



Universidad  
de La Laguna

Departamento de  
Medicina Física y  
Farmacológica



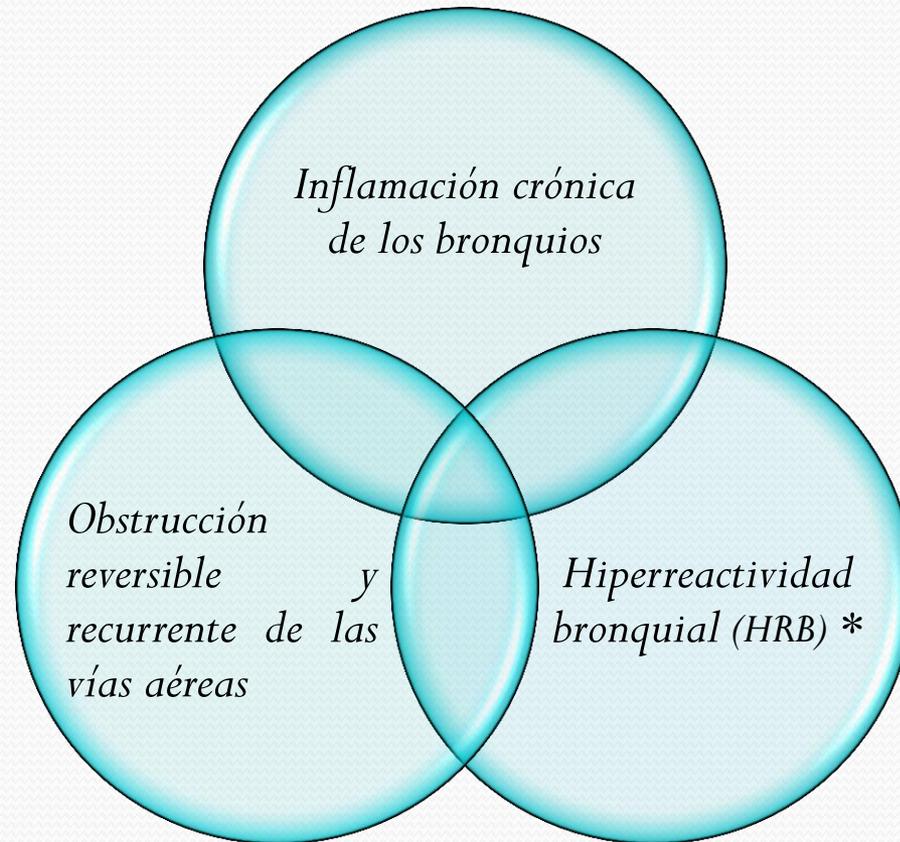
Prof.<sup>a</sup> Dra. D.<sup>a</sup> Susana Abdala Kuri  
Prof. Dr. D. Domingo Martín Herrera  
Prof.<sup>a</sup> Dra. D.<sup>a</sup> Sandra Dévora Gutiérrez

[http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es\\_ES](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es_ES)

# FARMACOLOGÍA DEL ASMA

# INTRODUCCIÓN

## Concepto asma



\* Como respuesta a una gran variedad de estímulos: *alérgenos, ejercicio, frío, infecciones respiratorias, tabaco, contaminantes atmosféricos, estados emocionales.*

- En individuos susceptibles el asma produce -especialmente por la noche o temprano en la mañana- episodios recurrentes de:

<input type="checkbox"/> Tos
<input type="checkbox"/> Sibilancias
<input type="checkbox"/> Disnea
<input type="checkbox"/> Opresión torácica

- Trastorno grave (enfermedad crónica grave más común entre los niños) que afecta a la calidad de vida y es responsable de numerosas bajas laborales y escolares.

# Epidemiología

- Afecta al 5-7 % población adulta y 10-12 % de la pediátrica (España y países industrializados).

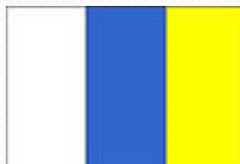
- Varía mucho →

Gambia 0% y los esquimales 0.1% Islas Carolinas 35% y USA 13%



Hay casi  $3 \times 10^6$  de personas afectadas, pero su morbimortalidad sigue aumentando.

2 % del gasto sanitario.



En Canarias la prevalencia es del 15% (319.015 enfermos).

- En el mundo  $300 \times 10^6$  padecen la enfermedad // 250.000 muertes/anuales



- Solo 1 de cada 3 pacientes tiene controlada el asma.
- Afecta a **ambos sexos y a todas las edades.**

# ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DEL ASMA

## ETIOPATOGENIA

- Se desconocen los aspectos etiológicos del asma; sin embargo, los factores que incrementan el riesgo para este padecimiento pueden ser divididos en 2 grandes grupos:

### 1. Factores individuales.

→ Factores genéticos y relacionados con la inmunidad (atopia o predisposición genética), obesidad y sexo.

### 2. Factores ambientales

→ Son aquellos que interactúan con la susceptibilidad genética del sujeto para favorecer la aparición de nuevos casos de asma.

*La prevalencia del asma es superior en un 20 % entre las mujeres que en los hombres y además en el género femenino es donde la enfermedad se da de forma "más grave",*

## Factores ambientales

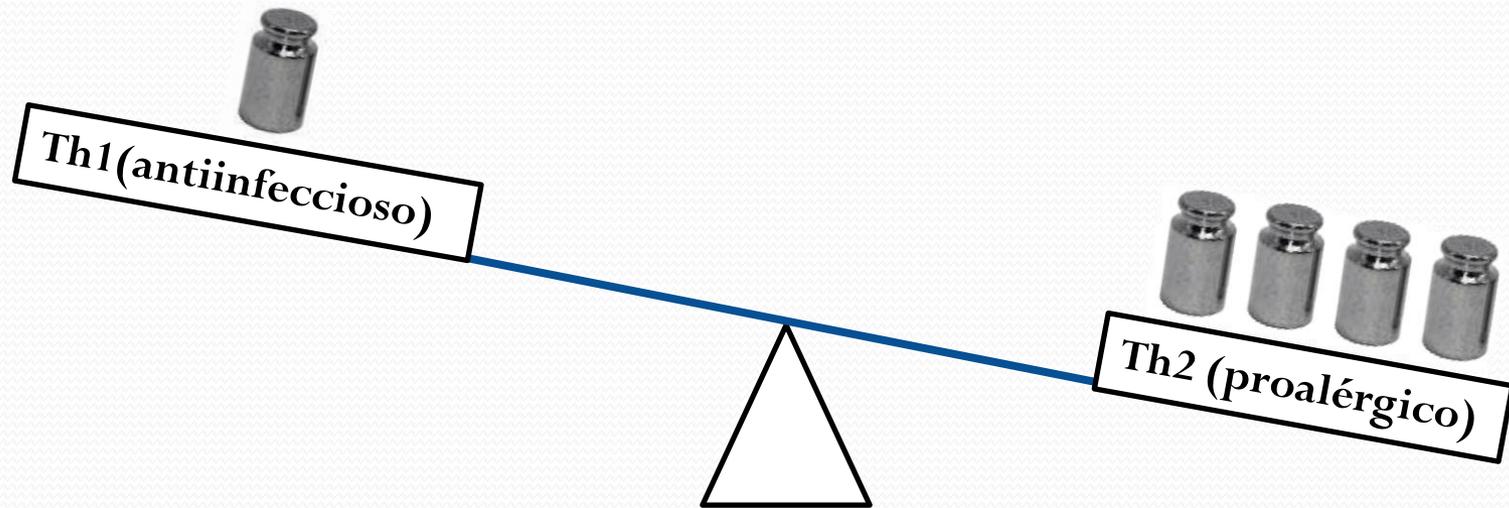
### Alergenos

Polen, ácaros, cucarachas, hongos, epitelios y fluidos animales

- Su exposición es el factor ambiental de mayor riesgo en el asma.
- Particularmente importante en el caso de los ácaros. Exposición temprana  
→ Mayor prevalencia de asma posterior.

