



BRONCODILATADORES: BETA-ADRENÉRGICOS Y ANTICOLINÉRGICOS

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.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las vías respiratorias y los pulmones, caracterizada por una obstrucción reversible – y repetida – de dichas vías, asociada a una marcada hiperreactividad bronquial frente a estímulos específicos (antígenos) y no específicos (aire frío, ejercicio físico, etc.). Esta respuesta fisiológica, de etiología tan variable, se caracteriza – incluso en las formas leves – por la infiltración de las mucosas y epitelios por linfocitos T, mastocitos y eosinófilos. El asma es más frecuente en niños que en niñas (2:1). Al llegar a la pubertad la distribución por sexos es casi igual con un cierto predominio en el sexo femenino. Se estima que en España la prevalencia en niños es aproximadamente de un 10% y en adultos de un 3-4%. La tasa de mortalidad por asma en nuestro país se estima entre el 2 y 3 por 100.000 habitantes (1,2).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cubre un rango de trastornos que limitan progresivamente el flujo aéreo, incluyendo la bronquitis crónica y el enfisema. Contrariamente al asma, la obstrucción del flujo respiratorio, indicado por una disminución anormal del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF(1)), es más o menos continua y frecuentemente irreversible. La prevalencia de EPOC, frecuentemente asociada al tabaquismo, aumenta considerablemente a nivel mundial. Se atribuye también un papel etiológico importante a las infecciones, polución ambiental y exposición ocupacional al polvo (4).

Son conocidas las limitaciones que implican en la calidad de vida del paciente con este tipo de enfermedades. Por este motivo es importante conocer las herramientas farmacológicas disponibles para optimizar la terapia. El tratamiento de primera línea consensuado para el EPOC consiste en el uso de broncodilatadores (básicamente anticolinérgicos inhalados o β -agonistas de acción corta) para el alivio de los broncoespasmos y cualquier componente reversible de la obstrucción de las vías respiratorias (5,6). En el tratamiento del asma, sin embargo, se busca la mejor combinación broncodilatadores-antiinflamatorios (7). Algunos autores consideran a los broncodilatadores como paliativos, por mejorar la sintomatología, y a los antiinflamatorios como curativos, por actuar sobre la base inflamatoria de la enfermedad. Entre los primeros se incluyen los agonistas β -adrenérgicos, las metilxantinas, y los anticolinérgicos. Entre los segundos están los corticosteroides y otros antiinflamatorios como el cromoglicato disódico y el nedocromilo (4,7).

El sistema nervioso parasimpático juega un papel importante en la regulación del tono bronquial, por ello, a los fármacos antimuscarínicos se les atribuyen propiedades broncodilatadoras. Mediante la inhibición del tono intrínseco vagal, antagonizan la unión de la acetilcolina a los receptores muscarínicos de la musculatura lisa bronquial, originando broncodilatación.

En cambio, la estimulación simpática directa del músculo bronquial humano es mucho menos acentuada, a pesar de la gran cantidad de β -adrenoreceptores existentes en el músculo liso bronquial. Estos son predominantemente β_2 -adrenoreceptores pero se ha demostrado la presencia, aunque en mucha menor cantidad, de β_1 -adrenoreceptores. Los agonistas β_2 -adrenérgicos presentan una elevada afinidad por los receptores β_2 de la superficie celular del músculo liso de forma que, tras unirse a ellos, se activa a adenilciclase, aumenta el AMP cíclico intracelular y, como consecuencia, se relaja la musculatura lisa bronquial y bronquiolar. La figura 1 ilustra el mecanismo de acción de los broncodilatadores anticolinérgicos y agonistas β -adrenérgicos (8).

Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Gloria Alba (FCH) • Joan Altimiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Patricia Bravo (FCH) • Neus Caelles (FCC) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • Rosa Farré (FCH) • M.^a José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • José Ibáñez (FCC) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Rosa Jordana (FCC) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.^a Antonia Manges (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Lluís Mendarte (FCH) • Josep Monterde (FCH) • M.^a Estela Moreno Martínez (FCH) • Margarita Ramoneda (FCC) • M.^a Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)

(FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario – (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

