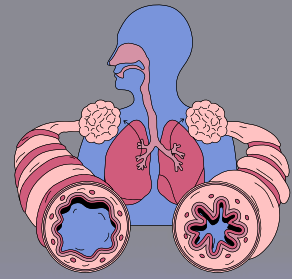


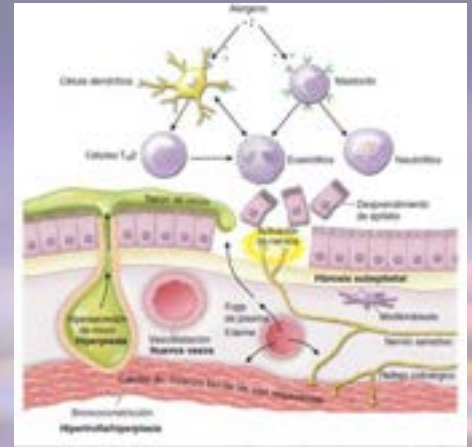
DRA VERONICA VEGA

SISTEMA RESPIRATORIO ANTIASMATICOS - EPOC FARMACO



FISIOPATOLOGIA DEL ASMA la base para intervencion farmacologia

Una comprensión profunda de la fisiopatología del asma es indispensable para seleccionar una estrategia terapéutica racional y efectiva. El asma no es simplemente una dificultad para respirar; es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por una **hiperreactividad bronquial**. Esto significa que los bronquios reaccionan de manera exagerada a diversos estímulos, desencadenando los síntomas.



La cascada inflamatoria del asma se inicia tras la exposición a un alérgeno (como el polen) en un individuo susceptible genéticamente. Las **células dendríticas** presentes en el epitelio bronquial captan el alérgeno y lo presentan a los **linfocitos TH2**.

Estos linfocitos orquestan la respuesta inflamatoria liberando citoquinas clave: la **interleucina 4 (IL-4)**, que estimula la producción de **inmunoglobulina E (IgE)** y activa los mastocitos; la **interleucina 5 (IL-5)**, que recluta y activa a los **eosinófilos**; y la **interleucina 13 (IL-13)**, que promueve la hipersecreción de moco. La IgE se une a los **mastocitos**, y una posterior exposición al alérgeno provoca la degranulación de estos, liberando mediadores que causan la respuesta asmática aguda.

El resultado final de esta compleja cascada se manifiesta en tres procesos patológicos principales:

Broncoespasmo: Contracción aguda del músculo liso bronquial.

Hipersecreción de moco: Producción excesiva de moco espeso que obstruye las vías aéreas.

Inflamación: Edema e infiltración celular de la pared bronquial que perpetúa la hiperreactividad.

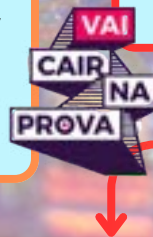
Aunque comparte síntomas con el asma, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se diferencia por presentar un **daño irreversible**, **fibrosis** en la arquitectura bronquial y una infiltración celular dominada por **macrófagos**, lo que la distingue del carácter mayormente reversible de la obstrucción en el asma. Con base en esta fisiopatología, la farmacología antiasmática se estructura en dos grandes grupos de medicamentos, diseñados para combatir la broncoconstricción y la inflamación subyacente.

Dyennemouras



Los **agonistas beta-2 adrenérgicos (B2)** son los *broncodilatadores más rápidos y eficaces*. Se dividen en agentes de **acción corta (SABA)**, como el *salbutamol*, que constituyen el *tratamiento de elección para crisis agudas*, y agentes de **acción larga (LABA)**, como el *salmeterol* y *formoterol*, que son cruciales para el *control a largo plazo*. En el asma, los LABA deben administrarse siempre en combinación con glucocorticoides para tratar la inflamación crónica subyacente y evitar el riesgo de exacerbaciones.

Los **fármacos anticolinérgicos**, especialmente los de **acción larga (LAMA)** como el *tiotropio*, son *fundamentales en el manejo de la EPOC*, donde pueden ser más eficaces que los agonistas B2 al actuar sobre el tono vagal. Las **combinaciones de LABA/LAMA** se están consolidando como la terapia broncodilatadora de elección para pacientes con EPOC.



Los **agentes antiinflamatorios**, que incluyen *glucocorticoides*, *antileucotrienos* e *inhibidores de la PDE4*, abordan la inflamación crónica que caracteriza al asma. Los **antileucotrienos** actúan como **terapia complementaria**, mientras que los **inhibidores de la PDE4 (roflumilast)** están **aprobados para la EPOC grave**. Finalmente, los **agentes biológicos** como el *omalizumab* (un anticuerpo **monoclonal anti-IgE**) representan un avance significativo para el tratamiento de **fenotipos específicos de asma grave**.





CLASIFICACION GENERAL DE FARMACOS ANTIASMATICOS



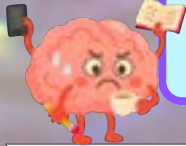
La estrategia farmacológica para el tratamiento del asma se basa en abordar sus dos componentes centrales: la broncoconstricción, que causa los síntomas agudos, y la inflamación crónica, que es la raíz de la enfermedad. Por lo tanto, los medicamentos se clasifican en categorías funcionales que reflejan este enfoque dual.