## Hipótesis de la higiene

- Estudios con diferentes marcadores de contacto con agentes infecciosos (ejem. n° de hermanos, asistencia a guarderías, padecimiento de alguna enfermedad infecciosa, ambiente rural o probióticos) → Menor prevalencia del asma // *Mycobacterium vaccae*.



## Tabaco y contaminación

## FACTORES DESENCADENANTES

- Son aquellos que provocan exacerbaciones del asma.
  - ❑ Infecciones respiratorias virales: Factor más frecuente. Virus de la gripe y virus sincitial respiratorio (VSR)\*.
  - ❑ Irritantes inespecíficos: Humo del tabaco y de las hogueras, los aerosoles, compuestos orgánicos volátiles, emisiones industriales o derivadas del tráfico.
  - ❑ Cambios meteorológicos adversos: Temperatura muy baja o humedad alta.

*El VSR es el microbio más común que causa infecciones en los pulmones y en las vías respiratorias en los bebés y en los niños pequeños. La mayoría de los niños ha tenido esta infección hacia la edad de 2 años.*

- ❑ Las circunstancias meteorológicas: Pueden causar episodios de *contaminación atmosférica* (inversión térmica) o *aumento de la concentración de alérgenos* (tormentas).
  
- ❑ Ejercicio: Factor desencadenante de crisis de asma más frecuente. El esfuerzo y la hiperventilación pueden desencadenar asma.
  
- ❑ Expresiones extremas de emoción: Risa, llanto, enfado o miedo (provocan hiperventilación).
  
- ❑ Otras circunstancias: Menstruación, embarazo, ciertos alimentos, ciertas profesiones, ERGE y algunos fármacos ( $\beta$ -bloqueantes y Aines).

# PATOGENESIS

- Es una enfermedad desencadenada por diferentes factores, los cuales por distintos mecanismos llegan a un mismo resultado → → Inflamación de las vías aéreas.
- Involucradas muchas células (mastocitos, eosinófilos, linfocitos Th2, etc.) y numerosos mediadores celulares .
- Cerca de 100 mediadores están reconocidos como responsables de mediar la compleja respuesta inflamatoria en las vías respiratorias.

**Patogenia:** conjunto de mecanismos biológicos, físicos o químicos que llevan a la producción de una enfermedad.  
Esclarece la forma en la que una causa (etiología) lleva finalmente a producir una serie de signos y síntomas

- Frecuentemente el ataque asmático consta de **dos fases principales**

## **1. Inmediata**

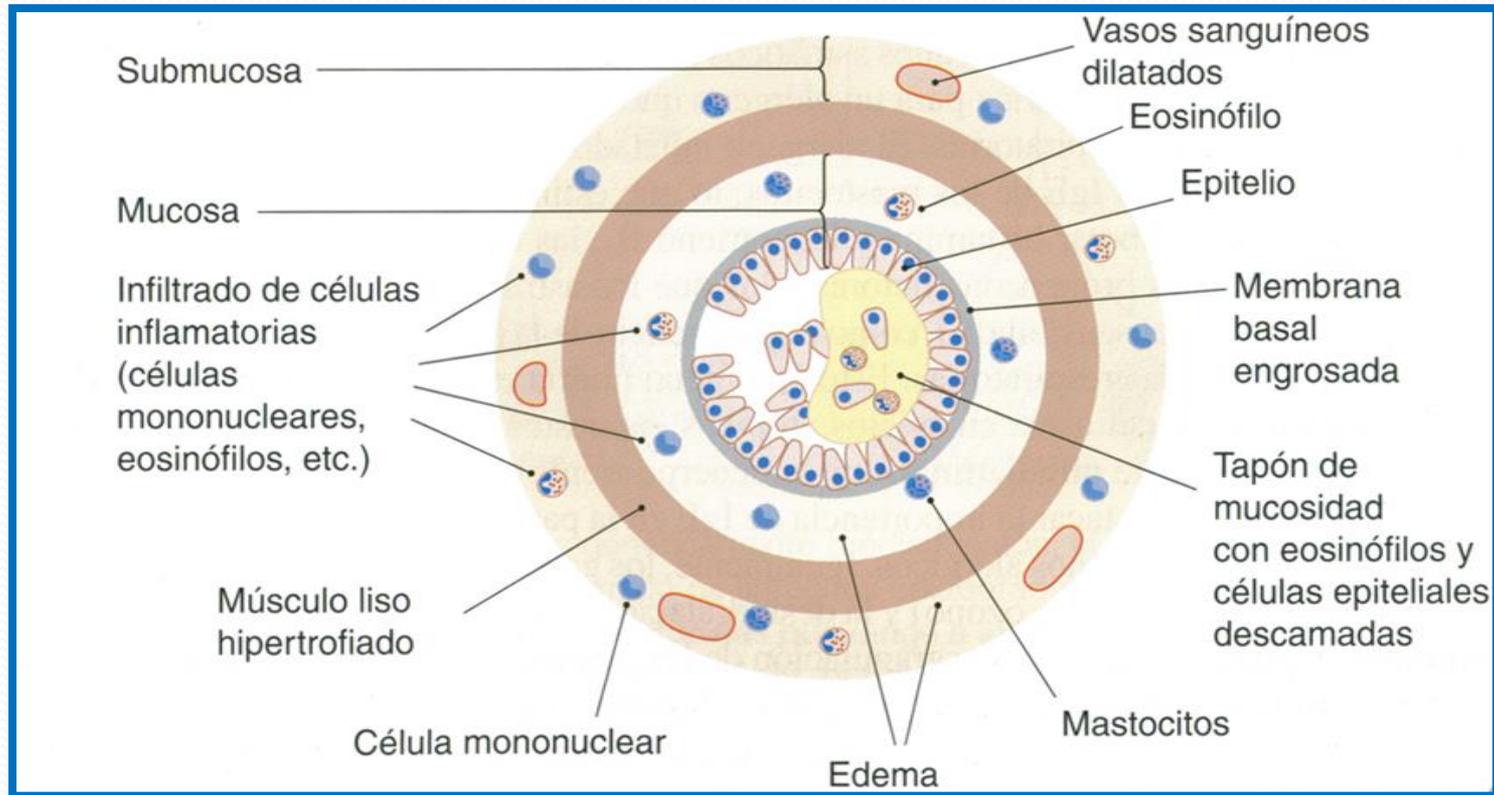
- ❑ Responsable broncoconstricción aguda de la respuesta asmática “temprana”
- ❑ Provocada por la interacción de un alérgeno con los anticuerpos (IgE) en los mastocitos sensibilizados.
- ❑ Activación mastocitos → Liberación de His, Cys-LT, PGs, así como otros mediadores quimiotácticos responsables del reclutamiento de células inflamatorias (eosinófilos) hacia la zona bronquial.

## 2. Tardía

- ❑ Aparece a las 4-6 horas y puede durar varias semanas, con una 2ª broncoconstricción más sostenida.
- ❑ Progresión de la respuesta inflamatoria, iniciada ya en la primera fase. Vinculada con la llegada de linfocitos Th2\* y eosinófilos a la mucosa bronquial, liberando mediadores → LT, IL, proteínas citotóxicas, etc.
- ❑ Las proteínas citotóxicas dañan el epitelio respiratorio ciliado lo que origina la HRB.