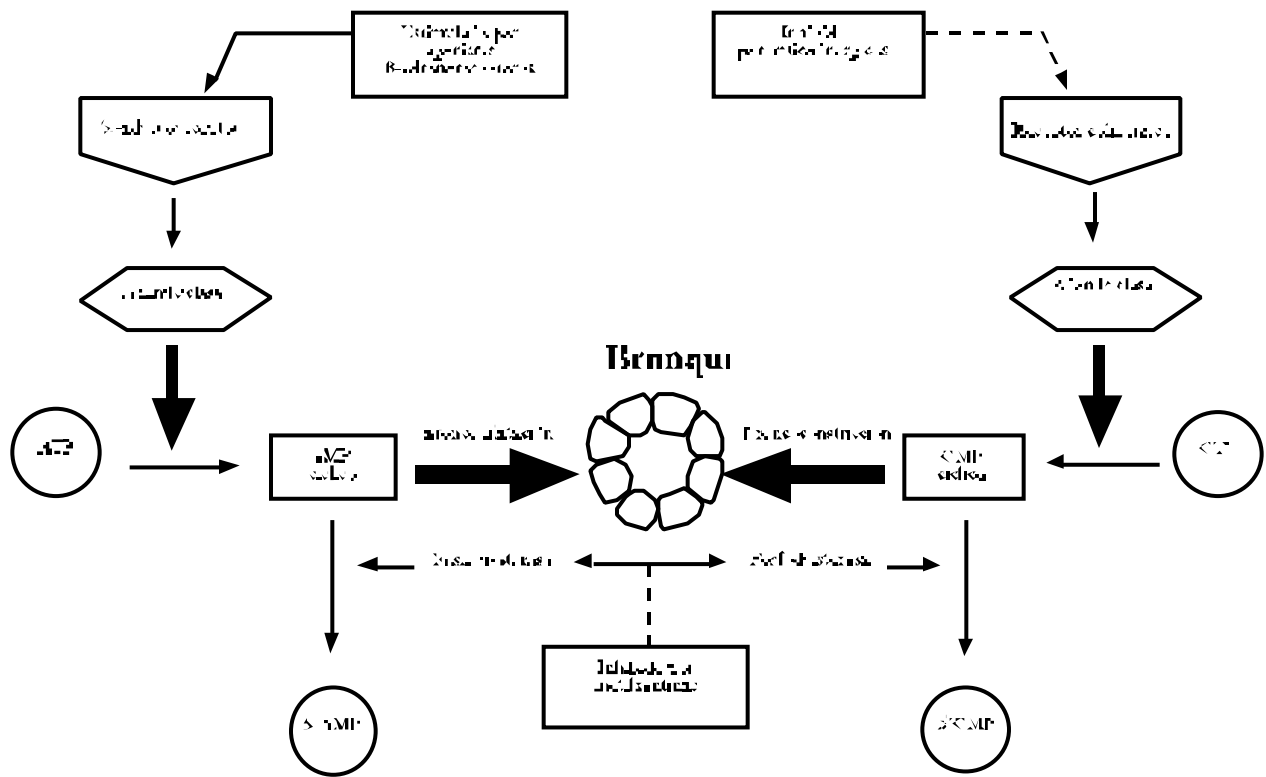


Fig 1. Mecanismo de acción de los broncodilatadores.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS INHALADOS

La elección del dispositivo de inhalación más adecuado al paciente es fundamental para obtener el máximo beneficio de la terapia inhalada. En la elección deben tenerse en cuenta factores como la edad, la gravedad del asma y la destreza manual y capacidad de coordinación. La administración de β_2 -adrenérgicos, al igual que con los anticolinérgicos puede realizarse a través de:

- Aerosoles presurizados.
- Aerosoles presurizados con cámaras espaciadoras (cuando no es posible la coordinación pulsación-inspiración).
- Aerosoles presurizados con cámaras espaciadoras con válvula y mascarilla.
- Inhaladores de polvo seco: turbohaler, spinhaller, acuhaller...
- Nebulizadores por compresión de aire (fármaco líquido).

A continuación se describen las principales diferencias entre los inhaladores de polvo seco y de los inhaladores presurizados.

Inhaladores de polvo seco	Inhaladores presurizados
• No contiene clorofluorocarbonos	• Contiene clorofluorocarbonos*
• La generación de aerosol depende del flujo inspiratorio. – Escaso depósito de medicamento en la orofaringe.	• Generación de aerosol a velocidad elevada. – Depósito de medicamento en la orofaringe.
• Se necesita una mínima coordinación entre la inspiración y la generación de aerosol.	• Se necesita una buena coordinación entre la inspiración y la generación de aerosol.
• La liberación del fármaco depende de factores externos (ej. grado de humedad del ambiente, fuerza inspiratoria del paciente).	• La liberación del fármaco es independiente de factores externos.
• Fácil de usar para distintos tipos de pacientes (ej. niños, discapacitados).	• Elevada frecuencia de uso inadecuado a pesar de educar al paciente en la técnica.
* Se está evaluando el uso de sustitutos de los clorofluorocarbonos.	

Tabla 1. Comparación de las características de inhaladores de polvo seco y de los inhaladores presurizados.

Los nebulizadores se reservan habitualmente para crisis y/o situaciones en que el paciente no tiene suficiente capacidad inspiratoria.

