadores dentro del grupo β_2 agonistas.
- Los medicamentos antiinflamatorios después de un diagnóstico correcto, son los más importantes ya que son profilácticos.
- El medicamento profiláctico que reúne las mejores características para ser elegido como parte del cuadro básico de una farmacia es triamcinolona aerosol.
- De ninguna manera podemos olvidar los otros dos medicamentos alternativos, como lo es la beclometasona y la fluticasona pues es el fármaco más potente de los corticosteroides.
- El protocolo reúne buenas características para ser usado en la selección de medicamentos antiasmáticos. Sin embargo, es susceptible a ser cambiado.
- El farmacéutico es el mejor capacitado para del manejo de los fármacos dentro del equipo de salud, además de ser el profesional que conoce a los medicamentos de acuerdo a su formación académica, y por lo tanto puede proponer un adecuado protocolo de selección de medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rico G, Monteros P (1991). Inmunología pulmonar. Trillas. México D. F. p98-113.
2. Flores J, Armijo J. A. 1992. Farmacología humana. MASSON-SALVAT. Barcelona España. p625.
3. Guyton A C, Hall, J. E (1997). Tratado de Fisiología Médica. Interamericana McGraw-Hill México D. F. p497, 584.
4. Villa J. R. (1996). Asma en la infancia. "MEDICINE" 44: 59 - 69.
5. International consensus report on diagnosis and management of asthma. Allergy (1992). 47(suppl 13): 1-61.
6. Roitt I, Brostoff B, Male 1998. Immunology. 5ª edition UK p310-314.
7. Tresguerres J. F. (1992). Fisiología Humana. Interamericana-Mcgraw-Hill España. 679-716.
8. Montfort S, Robinson HC, Holgate ST (1992). The bronchial epithelium as a target for inflammatory attack in asthma. *Clin Exp Immunol*: 22: 511-20.
9. Metcalfe DD, Sampson HA. (1990). Workshop on experimental for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J. Allergy Clin Immunol* ; 85:421-442.
10. Bousquet J, Chané P, Campbell Am Lacoste JY (1991). Inflammatory processes in asthma. *Int Arch Allergy Immunol*; 94:227-232.
11. Kaliner MA (1987). The late-phase reaction and its clinical implications. *Hosp, prac*; 15(Oct):73-83.
12. Godfrey SG (1992). Childhood asthma. En: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, eds. Asthma (3.ª Edition). Londres:Chapman & Hall Medical.
13. Lawrence M, Tierney Jr, Stephen J, McPhee. (1997). Diagnóstico y tratamiento clínico. El Manual Moderno, México. P226-235, 285-287.
14. Pérez M J. (1996.) Patients with asthma of difficult control (editorial). *Rev. Alerg. Mex.* Sep-Oct; 43(5): 106-8.
15. Bonal, de Falgas J. (1989). Manual de Formación para Farmacéuticos Clínicos. Díaz de Santos S. A. México p45-487, 149-158.
16. Smith Cedric M, Reynard A M., (1993). Farmacología. Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina. p985-1000.
17. Goldman L, Garber A M, Grover Hlatky M A. (1996). Análisis costo-eficacia de los procedimientos de valoración y tratamiento de los factores de riesgo. *J. of Am. College of Cardiol.* Sept-Oct 5(5):195-204.
18. Detsky AS, Naglie IG (1990). A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann intern Med*; 113; 147 - 154.
19. Kupper-Smith J, Holmes-Rovner M, Hogan A, Rovner D, Gardiner J (1994). Cost-effectiveness analysis in heart disease Part I: general principles. *Prog Cardiovasc Dis*; 37:161-184.
20. Asthma: a follow up statement from an international pediatric asthma consensus group. *Arch Dis Child* (1992); 67:240-248.
21. Beneit Montesinos J V, Velasco Martín J L (1993). Farmacología y Terapéutica Clínica. Luzan. 1era edición Madrid 375-389.

22. Drugs for asthma (1995). *The Medical Letters On Drugs and Therapeutics*; January 6, vol 37(939).
23. Drugs for asthma ambulatory (1991). *The Medical Letters On Drugs and Therapeutics* February 8, vol 33(837).
24. Drugs for asthma ambulatory (1993). *The Medical Letters On Drugs and Therapeutics* February 5, vol 35(889). 11-14
25. Juan Jose L. Sierna-Monge, Baeza M A, Serrano Sierra A (1995). Tratamiento del asma. *Bol Med Hosp Infant Mex*. Vol 52(7) 443-4510.
26. Lucian L, Leape M D, Bates D W (1996). Análisis de sistemas de los efectos adversos farmacológicos adversos. *JAMA* abril vol 4(4)132-144.
27. Del Río Navarro B, Barragán M, Arciniega R (1994). Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento ambulatorio con esteroides en niños asmáticos. *Revista Mexicana de puericultura y pediatría* 1(3)99-110.
28. Lipworth Brian J, Tattersfield A E (1997). Asthma. *Lancet* October, 350(suppl) 1-27.
29. Bierman, Pearlman, Shapiro, Busse (1996). Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood. UK. Saunders. 3era edición.
30. Budesonide turbuhaler for asthma (1998). *The Medical Letters On Drugs and Therapeutics*, January vol. 40(1018)
31. Montelukast for persistent asthma (1998). *The Medical Letters On Drugs and Therapeutics*, July 17, vol 40(1031).
32. Cuadro básico de medicamentos del sector salud (1994). p51-54.
33. Fluticasone propionate for asthma (1996). *The Medical Letters On Drugs and Therapeutics*, September 13, vol 38(983).
34. Zafirlukast for asthma (1996). *The Medical Letters On Drugs and Therapeutics*, December 20, vol 38 (990).
35. Zluton for asthma (1997) *The Medical Letters On Drugs and Therapeutics*, February 28, vol 39 (995)
36. Madrigal LM, Gonzalez G J, Laneras L D (1998) Comparación costo-beneficio de dos distintos esquemas de tratamiento en el manejo de la fase aguda del asma moderada. *Rev Alerg Mex* Enero - febrero vol. 7(1)10-17.
37. Richard J M, Rosenow E C (1996). Managing the patient with intractable asthma. *Hospital practice*. April 15 p61-80.
38. Drazen M J (1998). New directions in asthma drug therapy. *Hospital practice*. February 15 p25-38.
39. Gameros R A (1996). La inhaloterapia de asma. *Rev Alerg. Mex*. septiembre - octubre vol. 43(5)p109-115.
40. Ian p Hall (1997). The asthma future *BMJ* January-February 25-30.
41. Guía de bolsillo para el manejo y prevención del asma (1997). Publicado por la Organización mundial de la Salud (OMS) y National Institutes of Health National Heart, Lung, And Blood Institute.