*Los Th2 activados generan citosinas que promueven la diferenciación y activación de los eosinófilos, la expresión de receptores IgE en mastocitos y eosinófilos, factores quimiotáxicos de eosinófilos y la síntesis y liberación de IgE por parte de los linfocitos B*

## Cambios provocados por el asma crónica grave



Fuente: Farmacología. Rang and Dale

*Infiltración células inflamatorias, descamación epitelial, vasodilatación, edema, tapones de mucosidad, hiperplasia musculo liso, engrosamiento membrana basal, contracción musculo liso.*

El conjunto de cambios histológicos inducidos en la pared bronquial por la inflamación crónica

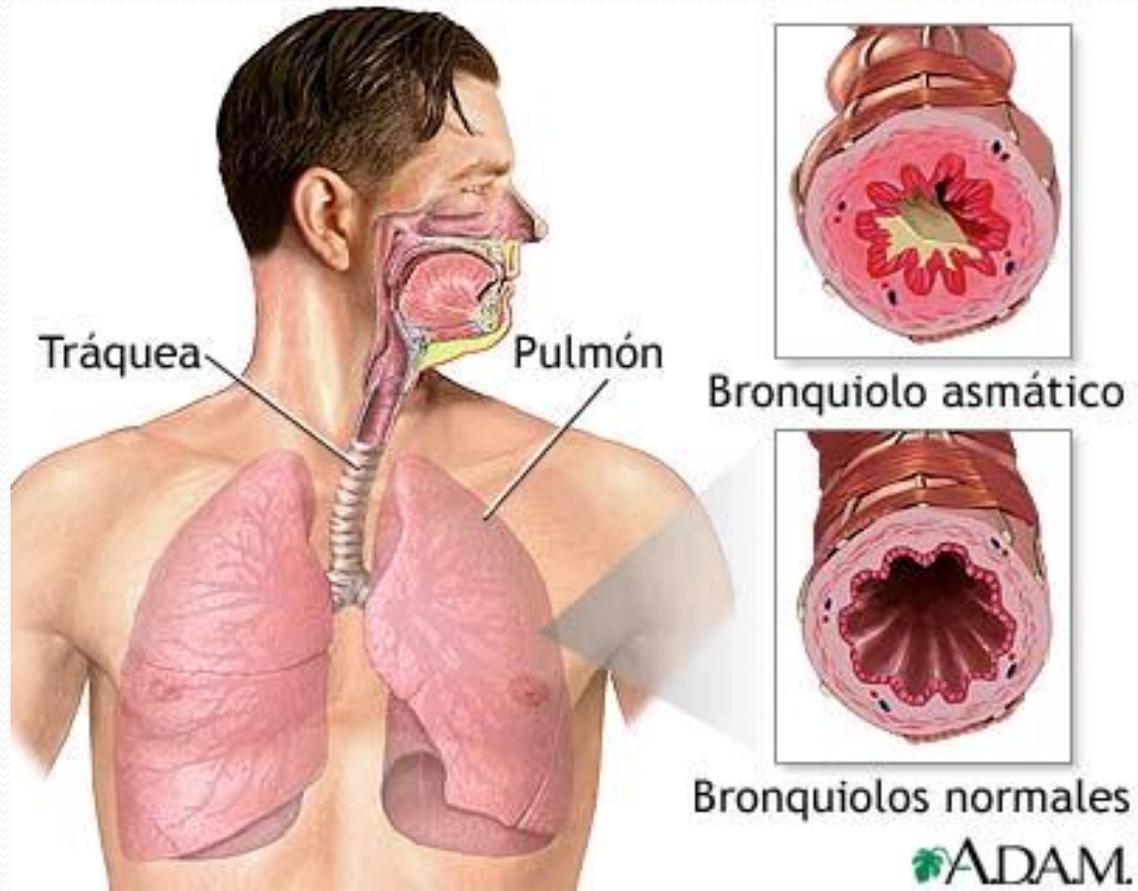


## REMODELADO BRONQUIAL

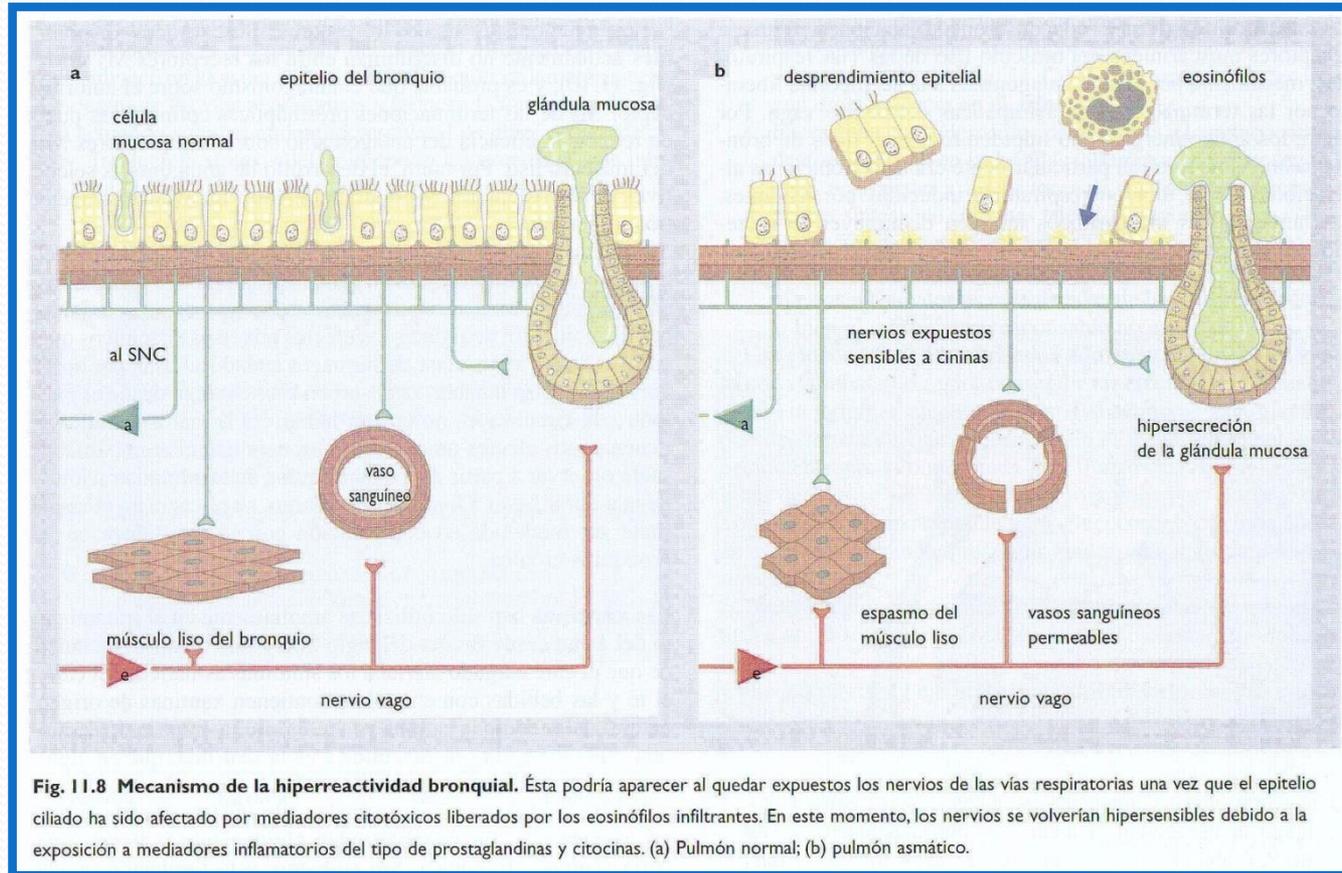


- Engrosamiento y rigidez de la pared bronquial con disminución de la luz aérea.*
- Hiperreactividad bronquial.*
- Ataques o crisis típicas del asma*

## Engrosamiento y rigidez de la pared bronquial



## Hiperreactividad bronquial



**Fig. 11.8 Mecanismo de la hiperreactividad bronquial.** Ésta podría aparecer al quedar expuestos los nervios de las vías respiratorias una vez que el epitelio ciliado ha sido afectado por mediadores citotóxicos liberados por los eosinófilos infiltrantes. En este momento, los nervios se volverían hipersensibles debido a la exposición a mediadores inflamatorios del tipo de prostaglandinas y citocinas. (a) Pulmón normal; (b) pulmón asmático.