ANTICOLINÉRGICOS

Estos fármacos se han utilizado clásicamente en el tratamiento del asma. El único anticolinérgico en inhalación disponible en España es el bromuro de ipratropio, derivado de la atropina. No existen anticolinérgicos broncodilatadores por vía sistémica, ya que se requieren dosis muy altas para conseguir el efecto broncodilatador lo que conlleva a mayor incidencia de efectos adversos.

Utilización clínica

El efecto broncodilatador de los anticolinérgicos por vía inhalatoria es más lento y menos pronunciado, aunque de mayor duración, cuando se compara con el de los agonistas β -adrenérgicos. Sin embargo, algunos pacientes con EPOC parcialmente reversible pueden reaccionar mejor a los anticolinérgicos que a los agonistas β -adrenérgicos (9).

El bromuro de ipratropio actúa bloqueando el efecto broncoconstrictor, a través del bloqueo competitivo de la acetilcolina a nivel bronquial, inducido por distintos irritantes, por la hiperventilación o por el aire frío. En cambio, no presenta un efecto significativo sobre el broncoespasmo inducido por estímulos específicos (alergenos) ni, a menudo, sobre el inducido por estímulos no específicos como el ejercicio físico.

A diferencia de la atropina, el bromuro de ipratropio por vía inhalatoria posee poca actividad sistémica y se observan pocos signos de bloqueo colinérgico a nivel cardiovascular o digestivo. Presenta un efecto broncodilatador débil, inferior a la de los agonistas β -adrenérgicos, y de más acción lenta.

El bromuro de ipratropio está indicado por vía inhalatoria en el tratamiento del broncoespasmo asociado a enfermedades obstructivas crónicas en adultos y niños. En el tratamiento del asma es de gran utilidad en pacientes ancianos con un componente de obstrucción crónica de las vías aéreas, ya que la respuesta de este grupo poblacional a los adrenérgicos se deteriora con la edad y está limitada por la mayor incidencia de efectos adversos. También es útil en el tratamiento de la obstrucción reversible de las vías respiratorias en niños. Su principal inconveniente es que tarda 1 a 2 horas en producir el efecto, con lo cual el paciente suele preferir los broncodilatadores adrenérgicos, que tienen acción más rápida. Puede administrarse con β -adrenérgicos en aquellos casos en que la monoterapia β -adrenérgica no proporcione una broncodilatación óptima (10).

La utilización de bromuro de ipratropio durante el embarazo sólo está indicada en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, no obstante, algunos expertos recomiendan el ipratropio en asma grave en embarazadas, particularmente aquellas que no respondan adecuadamente a otra terapia. Se recomienda el uso precautorio en madres lactantes ya que, tratándose de una base cuaternaria lipófila, podría pasar a la leche aunque no es de esperar que el lactante ingiera cantidades significativas debido a que la absorción es mínima tras la administración por vía inhalatoria (4,9,10).

Se recomienda utilizar con precaución en pacientes con glaucoma e hipertrofia prostática. Debe igualmente evitarse el contacto del aerosol con la mucosa ocular, ya que pueden presentarse alteraciones en la acomodación (4,9,10).

Aunque el laboratorio farmacéutico no establece dosis en niños menores de 5 años y en ancianos, la experiencia en estos grupos de edad es amplia y con buenos resultados (11).

Los ancianos, probablemente son más sensibles a los efectos anticolinérgicos, pero no suelen apreciarse efectos sistémicos cuando se administra por vía inhalatoria.

Los niños por debajo del año responden de forma imprevisible a los β_2 -agonistas, sobretodo nebulizados (mala tolerancia). Tampoco responden al cromoglicato. La efectividad de los corticosteroides sistémicos también es discutible. Aproximadamente un 40% de lactantes se beneficia del bromuro de ipratropio (1).

La dosis recomendada por vía inhalatoria en el tratamiento intermitente o continuado de mantenimiento es:

1. Aerosol e inhalatas, adultos y niños mayores de 5 años: 20-40 mcg (1 a 2 inhalaciones, 1 inhalata) cada 6-8 horas. La dosis máxima diaria recomendada es 320 mcg (16 inhalaciones o 8 inhalatas).
2. Nebulización: 500 mcg cada 6-8 horas en adultos y niños mayores de 12 años y, 250 mcg cada 6-8 horas en niños de 5-12 años.
3. Lactantes y menores de 5 años: 125-250 mcg cada 8 horas o 1-2 inhalaciones cada 6-8 horas.
4. Neonatos: 25 mcg/kg cada 8 horas; la dosis inhalada no está descrita si bien que en la práctica clínica se administran 1-2 inhalaciones cada 8-12 horas.

