

SERVICIOS ASISTENCIALES Y CRONICIDAD

INTERACCIONES Y RRAA DE LOS FÁRMACOS EMPLEADOS EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS. TOXICIDAD PULMONAR PRODUCIDA POR MEDICAMENTOS.

Interacciones y RRAA de los fármacos empleados en enfermedades respiratorias.

En el tratamiento de patologías respiratorias se utilizan fármacos con diferentes mecanismos de acción en función del tipo de patología y que vamos a revisar en este capítulo valorando sus posibles interacciones y reacciones adversas, para poder controlar la efectividad y seguridad de los tratamientos.

Antitusivos.

Los antitusivos pueden actuar a nivel central o periférico sobre el reflejo de la tos, o con una combinación de ambos. Pueden ser derivados opiáceos (narcóticos como la Codeína o no narcóticos como el dextrometorfan, la folcodina o el dime-morfan) y no opiáceos (difenhidramina, cloperastina).

La codeína a las dosis habituales puede ocasionar náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia y confusión. Estos efectos adversos presentan tolerancia en el uso prolongado excepto el estreñimiento. Otros efectos adversos que pueden presentarse son mareos, dolor de cabeza, rubor facial, bradicardia, taquicardia, palpitaciones, hipotensión ortostática, hipotermia, cambios de humor, disminución de la libido o impotencia, boca seca, miosis, puede dificultar la micción y ocasionar espasmos uterinos y biliares. Altas dosis pueden producir depresión respiratoria, hipotensión, euforia, convulsiones especialmente en niños, rigidez muscular y muerte por fallo respiratorio. El dextrometorfan raramente presenta efectos adversos; pueden aparecer episodios de mareos y molestias gastrointestinales. Por sobredosisación puede aparecer excitación, confusión y depresión respiratoria. Se debe tener precaución en pacientes asmáticos o que presentan riesgo de desarrollar un fallo respiratorio.

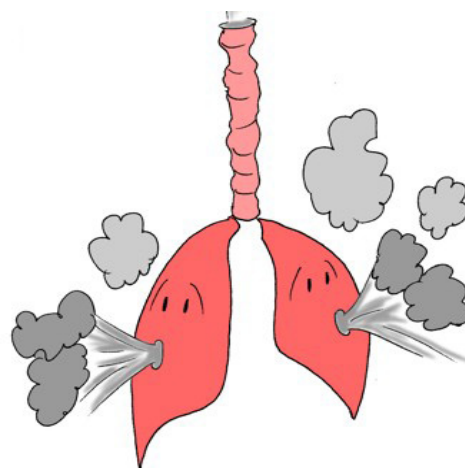
Los antihistamínicos de acción sedante, como difenhidramina, cloperastina se emplean frecuentemente como antitusivos. Pueden producir Somnolencia y sedación. Efectos anticolinérgicos: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa; molestias epigástricas, aumento de la viscosidad de las secreciones bronquiales. Estos efectos se presentan de una manera más frecuente al comienzo del tratamiento y desaparecen al suspenderlo.

Mucolíticos.

Los fármacos mucolíticos modifican las características físico-químicas de la secreción disminuyendo su viscosidad, con lo cual se facilita la expulsión del esputo. Incluyen enzimas como la Dornasa Alfa y derivados de la cisteína y vasicina.

Los efectos adversos de la Dornasa Alfa son infrecuentes y leves, se ha observado con mayor incidencia faringitis y ronquera, ocasionalmente laringitis, erupciones exantemáticas y prurito.

En cuanto a los derivados de la cisteína y vasicina, en forma de aerosol pueden causar broncoespasmo. Vía intravenosa la N-acetilcisteína puede producir reacción anafiláctica con rash, prurito, náuseas, vómitos, angioedema, taquicardia, broncoespasmo, hipotensión e hipertensión, por vía inhalatoria se ha asociado a hemoptisis, rinorrea y estomatitis. Se han descrito náuseas, vómitos, malestar gástrico, cefalea y erupciones cutáneas tras la administración oral de estos mucolíticos. Se ha descrito algún caso de urticaria o edema facial tras la administración oral de N-acetilcisteína y s-carboxicisteína. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, como broncoespasmos y shocks anafilácticos, en caso de utilización de n-acetilcisteína por vía intravenosa para el tratamiento de intoxicaciones por paracetamol. En pacientes asmáticos puede aumentar la obstrucción respiratoria. Precaución en pacientes con historia de úlcera péptica por alteraciones en la mucosa gástrica.