Fuente: Farmacología Integral

*Exposición directa de las terminaciones nerviosas subepiteliales a agentes irritantes: sustancias químicas exógenas, mediadores inflamatorios y estímulos físicos ⇒ Reflejos vagales que producen broncoconstricción, hipersecreción, vasodilatación y edema.*

# CLASIFICACIÓN DEL ASMA

## CLASIFICACIÓN CLÍNICA

### Asma intermitente leve

- Crisis ocasionales
- Síntomas diurnos intermitentes y breves  $\leq 2$ /semana.
- Síntomas nocturnos  $\leq 2$ /mes.
- Ausencia de síntomas entre episodios.

### Asma persistente leve

- Crisis ocasionales
- Síntomas diurnos  $\geq 2$ /semana.
- Síntomas nocturnos  $\geq 2$ /mes.
- Necesidad de utilizar diariamente  $\beta$ -agonistas.
- $VEF_1 > 80\%$

### Asma persistente moderada

- Crisis obstructivas frecuentes
- Síntomas diurnos diarios
- Síntomas nocturnos semanalmente.
- $VEF_1$ : 60-80%

### Asma persistente grave

- Crisis obstructivas muy frecuentes.
- Síntomas permanentes.
- Síntomas nocturnos frecuentes.
- Limitación importante de la actividad cotidiana.
- $VEF_1 < 60\%$

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:** historial, examen físico, pruebas de laboratorio

- *Respuesta a los broncodilatadores.* Volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo (VEF<sub>1</sub>) antes y después. Si se produce un incremento > 15% en el volumen espiratorio tras la inhalación de un  $\beta$ -estimulante →→ **Prueba positiva.**
- *Test de laboratorio.* Determinación de eosinófilos en sangre y esputo; e IgE específica.
- *Pruebas cutáneas ("prick test").* Presencia de anticuerpos específicos IgE.

# MEDIDAS PREVENTIVAS

**Factores desencadenantes + Educación al paciente asmático.**

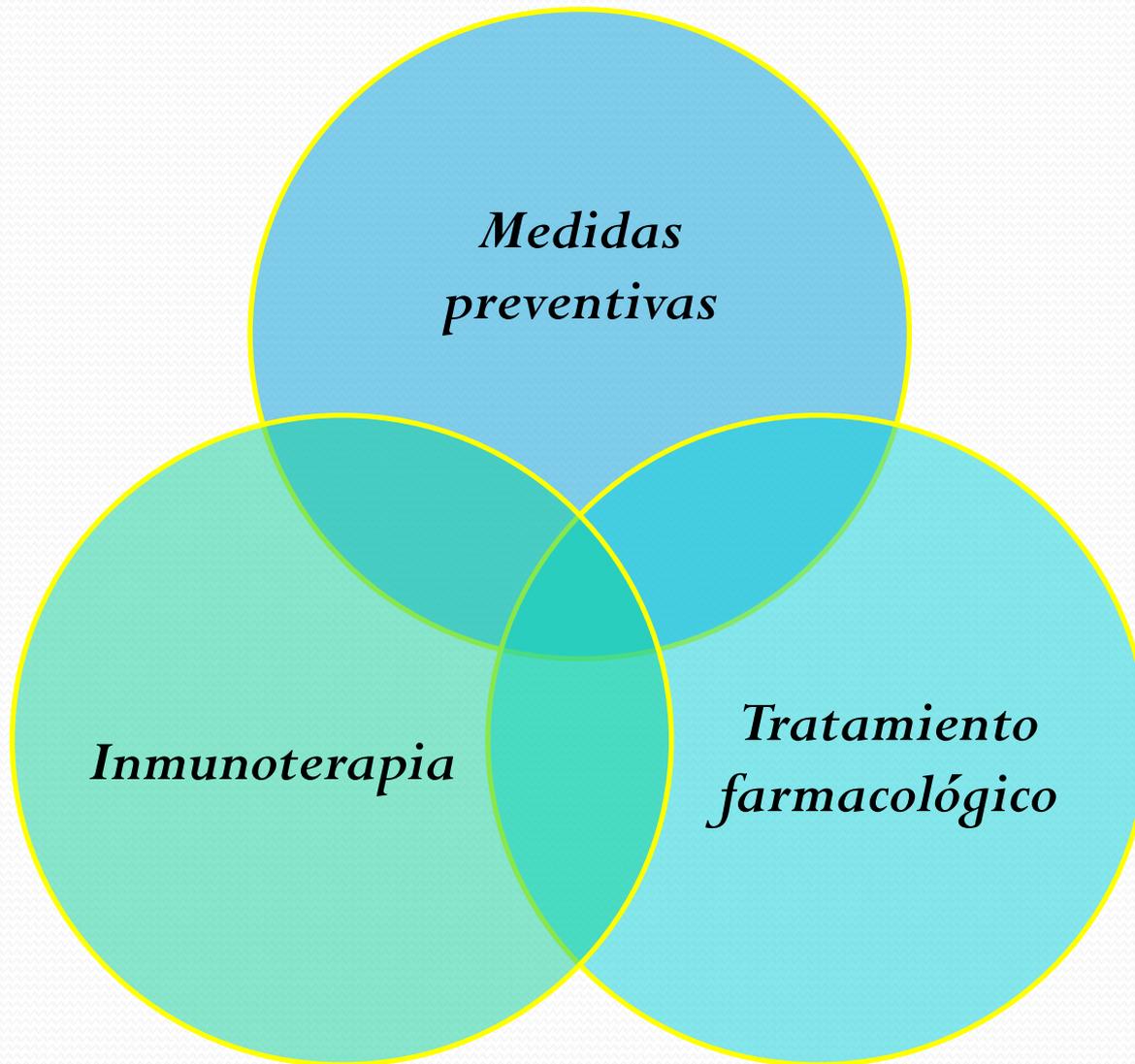
## Control de los factores desencadenantes y otras medidas preventivas (I)

- *Control ambiental de los desencadenantes: Evitar el tabaquismo activo y pasivo, los pólenes, los ácaros del polvo domestico, los irritantes inhalados, la contaminación, el aire frío, la humedad...*
- *No uso de AINEs,  $\beta$ -bloqueantes ...*
- *Vacunación antigripal y antineumocócica en cuadros de asma moderado y severo*
- *Aconsejar la actividad física, a excepción de momentos con inestabilidad del asma.*
- *Evitar situaciones que generen estrés y ansiedad.*

- *Prevención del ERGE en los pacientes susceptibles.*
- *Exclusión de los individuos atópicos de aquellas actividades laborales con riesgo de sensibilización.*
- *Evitar tener animales domésticos en familias atópicas*
- *Los niños asmáticos alérgicos a los ácaros del polvo doméstico → Vacaciones en altitudes superiores a los 1000 metros*
- *Los niños asmáticos alérgicos al polen → Vacaciones en la costa.*

## Educación al paciente asmático

- *Individualizada y progresiva, con instrucciones verbales y escritas*
- *Características de la enfermedad y del tratamiento*
- *Reconocer cuando el asma está empeorando y criterios para acudir a urgencias*
- *Manejo del medidor de flujo máximo ("peak-flow meter")*
- *Como evitar o solucionar los efectos 2rios de la medicación*
- *Correcta inhalación de los fármacos*



*Medidas  
preventivas*

*Inmunoterapia*

*Tratamiento  
farmacológico*

# INMUNOTERAPIA

- Aplicar dosis crecientes de un extracto alérgico específico conocido por producir síntomas alérgicos en un paciente concreto (que se encuentra expuesto de forma natural al mismo).