En el ataque agudo:

1. Aerosol e inhalatas, adultos y niños mayores de 5 años: 40-60 mcg (2-3 inhalaciones) o bien 40 mcg (1 inhalata), repitiendo, si es necesario, con otros 40 mcg (1 inhalata) a los 5 minutos. La siguiente dosis se podrá efectuar al cabo de 2 horas.
2. Nebulización: 500 mcg en adultos y mayores de 12 años o 250 mcg en niños de 5-12 años, pudiendo administrar dosis repetidas hasta la estabilización del paciente.
3. Lactantes y menores de 5 años: 125-250 mcg cada 8 horas.
4. Neonatos: 25 mcg/kg cada 8 horas.

La acción broncodilatadora se empieza a observar a los 30 minutos, la concentración máxima en plasma se obtiene al cabo de 1 a 2 horas, siendo la duración total del efecto de 6 horas. Es conveniente instruir al paciente para que realice una correcta administración y aconsejar que consulte inmediatamente a un médico o vaya al hospital más cercano en caso de disnea aguda o rápido empeoramiento de la misma, si con las administraciones adicionales, tras un ataque agudo, no se obtiene mejoría adecuada (4,9,10).

Efectos secundarios

Las reacciones adversas de los anticolinérgicos 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 (10).

AGONISTAS BETA ADRENÉRGICOS

Estos fármacos actúan sobre los receptores adrenérgicos de forma selectiva – estimulando únicamente los receptores β_2 – o de forma no selectiva, estimulando los receptores β_1 y β_2 . En la tabla se recogen los broncodilatadores comercializados en nuestro país y las vías de administración disponibles (10).

Fármaco	Vía Inhalatoria	Vía Oral
No selectivos (β_1 y β_2)		
Hexoprenalina	*	*
Isoprenalina	*	
Orciprenalina	*	
Selectivos (β_2)		
Bambuterol		*
Clenbuterol		*
Fenoterol	*	*
Formoterol	*	
Procaterol		*
Salmeterol	*	
Salbutamol	*	*
Terbutalina	*	*

Tabla 2. Broncodilatadores comercializados en España y sus vías de administración.

Consideraremos apenas los agonistas β -adrenérgicos selectivos (agonistas β_2 -adrenérgicos), pues los no selectivos han dejado de considerarse fármacos de elección dentro del arsenal terapéutico del asma, ya que tras administración en aerosol, al estimular a los receptores β_1 , se observa mayor índice de efectos secundarios cardíacos, lo que supone una clara desventaja frente a los selectivos. Por vía sistémica, sin embargo, los efectos sobre el corazón, sobretudo taquicardia, son significativos para ambos grupos.

Actualmente se utilizan casi exclusivamente los medicamentos selectivos en aplicación directa en las vías respiratorias. Los β -adrenérgicos no selectivos se consideran obsoletos y un número importante de autores desaconseja el uso del fenoterol por tener más efectos miocárdicos que los otros β -adrenérgicos selectivos (3,9).

Utilización clínica

La principal acción farmacológica de los agonistas β_2 -adrenérgicos consiste en la relajación de la musculatura lisa de las vías respiratorias, desde los bronquios terminales hasta la tráquea, originando broncodilatación. Actúan con independencia del agente inductor del espasmo bronquial (histamina, metacolina, aire frío, etc.), protegiendo frente a cualquier estímulo broncoconstrictor. También pueden inhibir la liberación de los mediadores de los mastocitos y de la acetilcolina del sistema colinérgico, pero no actúan sobre la respuesta tardía o inflamatoria (3).

Estos fármacos presentan algunas características farmacocinéticas comunes, pero se diferencian entre ellos en la duración de su acción que está determinada por la velocidad de su metabolismo y por la duración de su unión a los receptores de la membrana celular. Según sus características farmacocinéticas se clasifican en β -adrenérgicos de acción corta: bambuterol, clenbuterol, fenoterol, procaterol, salbutamol y terbutalina; y β -adrenérgicos de acción prolongada: formoterol y salmeterol (3).

La indicación del agonista selectivo está condicionada por su duración de acción. Los β_2 -adrenérgicos de acción corta, administrados por vía inhalatoria, están indicados en el tratamiento sintomático del asma leve y son utilizados de forma esporádica, presentando un amplio margen de seguridad. Estos fármacos están considerados como los más eficaces frente a episodios de broncoespasmo agudo y en el asma inducido por el ejercicio físico. Cuando la frecuencia de administración supera cuatro veces al día o el paciente presenta síntomas nocturnos, el asma no está bien controlado, debiendo considerarse la necesidad de instaurar un tratamiento antiinflamatorio o, si éste ya se había iniciado, habrá que ajustar la dosis.

Los β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, administrados por vía inhalatoria, deberán someterse a rigurosos criterios de selección. Al presentar un radical lipófilo en su molécula, son capaces de mantenerse mucho tiempo en el tejido pulmonar. El inicio de la acción broncodilatadora es lento, aunque se mantenga el efecto durante 12 horas. Su indicación se limita a la sustitución parcial de los de acción corta cuando es necesario un número elevado de administraciones diarias, lo que supone compromiso del cumplimiento, y también en aquellos pacientes que no responden a dosis convencionales de corticoides por inhalación, con el intento de no aumentar la dosis de corticoide. No están así indicados en el tratamiento de las crisis agudas, para las cuales se recurre a los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta.