Expectorantes.

Los expectorantes activan la expulsión del esputo, bien porque aumenta su volumen hídrico o porque estimula el reflejo de la tos. Excepcionalmente pueden producir molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos y gastralgia.

Cromoglicato disódico y nedocromilo.

Estos fármacos no ejercen efectos broncodilatadores y su acción antiastmática es eminentemente preventiva, protegiendo a los enfermos susceptibles frente a diversos estímulos provocadores de asma. El cromoglicato puede producir efectos adversos leves y transitorios como irritación nasal y estornudos y, excepcionalmente, epistaxis, cefalea, sequedad nasal y náuseas. El nedocromilo puede producir con cierta frecuencia cefalea y otras reacciones menos habituales como alteraciones del gusto, náuseas, vómitos y mareos.

Ketotifeno.

El ketotifeno es un potente antihistamínico H1 que muestra cierta capacidad para inhibir la liberación de histamina y otros mediadores de los mastocitos frente a algunos estímulos.

Las reacciones adversas más frecuentes son sedación y somnolencia, sobretudo al principio del tratamiento, por lo que es recomendable iniciarlo con dosis pequeñas por la noche. Puede producir también sequedad de boca, ligeros vértigos y aumento de peso.

Se ha descrito interacción entre ketotifeno y antidiabéticos orales tipo sulfonilureas, dando como resultado potenciación de la toxicidad, con disminución del recuento plaquetario. No se conoce el mecanismo de acción de esta interacción, descrita únicamente en un estudio realizado en 10 pacientes que tomaban estos dos fármacos concomitantemente.

Antileucotrienos.

Incluyen Montelukast y Zafirlukast. Montelukast antagoniza los receptores de leucotrienos en las vías respiratorias, produciendo una reducción de la broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y reclutamiento de eosinófilos mediados por leucotrienos, mientras que los efectos antiinflamatorios de zafirlukast incluyen la reducción del número de basófilos, linfocitos y eosinófilos en los fluidos bronco-alveolares, y también la inhibición del aumento del factor de necrosis tumoral que se observa con frecuencia en pacientes asmáticos.

Montelukast interacciona con fenobarbital, fenitoína y rifampicina, produciéndose una reducción de los niveles plasmáticos de montelukast.

Los efectos adversos son, en general, leves y transitorios incluyendo, ocasionalmente, cefalea y, con menor frecuencia, dolor abdominal. Otros efectos adversos descritos (>1%) son: mareos, insomnio, astenia, diarrea, dispepsia, gastroenteritis infecciosa, tos, gripe, congestión nasal, erupción cutánea, fiebre y fatiga.

Montelukast ha sido implicado en causar o enmascarar una forma atípica del síndrome de Churg-Strauss (vasculitis generalizada) tras la retirada de corticosteroides sistémicos, aunque podría deberse más a la retirada de los corticosteroides que a los efectos del montelukast. Por ello se aconseja una monitorización estrecha de los pacientes a los que se les suspenda la administración de corticosteroides tras la introducción de montelukast.

En cuanto al Zafirlukast, al ser metabolizado por el citocromo P450 hepático, específicamente los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4, presenta un potencial riesgo de interacciones. Se ha observado aumento de las concentraciones de zafirlukast con la administración de ácido acetilsalicílico. Otros fármacos como eritromicina, teofilina y terfenadina disminuyen las concentraciones séricas de zafirlukast. El tabaco aumenta también el aclaramiento de zafirlukast. Se ha descrito aumento de las concentraciones séricas de teofilina con el uso de zafirlukast. También puede aumentar las concentraciones séricas de anticoagulantes orales. Como efectos adversos que puede producir zafirlukast se han descrito cefalea, aumento de la incidencia de infecciones respiratorias y molestias gastrointestinales. Otros efectos adversos observados son dolor generalizado, mialgia, fiebre y vértigo. Puede producir elevación de los enzimas hepáticos, y raramente hepatitis sintomática o hiperbilirrubinemia. También se han descrito reacciones de hipersensibilidad como urticaria, angioedema, alteraciones hemorrágicas con formación de hematomas, y muy raramente agranulocitosis. Con zafirlukast también se han descrito casos de síndrome de Churg-Strauss, aunque no pudo establecerse su causalidad.

Teofilina y derivados.