*Aumentar la tolerancia del paciente a estos alérgenos con reducción o mejoría de los síntomas a exposición posteriores.*

- Su papel en el asma alérgica es discutido pero parece existir mejoría en la hiperactividad bronquial de la fase tardía.
- No mejora las medidas farmacológicas.

# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

## Según indicación

### Control

- **Antiinflamatorios y broncodilatadores de acción prolongada.**

### Anticrisis

- **Broncodilatadores inhalados de acción corta (Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos).** Alivio inmediato de los síntomas en las crisis. No influyen en la evolución a largo plazo de la enfermedad.

## Según acción

### Broncodilatadores

- Teofilina y derivados
- Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos
- Inhibidores parasimpáticos

### Antiinflamatorios bronquiales

- Corticosteroides
- Inhibidores de la liberación de mediadores
- Antileucotrienos

# TEOFILINA Y DERIVADOS

## Preparados

- Teofilina y derivados como la aminofilina.
- Theo Dur® , Elixiflin®, Bronsal®, Novofilin®, etc....

## Acciones farmacológicas

- *Efectos bronquiales*
  - Relajación musculatura lisa bronquial dosis-dependiente (5-20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ).
- *Otros efectos sobre el aparato respiratorio*
  - Estimulación centro respiratorio (útil en apnea del prematuro).
  - Aumento contractilidad del diafragma (útil en enfisematosos).

- *Efectos cardiovasculares*

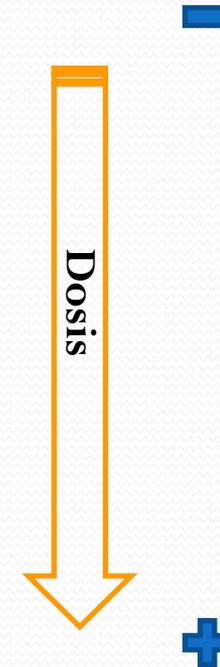
- Estimulan la contractilidad y la frecuencia cardíaca.

- *Efectos centrales*

- Activación generalizada del SNC.

- Reducción sensación de cansancio
- Aumento de la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual
- Insomnio.
- Nerviosismo, temblor, hiperestesia, hiporreflexia
- Alteraciones maníacas y convulsiones

- En epilépticos → Convulsiones a dosis terapéuticas.



**Hiperestesia:** sensibilidad exacerbada de los diferentes sentidos. Esto afectará a la percepción de las sensaciones dolorosas, vibratorias, térmicas o táctiles.

- *Otros efectos farmacológicos*

- Aparato digestivo: Relajación musculatura lisa de las vías biliares, del cardias e intestino, y estimulación de la secreción gástrica.

- Músculo esquelético: Aumento de la respuesta contráctil al estímulo nervioso.

- Riñón: Ligeró efecto diurético sin utilidad clínica.

## Mecanismo de acción

- **Inhibición de las fosfodiesterasas tipo III y IV**, lo que origina relajación muscular e inhibición de la respuesta inflamatoria respectivamente.
- **Bloqueo de los receptores adenosínicos A1 y A2**. La adenosina es una hormona de tipo local, cuyas acciones son opuestas a la teofilina.

## Aspectos farmacocinéticos

- Grandes fluctuaciones de los niveles plasmáticos sobre todo en niños y ancianos.
- Preparados de liberación retardada: niveles plasmáticos más estables y mayor comodidad al administrarse menos veces al día.
- Metabolización hepática (90 %), excretándose el 10 % restante vía renal en forma inalterada. La vía metabólica puede saturarse, dando lugar a una cinética no lineal dosis-dependiente.

## Reacciones adversas

- Irritación GI con ardor, dolor, náuseas, vómitos y diarrea.
- Agitación, intranquilidad, insomnio, irritabilidad y taquicardia
- Por encima de 30  $\mu\text{g/ml}$   $\rightarrow\rightarrow$  Deshidratación, manifestaciones maníacas, alucinaciones, convulsiones, hipertermia y coma y arritmias.

## Aplicaciones terapéuticas

- Asma (fármaco de 3ª línea)

- Tratamiento crónico en el asma nocturna.
- Crisis agudas en el *status asmático resistente* a los  $\beta_2$ -adrenérgicos.

- EPOC\*  $\Rightarrow$  Se suman otros efectos como la acción analéptica o el aumento de la contractilidad del diafragma.
- Apnea del prematuro, entre 5 y 15  $\mu$ /ml

*EPOC: Bronquitis crónica, hipersecreción bronquial y enfisema pulmonar*

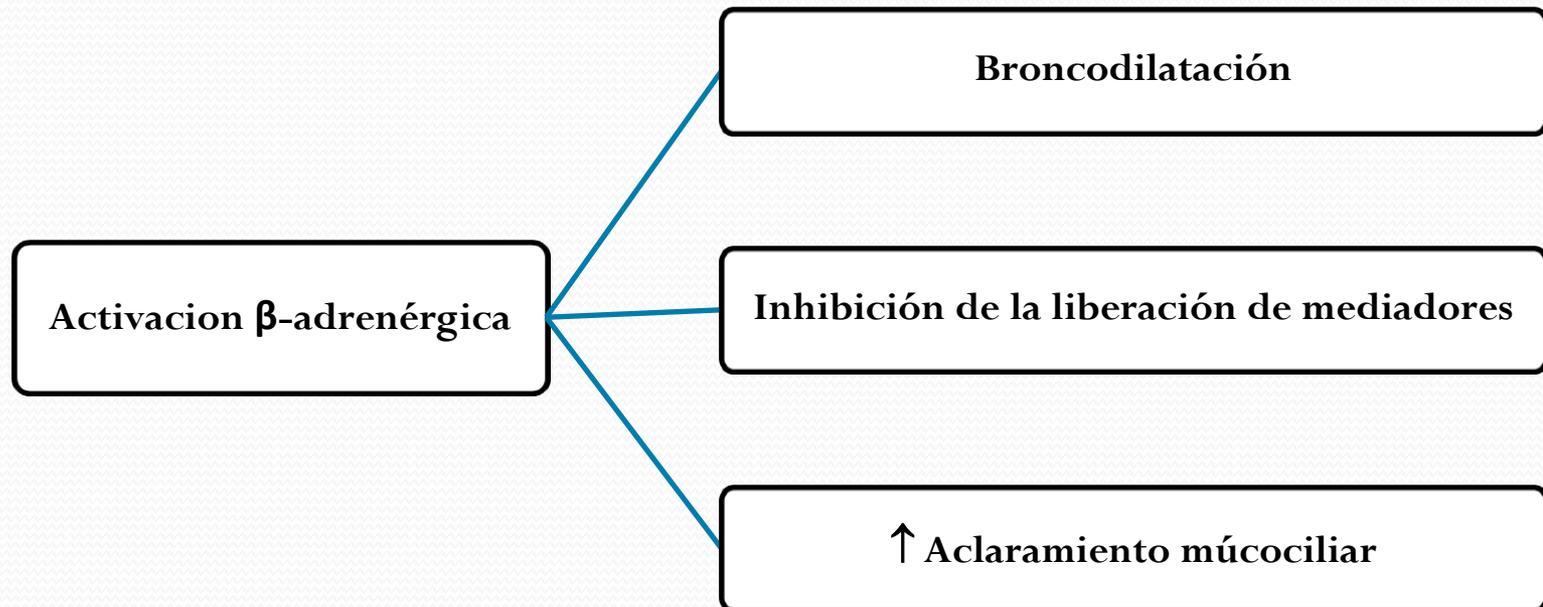
*Apnea: cese temporal de la respiración (>15-20 s). Es un fenómeno frecuente en los recién nacidos prematuros y de bajo peso.*