La vía oral está reservada para aquellas situaciones en las cuales no es posible la administración inhalatoria. Comparada con ésta, la vía oral es menos eficaz, tarda más tiempo en manifestar la acción broncodilatadora y presenta mayor incidencia de efectos adversos. Ofrecían la ventaja de poder ser utilizados en niños pequeños, en los que estaba comprometida la utilización de forma eficaz de los inhaladores, aunque hoy en día, disponiendo de cámaras de inhalación o espaciadores, esta ventaja deja de tener sentido.

La tabla 3 resume las características farmacocinéticas generales de cada uno de los fármacos de este grupo de acuerdo con las formulaciones galénicas comercializadas en España (4,10).

Fármaco	Inicio de acción	Respuesta máxima	Duración de la acción	T _{1/2}
Bambuterol* inhalado		2 a 3 h	24 h	16 h
Clenbuterol oral inhalado	30' 15'	2 a 4 h 30 a 60'	8 a 12 h 4 a 12 h	25 a 39 h
Fenoterol oral inhalado	30 a 60' 5 a 10'	1 a 2 h 15'	6 a 7 h 3 a 5 h	7 h
Formoterol oral inhalado	20' 1 a 3'	2 a 4 h 2 h	5 a 8 h 8 a 12 h	2 a 3 h
Procaterol oral inhalado	30 a 60' 5'	2 a 4 h 1 a 3 h	8 a 12 h (DU); 3 a 5 (DM) 4 a 8 h (DU); 4 (DM)	5,5 h
Salmeterol inhalado	10 a 20'	2 a 3 h	12 h	
Salbutamol inhalado	5 a 15'	30 a 90'	3-4 h	3,8 h
Terbutalina oral		30 a 60'	4 a 8 h	11 a 26 h

* profármaco de la terbutalina; DU – dosis única; DM – dosis múltiple; T_{1/2} – semivida de eliminación

Tabla 3. Características farmacocinéticas de los β_2 -adrenérgicos.

La dosis, en términos de número de inhalaciones, frecuencia y número máximo de inhalaciones diarias, debe estipularse para cada paciente individualmente.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentemente asociados a la administración de este grupo de fármacos 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 (4,9,10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrés J, Plaza V. Asma del niño, asma del adulto. Barcelona. Ed. Laboratorios Almirall Prodesfarma, SA. 2000.
2. Lundergan F et al. Asthma management: Changing paradigms. *US Pharm* 1995; 20 (7): 49-72.
3. Asma: tratamiento. *Bol Ter Andal Monograf* 1996; n° 6.
4. Martindale. *The Complete Drug Reference*, 32nd ed. London. Ed. Pharmaceutical Press, 1999.
5. Siafakas NM et al. ERS consensus statement: optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Resp J* 1995; 8: 1398-1420.
6. British Thoracic Society. *BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax* 1997; 52 (suppl 5): S1-S28.
7. Tavakkoli A, Rees PJ. Drug treatment of asthma in the 1990s: achievements and new strategies. *Drugs* 1999; 57 (1): 1-8.
8. Shenfield GM et al. Pharmacology of Bronchodilators. En: *Broncodilator Therapy: The Basis of Asthma and Chronic Obstructive Airways Disease Management*. Guest editor. THJ Clark. Adis, 1984.
9. *British National Formulary*. N° 37 (March 1999). London, Ed. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1999.
10. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid, Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2000.
11. *Drugdex Information System*. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Drug Evaluation of Ipratropium.
12. Taketomo CK et al. *Pediatric Dosage Handbook*, 6th ed. Hudson (Cleveland). Ed. Lexi-Comp and the American Pharmaceutical Association, 1999-2000.

DICAF *Selecciones*

Bibliografía del Sistema de Información Científica DICAF (*Digest Científico para Atención Farmacéutica*)

R03A **BRONCODILADORES Y OTROS ANTIASMÁTICOS – ASMA INFANTIL**
Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24: 58

Clínica y objetivos del tratamiento

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas más frecuente en la infancia. Se caracteriza por episodios recurrentes de tos y/o sibilancias, algunas revierten espontáneamente pero otras requieren tratamiento. Esta enfermedad produce una disminución de la actividad diaria del niño y según la severidad de la misma puede acabar en un absentismo escolar (9-20 días/curso). Los niños asmáticos mejoran en la pubertad-adolescencia pero algunos volverán a tener sintomatología a partir de los 20 años.

Las sibilancias son frecuentes durante la primera etapa de la infancia y generalmente van asociadas a infecciones de las vías respiratorias superiores.