La teofilina por su acción relajante de la fibra muscular se ha empleado desde hace más de 50 años como broncodilatador en el tratamiento del asma, aunque su uso ha sido relegado a un tercer plano por otros fármacos antiinflamatorios, como los beta2-agonistas.

Tabla 1: Reacciones adversas de la teofilina.

	Leves (20-40 µg/ml)	Graves (> 40 µg/ml)
Gastrointestinales	Náuseas, Vómitos, Diarrea y Reflujo gastroesofágico	Vómitos en poso de café Deshidratación
Sistema nervioso central	Irritabilidad, Cefalea, Insomnio, Nerviosismo, Hipertermia, Mareos, Temblores	Cuadro maniaco, Alucinaciones, Convulsiones, Coma
Cardíacas	Taquicardia	Taquicardia ventricular, Arritmias
Otros	Calambres musculares, Taquipnea Elevación de las transaminasas, Reacciones de hipersensibilidad, Alteraciones hematopoyéticas, Hiperглиcemia, Albuminuria, SIADH	

Hay que tener una precaución especial en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca y mayores de 55 años, porque el aclaramiento está disminuido y pueden tener un mayor riesgo de toxicidad. En pacientes con úlcera gástrica, HTA, arritmias, epilepsia e hipertiroidismo hay que controlar su patología de base porque esta se puede ver agravada. El tratamiento de la intoxicación por teofilina consiste en interrumpir el tratamiento y aplicar medidas de soporte, si no se trata puede llegar a ser mortal. Si el paciente no tiene convulsiones se debe inducir el vómito o hacer un lavado gástrico, seguido de la administración de carbón activado más un catártico. Si el paciente tiene convulsiones o está en estado de coma se debe realizar un lavado gástrico, evitando la aspiración del contenido gástrico. Las medidas de soporte dependerán de los síntomas que el paciente tenga, por ejemplo las convulsiones se aconseja tratarlas con diazepam o barbitúricos, la hipertermia con fenotiazinas y tratar los posibles desequilibrios hidroelectrolíticos. En aquellos casos con altos niveles plasmáticos, mayores de 50 µg/ml, se aconseja

aumentar el aclaramiento mediante hemoperfusión con carbón activado, aunque el paciente no tenga signos clínicos de toxicidad. En aquellos pacientes en los que el aclaramiento plasmático está disminuido por su propia situación clínica, como ancianos o pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca congestiva se aconseja realizar hemodiálisis o hemoperfusión con carbón activado aun cuando los niveles plasmáticos no sean superiores a 50 µg/ml.

Interacciones.

La teofilina es un fármaco que interacciona con un gran número de fármacos. Hay fármacos como la efedrina u otros simpaticomiméticos que potencian su toxicidad, aumentando el riesgo de arritmias. La teofilina también afecta en el metabolismo de otros fármacos, pudiendo aumentar o disminuir sus efectos. La magnitud de las interacciones es difícil de predecir, siendo necesario una monitorización individualizada. En la siguiente tabla se resumen las principales interacciones de la teofilina.

Tabla 6: Interacciones de la teofilina

Teofilina		Disminuyen Cp teofilina	Aumentan Cp teofilina
Disminuye efecto	Aumenta efecto		
Adenosina Esmolol Benzodiazepinas Pancuronio Litio Zafirlukast	Glucósidos cardíacos Anticoagulantes	Aminoglutetimida Carbamazepina Isoproterenol Isoniazida Ketoconazol Nevirapina Fenobarbital Fenitoína Rifampicina Ritonavir Sulfinpirazona Simpaticomiméticos	Aciclovir / Alcohol /Alopurinol Amiodarona /Beta bloqueantes Antagonistas del calcio Anticonceptivos orales Cimetidina / Ciprofloxacino Claritromicina / Corticoesteroides Disulfiram / Efedrina / Eritromicina Vacuna virus gripe Interferón alfa2a-2b Isoniazida / Diuréticos del asa Metotrexate /Mexiletina Propafenona / Tacrina Tiabendazol / Hormonas tiroideas Ticlopidina / Zileuton

Broncodilatadores.

Los broncodilatadores están indicados, por sus propiedades broncodilatadoras y antiinflamatorias, en el tratamiento de la obstrucción reversible de las vías respiratorias, tal como ocurre en el asma y en algunos pacientes con enfermedad obstructiva crónica. Incluyen los agonistas beta adrenérgicos y los anticolinérgicos.