# AGONISTAS $\beta_2$ -ADRENÉRGICOS

## Concepto

- Existen muchos adrenoceptores  $\beta_2 \rightarrow \rightarrow$

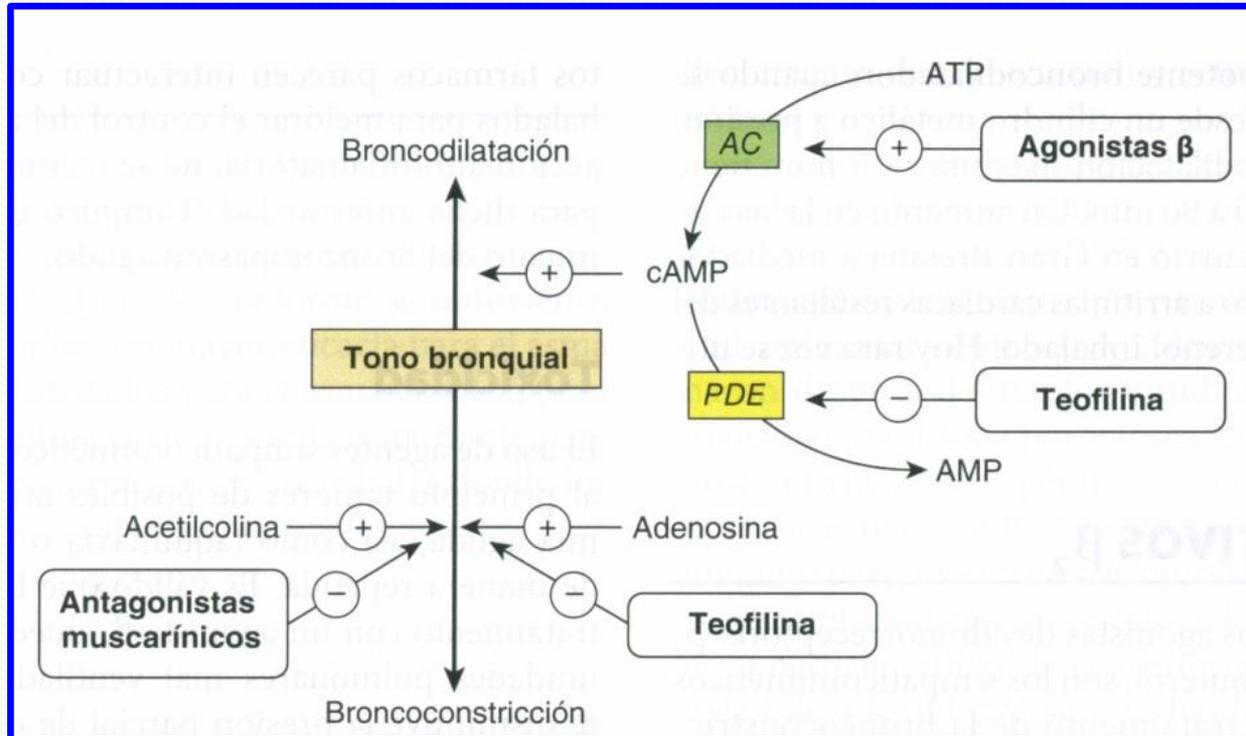
- Músculo liso vías respiratorias
- Mastocitos
- Epitelio
- Glándulas y alveolos



## Efectos farmacológicos

- Relajación bronquial, ↓ liberación de mediadores y ↑ aclaramiento mucociliar
- Rápidos y eficaces, relajando de todas las vías aéreas y protegiendo frente a cualquier estímulo broncoconstrictor.
- No modifican la respuesta inflamatoria tardía ni suprimen la HRB.

## Mecanismo de acción



# Administración

- Vía oral

- Elevada incidencia de efectos 2<sup>rios</sup>

- Vía inhalatoria

- Efectos rápidos y cortos (3-6 horas)



Salmeterol y formoterol. Acción > 10 h →→→ Uso crónico

- Muy selectivos →→→ Altas concentraciones en la pared de las vías respiratorias y muy bajas concentraciones plasmáticas →→→ **Menos reacciones adversas.**
- Inconveniente →→→ Dificultad de utilización.

## Reacciones adversas

• Vía oral →→

- Temblor extremidades (efecto  $\beta_2$ )
- Taquicardia y palpitaciones (acción  $\beta_1$  y por vasodilatación)
- Intranquilidad, nerviosismo (acción central)

• Vía inhalatoria →→ Prácticamente indetectables.

• Hay una correlación positiva entre la frecuencia de uso de los aerosoles adrenérgicos y la incidencia de muertes por asma o de episodios muy graves.

• Razones →→ Excesiva confianza en estos fármacos que implica:

- Mayor exposición a los agentes desencadenantes*
- Descuido del tratamiento antiinflamatorio*
- Enmascaramiento de la exacerbaciones del asma*
- Fenómenos de rebote al suspender la medicación*

## Aplicaciones terapéuticas

- Exacerbaciones agudas del asma.
- Prevención asma por el ejercicio y los de  $v_{1/2}$  más larga para el asma nocturna.
- Asma intermitente y leve →→ Los de acción corta. Único tratamiento. A demanda.
- Asma persistente (síntomas diarios) →→ Acción larga + Corticoide inhalado.

- $\beta$ -agonistas + corticosteroides  $\Rightarrow$  Aumenta la eficacia de los 1<sup>ros</sup> y disminuye la dosis de los segundos.

- Beclometasona/formoterol (Foster®)
- Formoterol/budesónida (Symbicort Turbohaler®)
- Salmeterol/fluticasona (Seretide®)

## Principales $\beta$ -adrenérgicos

Fármaco	Vía Inhalatoria	Vía Oral
<b>No selectivos (<math>\beta_1</math> y <math>\beta_2</math>)</b>		
<b>Isoprenalina</b>	*	
<b>Selectivos (<math>\beta_2</math>)</b>		
<b>Bambuterol</b>		*
<b>Fenoterol</b>	*	*
<b>Formoterol (Neblik®)</b>	*	
<b>Salmeterol (Serevent®)</b>	*	
<b>Salbutamol (Ventolin®)</b>	*	*
<b>Terbutalina (Terbasmin®)</b>	*	*

# INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD PARASIMPÁTICA

- Inhibición colinérgica
  - ↓ Contracción de la musculatura lisa
  - ↓ Secreción bronquial
- Útil en cuadros con hiperrespuesta a estímulos irritativos →→ Asma no alérgica y en la EPOC.

## IPRATROPIO (Atrovent®) y TIOTROPIO (Spiriva®)

- Derivados 4<sup>rio</sup> isopropílicos de la atropina →→ Atraviesan muy mal las membranas.
- Inhalados →→ Solo el 10% del total alcanza los bronquios y < del 1 % atraviesa el epitelio bronquial →→ Niveles sanguíneos inapreciables, y la escasa fracción que pasa a la sangre no atraviesa la BHE.
- Concentración plasmática 1.000 veces menor.



- Duración del efecto: 6 h y 24 h, respectivamente.
- Efectos 2<sup>rios</sup> muy infrecuentes. No afectan a las propiedades visco-elásticas de las secreciones bronquiales, ni deprimen el aclaramiento mucociliar.