No existen marcadores para predecir la evolución de la patología pero se ha relacionado con factores como niveles elevados de Ig E, antecedentes familiares de asma, historia personal de atopia, exposición precoz al humo de tabaco y otros aeroalergenos.

El diagnóstico clínico se basa en la anamnesis y exploración física pero debe determinarse cual es mediante pruebas de función pulmonar (espirometría basal, test de broncodilatación, test de esfuerzo,...).

Los objetivos del tratamiento son mejorar la calidad del paciente, controlar la sintomatología, prevenir las exacerbaciones, mantener la función pulmonar dentro de la normalidad, mantener niveles normales de actividad física, lograr un crecimiento y desarrollo adecuados, evitar los efectos adversos de la medicación y conseguir una participación en el plan de tratamiento del paciente y la familia.

R03A **BRONCODILADORES Y OTROS ANTIASMÁTICOS
BETA ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA**
Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24: 59

Para el tratamiento del asma infantil

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas más frecuente en la infancia. Se caracteriza por episodios recurrentes de tos y/o sibilancias, algunas revierten espontáneamente pero otras requieren tratamiento. Esta enfermedad produce una disminución de la actividad diaria del niño y según la gravedad de la misma puede acabar en un absentismo escolar (9-20 días/curso). Los niños asmáticos mejoran en la pubertad-adolescencia pero algunos volverán a tener sintomatología a partir de los 20 años.

El uso de los beta adrenérgicos está indicado para la crisis asmática, para prevenir el asma inducido por ejercicio (deben administrarse 15-20 minutos antes) y son los utilizados para realizar pruebas broncodilatadoras.

Los beta adrenérgicos actúan relajando la musculatura lisa bronquial, aumentan el aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad vascular y modulan la liberación de mediadores por mastocitos y basófilos. Son los broncodilatadores más potentes.

La vía de elección es la inhalatoria al ser rápida, eficaz y con menos efectos adversos.

Los fármacos utilizados son salbutamol y terbutalina. La posología de salbutamol aerosol es 100 mcg/dosis, 1-2 inhalaciones/4-6 horas. En solución para nebulización la posología es 0.01-0.03 ml/kg/dosis, máximo 5 dosis/día (2 ml = 10 mg). Por vía oral, la dosis es 0.15 mg/kg/6-8 horas.

La posología de terbutalina aerosol es 250 microgramos/dosis, 1-2 inhalaciones/4-6 horas. En inhalador turbuhaler 500 mcg/dosis, 1 inhalación/4-6-8 horas. En solución para nebulización la posología es 1 gota/kg/dosis (1 ml = 34 gotas = 10 mg). Por vía oral, la dosis es 0.20-0.25 mg/kg/6-8 horas.

Sólo se recurrirá a las formas orales si el paciente no utiliza correctamente la vía inhalatoria.

Los efectos adversos más frecuentes son taquicardia, temblor muscular, nerviosismo, cefalea, tos, epigastralgia, vómitos, hipopotase-mia e hiperglucemia.

R03A1A **BRONCODILADORES POR INHALACIÓN – SALBUTAMOL INHALADO**
LANCET 2000; 355 (9216): 1675-9

Tratamiento regular y control del asma

El uso regular de salbutamol inhalado, uno de los broncodilatadores más prescritos, se ha asociado a un deterioro en el control del asma. Para valorar científicamente si esta creencia es cierta, se ha diseñado un ensayo controlado frente a placebo y aleatorizado: el TRUST (The Regular Use of Salbutamol Trial), con casi 1000 pacientes tratados con beta-2-adrenérgicos, solos o combinados con corticoides inhalados. Los beta-2-adrenérgicos debían administrarse por lo menos 2 veces a la semana.

Se valoraron las exacerbaciones del asma y su control, a través de unos diarios de síntomas que debían rellenar los pacientes incluidos en el estudio, además se realizaba una visita de control cada mes. El seguimiento fue de un año.

Los resultados obtenidos fueron que no hubo diferencias en cuanto a la frecuencia y duración de las crisis de asma entre el grupo tratado y el grupo control. La variación media del flujo espiratorio máximo de la mañana fue similar en ambos grupos. El flujo espiratorio máximo de la noche y la variación diurna fue mayor y el uso de broncodilatadores de rescate menor en el grupo que usaba regularmente el salbutamol.

Se concluye que no hay evidencia que el uso regular de salbutamol a dosis de 400 mcg, cuatro veces al día, durante un año, incrementa las exacerbaciones del asma, independientemente del uso y de la dosis de corticoides inhalados. También se enfatiza que la necesidad de incrementar las dosis de beta-2-adrenérgico inhalado implica que el asma no está bien controlado y debe valorarse la adición de otro tratamiento.