Los efectos secundarios más frecuentemente asociados a la administración de los agonistas beta adrenérgicos son temblor, taquicardia, palpitaciones y vasodilatación. Se observa mayor incidencia de efectos adversos cuando se administran por vía oral, aunque en inhalación, a dosis elevadas, también puede presentarse temblor y palpitaciones. La utilización regular de agonistas β_2 -adrenérgicos – en especial el fenoterol – se ha asociado a un aumento de hipereactividad bronquial superior a la observada cuando su utilización se hace de forma esporádica. Por otra parte, en algunos estudios se ha descrito una menor protección frente a la hiperreactividad bronquial en pacientes que utilizan el salmeterol; mientras que en otros, no se ha observado tal deterioro durante un período de seguimiento superior a 6 meses. Aunque se hayan descrito casos de muerte súbita tras la administración regular de salmeterol en inhalación, no se ha podido establecer una relación causal entre los hechos; aún queda por esclarecer si la utilización de agonistas β_2 -adrenérgicos en inhalación aumenta el riesgo de mortalidad.

En cuanto a los anticolinérgicos, las reacciones adversas por vía inhalatoria son escasas, transitorias y son, esencialmente, sequedad y mal sabor de boca. Alguna vez, rara, se ha observado retención urinaria y estreñimiento. Tal como para otros fármacos administrados por vía inhalatoria, se han producido algunos casos de broncoconstricción. No se han descrito efectos sistémicos extrapulmonares ya que su absorción es mínima.

Corticoides inhalados y sistémicos.

Los glucocorticoides en patología respiratoria se emplean por su poder antiinflamatorio y pueden administrarse tanto por vía sistémica (oral o parenteral) como por vía inhalatoria. Las patologías en las que más se utilizan son asma y EPOC.

Los principales efectos adversos de los corticoides sistémicos son:

- Supresión adrenal
- Glaucoma
- Cataratas
- Hipertensión arterial
- Adelgazamiento de la piel
- Osteoporosis
- Diabetes
- Obesidad
- Trastornos gastrointestinales
- Dislipemia

Estos efectos son menores si se utilizan durante períodos cortos aunque sean a dosis altas. Si son necesarios tratamientos más prolongados se recomienda utilizar la menor dosis eficaz en dosis única o utilizar la terapia a días alternos para disminuir la incidencia de efectos adversos graves.

Los principales efectos adversos de los corticoides inhalados son:

- Candidiasis orofaríngea (5-10%) que puede minimizarse si se utiliza una cámara de inhalación y también si se realizan enjuagues bucales tras la inhalación.
- Afonía.
- Las dosis altas y prolongadas pueden provocar adelgazamiento de la piel, aumentar la incidencia de la formación de cataratas y aumentar la pérdida ósea.
- No está demostrado que produzcan retraso en el crecimiento en niños aunque son necesarios controles periódicos para detectar anomalías y modificar, en caso necesario, el tratamiento.

Toxicidad pulmonar producida por medicamentos.

Las reacciones adversas producidas por medicamentos afectan en su mayoría (96%) al sistema gastrointestinal, a la piel y al sistema nervioso central. Sin embargo, existen varios estudios en que las reacciones pulmonares, aunque no son muy frecuentes (del orden del 3%), suelen ser lo suficientemente graves como para requerir una intervención clínica. Es decir que un 12.3% de las reacciones adversas graves que pueden poner en peligro la vida son de afectación pulmonar. Una posible explicación es, quizás, que los pulmones son los únicos órganos del cuerpo que están en contacto con toda la sangre y porque, además, en ellos existen una población heterogénea de células capaces de realizar varias funciones bioquímicas metabólicas muy importantes como “ las alquilaciones” u “oxidaciones”.

Los medicamentos pueden causar toxicidad pulmonar a través de diversos mecanismos. Los tipos de toxicidad pulmonar que pueden aparecer son muy variados entre los que destacan patologías o síntomas como Fibrosis intersticial difusa, Infiltrados pulmonares y eosinofilia, Edema pulmonar, Broncoespasmo, Anafilaxia, Tos o Apneas.