• Indicados 

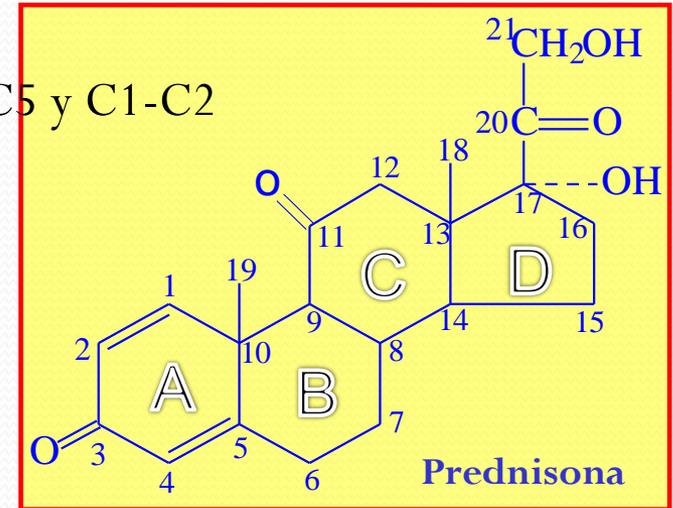
- *Status asmático* (asma aguda severa intratable)
- Ancianos
- Estímulos irritantes (asma no alérgica)
- $\beta$ -bloqueantes

# CORTICOIDES

- Revierten la obstrucción en los asmáticos, pero el miedo a sus efectos 2<sup>ri</sup>os limitó su uso en el tratamiento crónico restringiéndolos al tratamiento del *estatus asmático*.
- La introducción de formas inhaladas redujo notablemente los efectos adversos y permitió su uso crónico.
- Actualmente →→ 1<sup>ra</sup> elección en el tratamiento crónico del asma.

## Características químicas

- Anillo A: grupo cetónico en C3, doble enlace en C4-C5 y C1-C2
- Anillo B: CH<sub>3</sub> en C6 y halogenación en C9 o C6
- Anillo C: función oxígeno en C11
- Anillo D: OH en C17 y C21 y OH o CH<sub>3</sub> en C16



- Para incrementar la acción tópica vía inhalatoria y reducir los efectos sistémicos y por tanto efectos 2<sup>rios</sup>:
  - Sustitución grupos OH en C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub> o C<sub>21</sub> por grupos éster o cetónico.



17, 21-dipropionato de **beclometasona** (Becloforte®)

**Budesónida** (Pulmicort®)

Propionato de **fluticasona** (Flusonal®).

## Efecto antiasmático

- Reducen la infiltración y activación de eosinófilos en el pulmón
- Inhiben la producción y liberación de los mediadores espasmógenos LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub> y PAF liberados por eosinófilos y macrófagos a través de la inducción de lipocortina-1 (inhibidor de la fosfolipasa A<sub>2</sub>).
- Sensibilizan los  $\beta_2$ -adrenoceptores pulmonares → → *Incrementan la respuesta a los  $\beta$ -adrenérgicos y previenen el desarrollo de tolerancia.*

- En consecuencia, los corticosteroides:

- Bloquean respuesta inflamatoria tardía (reabsorción exudado, desaparición mucosidad y reducción broncoconstricción) a las 4-6 h.
- Y la consiguiente hiperreactividad bronquial (reparan el epitelio). Efecto gradual que requiere meses.
- A largo plazo, *reducen la cantidad de mastocitos presentes en las vías aéreas por disminución de la producción de la IL<sub>3</sub> (linfocina trófica de mastocitos), que regula la producción de mastocitos*
  - *Su administración continuada previene la respuesta inmediata.*

## Reacciones adversas

- Inhalación →→ Efectos sistémicos muy raros.

- Candidiasis orofaríngea

- Afonía: frecuente y reversible (miosítis de las cuerdas bucales).

- Se reducen:

- Intercalando dispositivos entre la boquilla del inhalador y la boca, disminuyendo así el depósito orofaríngeo y aumentando el pulmonar.
- Enjuagando la boca después de la inhalación

- Vía oral →→ Efectos sistémicos frecuentes

- Supresión de la función adrenal*
- Osteoporosis en adulto e inhibición del crecimiento en niños*
- Aumento del apetito y de peso y de la fragilidad capilar*
- Incremento retención de sodio e hipertensión*
- Diabetes*
- Miopatía y diarrea*
- Alteraciones estado de ánimo*
- Insomnio*
- Cefalea*

## Aplicaciones terapéuticas

- Tratamiento de elección → Asmático adulto que necesite tratamiento con  $\beta$ -agonistas adrenérgicos  $> 2$  veces/día.
- Vía inhalada:
  - *Respuesta dosis-dependiente, comenzando con dosis bajas (400  $\mu\text{g}$  en adultos).*
  - *Dosis máxima sin efectos sistémicos 1.200  $\mu\text{g}$ /día. Antes de emplear vía oral llegar hasta 2.000  $\mu\text{g}$  diarios.*
- En niños, preferible cromoglicato o nedocromilo.

- **Vía oral:**

- Exacerbaciones graves o rápidamente deteriorantes del asma.
  - Tratamientos cortos (< 2 semanas) con dosis bajas (30 mg) suelen ser suficientes.
- Tratamiento crónico en el asma grave, resistente a broncodilatadores y a dosis elevadas de corticoides inhalados.
  - Éste asma corticodependiente afecta a un número escaso de pacientes.

# INHIBIDORES DE LA LIBERACION DE MEDIADORES

**CROMOGLICATO DISÓDICO** (Nebulasma <sup>®</sup>) y **NEDOCROMILO** (Tilad <sup>®</sup>)

- Inhiben respuesta broncoconstrictora inmediata y la inflamatoria tardía (y la consiguiente HRB).
- Acción preventiva. No ejercen efectos broncodilatadores.
- No eficaces en todos los pacientes e imposible predecir la respuesta.
- Más efectivos en niños con asma alérgica.

## Mecanismo de acción

- Inhiben la respuesta broncoconstrictora inmediata → Efecto estabilizador sobre los mastocitos + potenciación vía del NO.
- Inhiben la respuesta inflamatoria tardía y la consiguiente HRB → Evitan la activación y migración de las células inflamatorias (eosinófilos y macrófagos alveolares).

## Administración

- Inhalado como polvo seco 2-4 veces/día. Los nebulizadores especialmente útiles en niños de 2 a 5 años.
- Efecto máximo a las 2 o 3 semanas de tratamiento.

## Reacciones adversas

- Mínimas por su escasa absorción.
- Cromoglicato: irritación local, sequedad, espasmo bronquial y tos irritativa y en algunos pacientes puede originar eritema.
- Nedocromilo: alteraciones del gusto, cefaleas, náuseas, vómitos y mareos.