Información de nuevos medicamentos



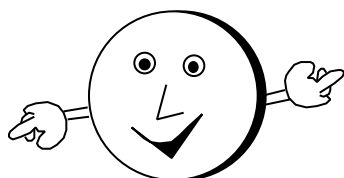
Aporta mejoras



Eventualmente
útil



No aporta nada
nuevo



LOPINAVIR/RITONAVIR

Lopinavir es un antirretroviral inhibidor de la proteasa (IP) del VIH, aprobado para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros agentes antirretrovirales, tanto en adultos como en niños mayores de 6 meses. Está comercializado asociado a ritonavir, puesto que éste inhibe el metabolismo del lopinavir, aumentando sus niveles plasmáticos. Lopinavir es el que ejerce el efecto farmacológico.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad oral es baja debido a un metabolismo rápido, pero ésta aumenta cuando se administra con las comidas. Se une en un 98-99% a proteínas plasmáticas. Es ampliamente metabolizado vía citocromo P450, a través de la isoenzima CYP3A, inhibida por el ritonavir. La semivida de eliminación es de 5-6 horas. Menos del 3% de lopinavir se excreta inalterado por orina.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada en adultos y niños mayores de 12 años es 400/100 mg cada 12 h, que equivale a 3 cápsulas o 5 ml de la solución. Es aconsejable administrarlo con las comidas, puesto que aumenta la biodisponibilidad y minimiza la variabilidad farmacocinética.

La dosis puede aumentarse a 533/133 mg, 4 cápsulas o 6,5 ml cada 12 h, cuando se asocia a fármacos inductores del CYP3A4, como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN), nevirapina o efavirenz.

En niños de 6 meses a 12 años la dosis es en función del peso, tal y como se describe a continuación:

	Dosis habitual	Dosis con ITINN
Niños 7-15 kg	12/3 mg/kg cada 12 h	13/3,25 mg/kg cada 12 h
Niños 15-40 kg	10/2,5 mg/kg cada 12 h	11/2,75 mg/kg cada 12 h
Niños > 40 kg	400/100 mg cada 12 h	533/133 mg/kg cada 12 h

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previa a lopinavir y ritonavir.

Tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática, historia previa de pancreatitis o diabetes. En pacientes con hemofilia se ha observado un mayor riesgo de sangrado.

INTERACCIONES

El ritonavir inhibe la actividad del CYP3A4 aumentando los niveles plasmáticos de lopinavir. No asociar lopinavir/ritonavir con otros fármacos metabolizados ampliamente por el CYP3A4 o CYP2D6, puesto que las concentraciones plasmáticas pueden verse modificadas.

El hipérico, la rifampicina o la simvastatina reducen los niveles plasmáticos de lopinavir, aumentando el riesgo de resistencias y fracaso del tratamiento.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, astenia y elevación de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos.

Se han observado casos de pancreatitis, algunos de ellos fatales, diabetes mellitus e hiperglucemia. Como en el caso de otros inhibidores de la proteasa se ha observado alteración de la distribución grasa o síndrome de lipodistrofia.

PAPEL EN TERAPÉUTICA

En un estudio en fase II, la carga viral disminuyó por debajo de las 400 copias/mL a las 36 semanas de tratamiento con lopinavir/ritonavir en pacientes no tratados previamente y se redujo a niveles indetectables en el 89% de los pacientes.

En un estudio comparativo de 48 semanas de duración, realizado en 653 pacientes no tratados previamente, se observó que el 67% de los pacientes tratados con estavudina, lamivudina y lopinavir/ritonavir redujeron los títulos de RNA del VIH a títulos indetectables frente al 52% de los pacientes tratados con estavudina, lamivudina y nelfinavir. En el grupo de pacientes tratados con lopinavir no se observó la aparición de resistencias al inhibidor de la proteasa.

En otro estudio, llevado a cabo en 100 pacientes no tratados previamente, durante 96 semanas, el 78% de los pacientes tratados con estavudina, lamivudina y lopinavir/ritonavir redujeron la carga viral a cifras indetectables e incrementaron el recuento de células CD4.

Existen todavía ensayos clínicos en marcha para evaluar la eficacia y seguridad de lopinavir tanto en pacientes tratados anteriormente con IP, como en pacientes no tratados.

CONCLUSIÓN

Lopinavir/ritonavir fue aprobado por la FDA mediante procedimiento acelerado tras los primeros resultados de los ensayos clínicos comparativos llevados a cabo en pacientes no tratados previamente en los que se observó una reducción de la carga viral. También parece ser una alternativa eficaz en pacientes con fracaso terapéutico previo a inhibidores de la proteasa, aunque todavía es necesario esperar a los resultados finales de los ensayos clínicos comparativos que se están llevando a cabo para evaluar su eficacia y toxicidad.