Fibrosis pulmonar intersticial difusa

La fibrosis pulmonar es una enfermedad que consiste en que las paredes de los alvéolos se inflaman y el tejido conjuntivo que soporta dichas paredes sufre fibrosis (cicatrices) las cuales impiden la distensión de los alvéolos, dificultan-

do el intercambio de gases. Los depósitos de tejido fibroso también se sitúan en el intersticio, entre los alvéolos y es por ello que se conoce como enfermedad intersticial del pulmón. Las personas pierden significativamente su capacidad de respirar.

Los fármacos que causan fibrosis pulmonar con más frecuencia son la amiodarona y los citostáticos.

Amiodarona:

La toxicidad pulmonar se manifiesta por disnea, tos, malestar general y disminución de peso. Suele aparecer al inicio del tratamiento, con un intervalo entre los 6 días a los 60 meses. La toxicidad pulmonar se asocia más con la dosis acumulada que con los niveles plasmáticos. El pronóstico es malo con una mortalidad del 23-33%.

- Factores de riesgo:
 - Dosis >400 mg/día
 - Duración: >2 meses
 - Edad (personas ancianas)
 - Enfermedad pulmonar preexistente

Otros fármacos que pueden producir toxicidad pulmonar son los citostáticos, siendo los principales:

- **Bleomicina:** Es el principal citostático que causa toxicidad

pulmonar. Se recomienda no superar las dosis acumulativas de 400-500 unidades. La toxicidad pulmonar empeora si se combina con ciclofosfamida o radioterapia

- **Carmustina:** Presenta una incidencia del 20-30%. Esta toxicidad puede aparecer hasta 17 años después de haberse realizado la exposición
- **Melfalan:** Presenta una incidencia del 4%
- **Metotrexate:** Presenta una incidencia del 10%. El pronóstico bueno con una mortalidad inferior 1%
- **Ciclofosfamida:** potencia toxicidad pulmonar de otros citostáticos
- **Mitomicina C:** Presenta una incidencia del 3-12%, con una alta mortalidad (50%). La toxicidad pulmonar empeora si se asocia a alcaloides de la vinca (incidencia del 40%)

Tratamiento:

- Es esencial retirar el medicamento inmediatamente ya que el efecto es reversible si la detección de la toxicidad es precoz.
- En los casos reversibles, el cuadro se suele resolver a las 2-4 semanas
- Se pueden administrar corticoides a dosis de 1mg/Kg/día

Infiltrados pulmonares y eosinofilia

Se trata de un conjunto de enfermedades que clínicamente se manifiestan con Fiebre, tos no productiva, disnea, cianosis, infiltrados pulmonares bilaterales, eosinofilia.

Los principales fármacos que causan este síndrome son:

FÁRMACO	Frecuencia de la reacción	FÁRMACO	Frecuencia de la reacción
Nitrofurantoína	F	Fenitoína	R
Paraminosalicílico	F	Tetraciclina	R
Penicilina	I	Procarbina	R
Metotrexate	I	Cromoglicato	R
Imipramina	I	Sales de oro	R
Clorpropamida	R	Clorpromazina	R
Carbamacepina	R	Ibuprofeno	R

F: frecuente, I: poco frecuente; R: Raro

Edema pulmonar (EP).

Consiste en la presencia de agua en los alvéolos que causa dificultad respiratoria, sonidos roncós al respirar, taquicardia, taquipnea, ansiedad, sudoración, y aleteo.

Las causas del edema pulmonar pueden ser cardiogénicas o no cardiogénicas:

- Edema pulmonar cardiogénico: Es consecuencia de una

insuficiencia cardíaca izquierda. A medida que el corazón deja de funcionar, la presión hidrostática en las venas que van al pulmón comienza a elevarse y, a medida que dicha presión se incrementa, el líquido es impelido hacia los alvéolos.

- Edema pulmonar no cardiogénico: extravasación al epitelio pulmonar por aumento de la Permeabilidad vascular (infección...)

Diversos medicamentos pueden causar EP entre los que destacamos los siguientes:

Edema pulmonar cardiogénico	Edema pulmonar no cardiogénico	
Excesivos líquidos intravenosos(F)	Heroína (F)	Ara-C (R)
Sangre y transfusiones(F)	Metadona(I)	Nitrofurantoína (R)
Corticoides(F)	Morfina(I)	Dextrano 40 (R)
Fenilbutazona (R)	Oxígeno(I)	Amitriptilina (R)
Beta-2 agonistas(I)	Propoxifeno (R)	Cochicina (R)
	Clordiazepóxido (R)	Etopósido (R)
	Salicilatos (R)	Ciclofosfamida (R)
	Hidroclorotiazida (R)	Bleomicina (R)
	Triamtereno+ hidroclorotiazida (R)	Adrenalina (R)
	Hierro-dextrano (R)	

F: frecuente, I: poco frecuente; R: Raro

Broncoespasmo.