## Indicaciones

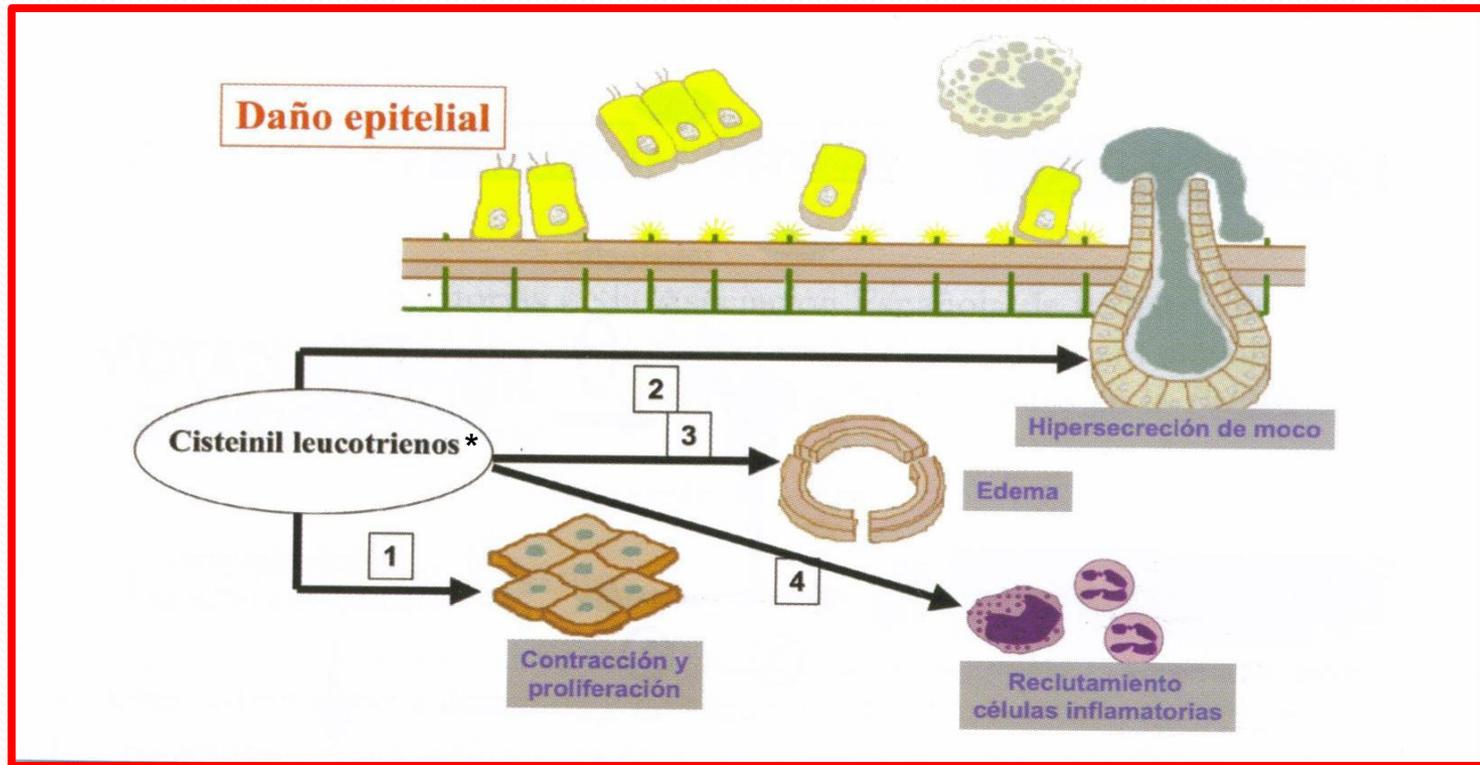
- Como profilácticos del asma, sobre todo en niños.

## ANTILEUCOTRIENOS

- Nueva clase de antiinflamatorios que presentan la ventaja de su administración p.o.
- Escasa acción broncodilatadora y una acción antiinflamatoria leve/moderada.
- No todos los pacientes responden a estos fármacos, aunque su eficacia ha sido comprobada en todo tipo de pacientes, incluyendo niños de 2 años.



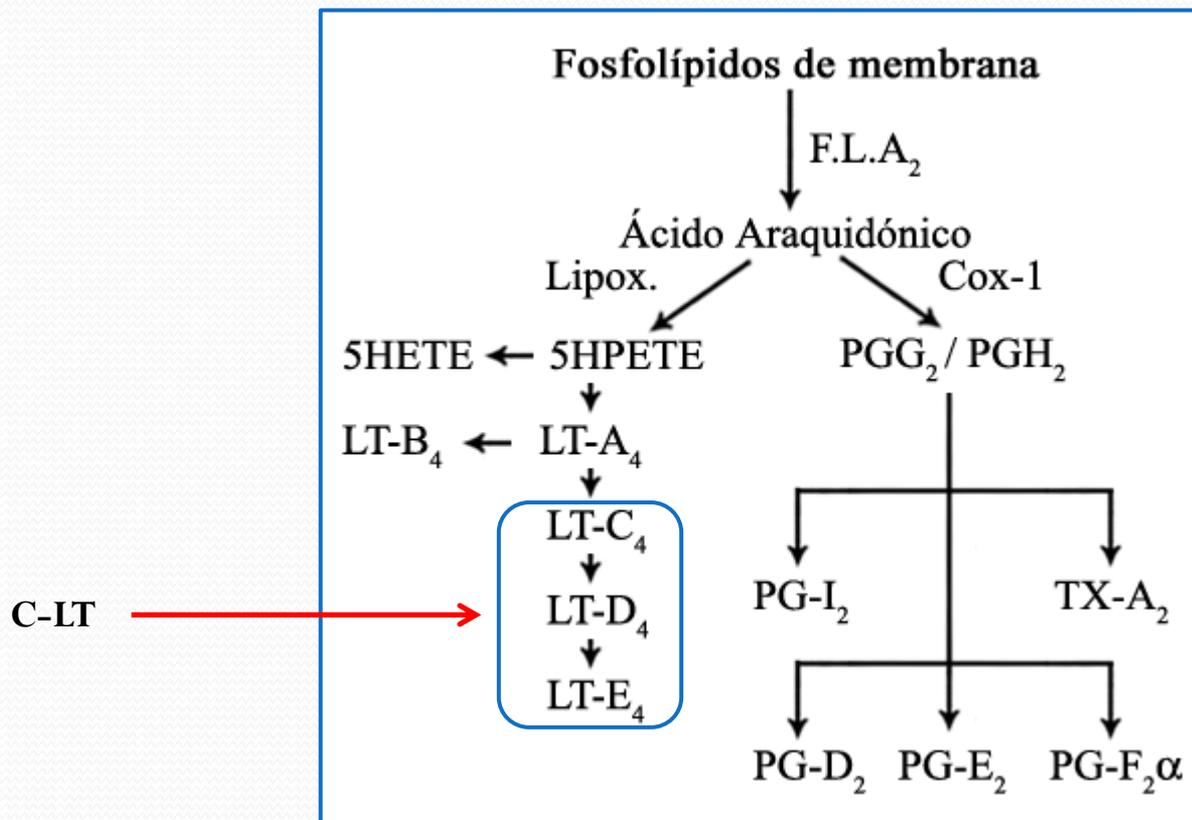
## Papel de los leucotrienos en el asma



Fuente: Actualización al tratamiento farmacológico de las patologías respiratorias. Antonio Zarzuelo

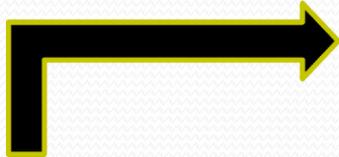
*\* Cys-LT (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>): papel importante en la inflamación de la vía aérea de los asmáticos, produciendo obstrucción e HRB, aumento de la permeabilidad vascular y secreción excesiva de moco. Participan en el proceso del remodelado crónico que caracteriza al asma.*

- Se producen en los mastocitos, basófilos y eosinófilos, a partir del ácido araquidónico, mediante una ruta metabólica que implica a la 5-lipooxigenasa.



- Muchos de los pacientes asmáticos generan una respuesta exagerada a estas sustancias.

## ANTILEUCOTRIENOS



Inhibidores de la síntesis de leucotrienos

- *Bloquean la ruta de la 5-lipooxigenasa*



Antagonistas de receptores de leucotrienos\*

- *Compiten con las sustancias endógenas por su receptor (Cis-LT<sub>1</sub>), evitando su acción.*

\* Autorizados en España: Montelukast (Singulair ®) y zafirlukast (Accolate ®).

## Indicaciones

- Tratamiento complementario del asma leve o moderada no controlada. Efecto aditivo con los agonistas  $\beta_2$ .
- Asma alérgica: reducen la respuesta precoz y tardía a los alérgenos inhalados:
- Asma por AAS y la inducida por el ejercicio: Prevención pero con una discreta actividad (insuficiente para el tratamiento del broncoespasmo agudo).
- Ineficaces en pacientes en que los Cys-LTs tienen una pobre participación en el asma.

## Efectos adversos

- Escasos.
- Cefalea y trastornos digestivos.
- Síndrome de Churg-Strauss (vasculitis con infiltración eosinofílica, muy rara).