DISPONIBILIDAD COMERCIAL

Lopinavir/ritonavir	Kaletra®	Abbott
	Cápsulas 133 mg / 33 mg	
	Solución oral 80 mg / 20 mg/ml	

Conservar en nevera. Comercializado en EE.UU.

BIBLIOGRAFÍA

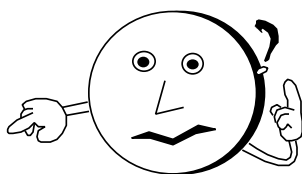
1. Drugdex® Information system. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado Drug Evaluation Monograph of lopinavir.
2. Anónimo. Lopinavir/ritonavir: una asociación de inhibidores de la proteasa del VIH. Med Letter 2001; XXIII (4):13-14.
3. Ficha técnica de lopinavir en www.kaletra.com
4. Monograph of lopinavir/ritonavir. AHFS Drug information 2001: 650-652.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. – C/. Muntaner, 560, pral. 1.ª – 08022 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 – E-mail: dicaf@dicaf.es – WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
c/. Muntaner, 560, pral. 1.ª - 08022 BARCELONA
ISSN: 1575-3611 - N.I.F.: B-61640439
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999

Información de nuevos medicamentos



SEVELAMER

Sevelamer es un fármaco recientemente aprobado en España para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos en hemodiálisis.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Es un polímero de poli (clorhidrato de alilamina) que tiene acción quelante sobre el fosfato. No contiene aluminio ni calcio. Está formado por aminas que se protonan parcialmente en el intestino e interaccionan con las moléculas de fosfato mediante enlaces iónicos y de hidrógeno. De esta forma evita la absorción de fosfatos. El fármaco también se une a los ácidos biliares por lo que disminuye el colesterol total y LDL.

FARMACOCINÉTICA:

Sevelamer no se absorbe por vía oral y se excreta en heces.

POSOLÓGIA:

En los pacientes que no estén en tratamiento con otros quelantes del fósforo la dosis inicial se determina según los niveles de fosfato sérico:

£1,94 –2,42 mmol/L	2 cápsulas 3 veces al día
2,42-<2,91mmol/L	3 cápsulas 3 veces al día
2,91 mmol/L	4 cápsulas 3 veces al día

Si se utiliza como quelante de fosfato alternativo debe administrarse a dosis equivalentes, sobre la base de mg/peso comparado al quelante de fósforo basado en calcio utilizado por el paciente.

Los niveles de fosfato sérico deben monitorizarse y ajustar la dosis del fármaco hasta conseguir unos niveles iguales o inferiores a 1,94 mmol/mL. La dosis puede variar desde 1 a 10 cápsulas en cada comida. En los ensayos clínicos la dosis utilizada fue de 4 cápsulas 3 veces al día. Las cápsulas deben ingerirse enteras y siempre junto con las comidas.

EFECTOS ADVERSOS:

Las reacciones adversas más frecuente han sido alteraciones gastrointestinales como dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea. Se han notificado otros efectos adversos que se observan habitualmente en pacientes en hemodiálisis por lo que no se han atribuido al fármaco. No se dispone de datos de seguridad en ensayos clínicos con un gran número de pacientes. Se ha realizado ensayos clínicos con voluntarios sanos que demuestran que no existe interacción farmacológica con digoxina, enalapril, metoprolol y warfarina.

PAPEL EN TERAPÉUTICA:

Sevelamer se ha mostrado eficaz en disminuir los niveles de fosfato y de productos calcio-fosfato en los pacientes hemodializados. El fármaco presenta como principal ventaja el que no contiene calcio ni aluminio, por lo que en los ensayos clínicos comparativos con quelantes de fosfato con base de calcio presenta una menor incidencia de hipercalcemia. De todas formas, existen pocos ensayos clínicos, la mayoría incluyen a pocos pacientes y el seguimiento es limitado. También serían necesarios estudios a largo plazo para establecer el efecto del fármaco sobre el hiperparatiroidismo secundario y las alteraciones metabólicas óseas.

CONCLUSIÓN:

Sevelamer se presenta como una alternativa a los quelantes con base de calcio para el control de la hiperfosfatemia en pacientes hemodializados. Pero son necesarios más estudios para determinar el lugar del fármaco en terapéutica.

DISPONIBILIDAD COMERCIAL:

Sevelamer	Renagel®	Genzyme
	403 mg 200 cap	24.545 ptas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Volumen 109. Drug Evaluation Monograph of Sevelamer.
2. Consejo Oficial de Colegios de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. Monografía de Sevelamer.
3. Información de Renagel®. Laboratorio Genzyme.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. – C/. Muntaner, 560, pral. 1.ª – 08022 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 – E-mail: dicaf@dicaf.es – WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
c/. Muntaner, 560, pral. 1.ª - 08022 BARCELONA
ISSN: 1575-3611 – N.I.F.: B-61640439
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999