Es el efecto adverso respiratorio más frecuente de los medicamentos. Existen muchos mecanismos que causan broncoespasmo, desde la lesión directa a una reacción alérgica. Los factores de riesgo más frecuentes son el asma, la hiperreactividad bronquial o los dispositivos inhalados.

El broncoespasmo aparece en un 4-20% de los asmáticos y aumenta con la edad. Es más frecuente en mujeres que en hom-

bres y en pacientes con pólipos nasales y rinosinusitis severa. Uno de los fármacos que con más frecuencia causan broncoespasmo son los AINES y entre ellos el ácido acetilsalicílico. El mecanismo es por inhibición de la ciclooxigenasa, ya que aumentan los leucotrienos. Este broncoespasmo presenta una pobre respuesta a los corticoides y una reactividad cruzada con otros AINES tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Reactividad cruzada		No reactividad cruzada
Diclofenaco	Mefenámico	Paracetamol *
Diflunisal	Naproxeno	Bencidamida
Fenoprofeno	Fenilbutazona	Cloroquina
Flufenamico	Piroxicam	Corticoides
Flurbiprofeno	Sulindac	Fenacetina *
Hidrocortisona hemisuccinato	Tartracina	Salicilamida
Ibuprofeno	Tolmetin	
Indometacina	Sulfinpirazona	
Ketoprofeno		

Los pacientes que presenten broncoespasmo por AINES, cuando presenten dolor, éste deberá ser tratado con opiodes menores como la codeína o paracetamol (en este caso no superar la dosis de 1g de paracetamol ya que en dosis de 1500 mg se ha descrito también la aparición de broncoespasmo). Si el paciente necesita tratamiento con antiinflamatorios podrán usarse AINES con menor riesgo como la nimesulida, o la salicilamida.

Fármacos que causan broncoespasmo por anafilaxia: Son fármacos que son antígenos en sí mismos y que causan reacciones inmediatas mediadas por Ig E. Esta reacción suele aparecer en pacientes de riesgo como los atópicos.

En la siguiente tabla se muestran los fármacos que pueden causar broncoespasmo por anafilaxia:

Fármaco	Relación causal
Penicilina	F
Sulfonamidas	F
Dextrano	F
Cefalosporinas	F
Cimetidina	R
Extracto pancreático	I
Tetraciclinas	I
L-asparraginasas	F
Pirazolonas	I

F: frecuente, I: poco frecuente; R: Raro

Broncoespasmo por irritación directa de la vía aérea:**Irritación directa vías aéreas**

Bisulfitos	F
N-acetilcisteína	F
Sistema inhalación	F
Corticoides inh	F
Cromoglicato	
Lactosa	

F: frecuente, I: poco frecuente; R: Raro

Otros fármacos que también pueden ocasionar broncoespasmo como efecto colateral son:

Efecto farmacológico

Beta-bloqueantes	F
Colinérgicos	I
Anticolinesterasas	R
Alfa-agonistas	R
EDTA	

F: frecuente, I: poco frecuente; R: Raro

Broncoespasmo asociado al efecto farmacológico: Dentro de este grupo, el más frecuente es el broncoespasmo inducido por betabloqueantes, especialmente cuando se emplean betabloqueantes no cardioselectivos (en los cardioselectivos también pueden aparecer aunque con menor incidencia). Aparece con más frecuencia si se utilizan dosis altas y en pacientes con patología asmática o hiperreactividad bronquial. Se ha descrito algún caso de broncoespasmo por timolol en colirio aunque es excepcional. En caso de tener que utilizar un betabloqueante en colirio el más seguro parece ser el betaxolol.

Una de las principales preocupaciones en clínica es saber si un paciente asmático que ha sufrido un infarto o padece una insuficiencia cardíaca se puede beneficiar del tratamiento con betabloqueantes. La respuesta es sí, puesto que existe una relación riesgo-beneficio favorable en el caso que se utilicen los betabloqueantes cardioselectivos, y siempre y cuando el tratamiento se inicie a dosis bajas y progresivas. Sólo pueden utilizarse éstos en pacientes con asma estable, tratados con corticoides inhalados y beta 2 adrenérgicos de semivida larga, con excelente control ambiental. El Betabloqueante más seguro es atenolol, debiendo evitarse carvedilol. El tratamiento de rescate debe realizarse con con ipratropio o beta 2 de acción corta.

Otros tipos de broncoespasmos**Broncoespasmo por degranulación de los mastocitos y liberación de histamina**

Analgésicos opioides	I
EDTA	R
Contrastes iodados	F
Anestésicos locales	I
Hierro-dextrano	I
Pancuronio	R

F: frecuente, I: poco frecuente; R: Raro

Broncoespasmo inducido por fármacos por un mecanismo desconocido:

IECAs	I
Anticolinérgicos	R
Hidrocortisona	R
Isoproterenol	R
Tartracina	R
Losartan	R

F: frecuente, I: poco frecuente; R: Raro

Tos.

Existen numerosos fármacos que causan tos tal y como se describe en la tabla siguiente.

IECAs	Se han descrito más de 100 casos
Interleukina 2	Se han descrito 10 casos
Isoflurano	Se han descrito 10 casos
Losartan	Se han descrito 10 casos
Metotrexate	Se han descrito más de 100 casos
Morfina (agonistas / antagonistas)	Se han descrito entre 20 y 100 casos
Esteroides	Se han descrito más de 100 casos
Estreptokinasa	Se han descrito 10 casos

El grupo farmacológico que más tos ocasiona son los IECAs cuya tos aparece en un 15% de los pacientes que toman este tratamiento (es una característica de grupo). Es más frecuente en mujeres (2:1). La tos por IECA es seca y no responde a

antitusígenos y su inicio puede ser desde los 3 días hasta 12 meses de haber empezado el tratamiento con IECAs. Esta tos desaparece de manera lenta entre los 3 días a 4 semanas de haber suspendido el tratamiento.

Apnea.

Las causas de las apneas son múltiples y entre ellas hay que recordar los medicamentos que deprimen el centro respiratorio.

Medicamento depresores del SNC	Frecuencia de apneas
Analgésicos opioides	F
Barbituratos	F
Benzodiacepinas	F
Otros sedantes o hipnóticos	I
Antidepresivos tricíclicos	R
Fenotiacinas	R
Ketamina	R
Promazina	R
Anestésicos	R
Antihistamínicos	R
Alcohol	I
Fenfluramina	R
L-Dopa	R
Oxígeno	R

F: frecuente, I: poco frecuente; R: Raro

Disfunción del músculo respiratorio	Frecuencia de apneas
Antibióticos aminoglucósidos	F
Polimixina	F
Bloqueantes neuromusculares	F
Quinina	I
Digitalis	R
Miopatía	R
Corticosteroides	R
Diuréticos	R
Acido aminocaproico	R
Fibratos	R

F: frecuente, I: poco frecuente; R: Raro

Tromboembolismo pulmonar (TEP).

Los principales fármacos que pueden causar tromboembolismo pulmonar son:

- Anticonceptivos orales: por hipercoagulabilidad
- Estrógenos

Otros factores de riesgo de trombosis pulmonar son:

- Dosis altas de anticonceptivos, estrógenos o progestágenos de tercera generación
- Edad (> 35 años)
- Tabaco
- Inmovilidad
- Causas genéticas
- Cáncer

BIBLIOGRAFIA:

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos 2017.
2. Pàez Vives F. El bon ús dels inhaladors. Programa d'Educació Sanitària a la Gent Gran. Tarragona i Lleida. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. www.afruc.com.
3. Cromoglicato disódico, ketotifeno y antagonistas de los receptores de leucotrienos. The Pharmaceutical Letter 2001: 3(2); 16-24.
4. Antitussivos, expectorantes y mucolíticos. The Pharmaceutical Letter 2001: 3(4); 32-38.
5. Efectos secundarios de los corticoides inhalados y medidas para minimizarlos. Monogr Arch Bronconeumol. 2014;1(4):153-160
6. Corticoides inhalados y sistémicos en patología respiratoria.. The Pharmaceutical Letter 2001: 3(8); 64-72.
7. Broncodilatadores; beta-agonistas y anticolinérgicos. The Pharmaceutical Letter 2001: 3(10); 81-88.
8. Drug induced lung diseases. <http://www.pneumotox.com>

Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>
Información y suscripciones:

DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA
Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>