A continuación, se presenta la clasificación principal de los fármacos antiasmáticos:

- **a. Broncodilatadores:** Actúan relajando el músculo liso bronquial.
 - *Estimulantes de los adrenoreceptores B2 (SABA, LABA).*
 - *Inhibidores de la actividad parasimpática (anticolinérgicos como ipratropio, tiotropio).*
 - *Relajantes directos de la fibra muscular (xantinas como la teofilina).*
- **b. Modificadores de la respuesta inflamatoria:** Controlan la inflamación crónica.
 - *Corticoides (fluticasona, budesonida).*
 - *Moduladores de leucotrienos (montelukast, zafirlukast).*
 - *Inhibidores de la liberación de mediadores (cromoglicato, nedocromilo).*
- **c. Antagonistas de mediadores:** Bloquean vías específicas de la inflamación.
 - *Antagonistas de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast).*
 - *Antileucotrienos.*
- **d. Agentes biológicos:** Modifican la respuesta inmunológica de forma dirigida.
 - *Anticuerpos monoclonales (omalizumab) y receptores solubles.*



**PROVA :
CITE LOS FARMACO
SEGUN SU FAMILIA**



Clase Principal	Subclase	Ejemplos
Broncodilatadores	Agonistas B2 (SABA)	Salbutamol, Terbutalina, Fenoterol
	Agonistas B2 (LABA)	Salmeterol, Formoterol, Indacaterol
	Anticolinérgicos (SAMA)	Bromuro de Ipratropio
	Anticolinérgicos (LAMA)	Bromuro de Tiotropio, Glicopirronio, Acclidinio
	Xantinas	Teofilina, Aminofilina, Doxofilina
Antiinflamatorios	Glucocorticoides	Fluticasona, Beclometasona, Budesonida
	Antileucotrienos	Montelukast, Zafirlukast, Zileuton
	Inhibidores de Mediadores	Omalizumab, Mepolizumab, Cromoglicato

Clase de Fármaco 	Subclase / Acción	Rol Clínico Principal 
Mineralocorticoide	Terapia de Reemplazo	Insuficiencia suprarrenal, hipoaldosteronismo.
Broncodilatadores	Agonistas Beta-2 Acción Corta (SABA)	Rescate en crisis agudas de asma.
	Agonistas Beta-2 Acción Larga (LABA)	Mantenimiento en asma (con corticoide) y EPOC.
	Anticolinérgicos Acción Corta (SAMA)	Broncodilatador en crisis y EPOC.
	Anticolinérgicos Acción Larga (LAMA)	Terapia de mantenimiento principal en EPOC.
	Metilxantinas	Alternativa de bajo costo. No es de primera línea.
Antiinflamatorios	Glucocorticoides Inhalados	Terapia de mantenimiento más efectiva para asma.
	Antileucotrienos	Modulador de la inflamación. Terapia adyuvante.
	Inhibidores de Mediadores	Profilaxis, especialmente en asma por ejercicio.



Nota: Aunque los antileucotrienos son técnicamente antagonistas de mediadores, para fines de estudio se agrupan clínicamente con los modificadores de la respuesta inflamatoria, ya que su principal aplicación es modular la cascada inflamatoria crónica en el asma.

Dyennemouras



Pregunta: Un paciente llega al consultorio con una **exacerbación aguda** de asma, presentando sibilancias y dificultad respiratoria severa. ¿Cuál es el broncodilatador de elección en esta situación?

- **Respuesta Correcta:** Un agonista Beta-2 de acción corta (SABA), como el **Salbutamol** o el **Fenoterol**, administrado por vía inhalatoria.



Justificación: La elección de un SABA es imperativa en una crisis asmática debido a su **rápido inicio de acción**. Estos fármacos producen broncodilatación en cuestión de minutos, lo que es crucial para revertir un broncoespasmo agudo y potencialmente mortal. Por el contrario, un agonista Beta-2 de acción larga (LABA) tiene un inicio de acción mucho más lento, lo que lo hace completamente inadecuado para el tratamiento de una emergencia. El objetivo primario en una exacerbación es aliviar la obstrucción de la vía aérea de la forma más rápida y eficaz posible, y los SABA son los fármacos diseñados específicamente para cumplir esta función.



ANÁLISIS PROFUNDO DE LOS BRONCODILADORES



- Los broncodilatadores son la piedra angular del tratamiento sintomático del asma.
- Actúan relajando el músculo liso de las vías respiratorias, aliviando rápidamente la broncoconstricción y la disnea.
- Las diferentes subclases de broncodilatadores se adaptan a distintas necesidades clínicas, distinguiéndose principalmente entre fármacos de **rescate** (para crisis agudas) y de **mantenimiento** (para control a largo plazo).

AGONISTA BETA 2 ADRENERGICOS (Simpaticomiméticos)

los broncodilatadores **MÁS POTENTES**



- Los agonistas de los receptores Beta-2 adrenérgicos son considerados los **broncodilatadores más potentes y eficaces disponibles**.
- La acción broncodilatadora aumenta con la dosis, aquellos de acción ultra largo se recomienda asociar con corticoides, **evitar como monoterapia**
- Su **mecanismo de acción** principal consiste en la **estimulación selectiva de los receptores Beta-2 en el músculo liso bronquial**, lo que activa la adenililciclase y aumenta los niveles de AMP cíclico (AMPC), culminando en una potente relajación muscular.
- El cAMP, a su vez, activa la Proteína Quinasa A (PKA), culminando en la relajación del músculo liso.
- Adicionalmente, estos fármacos ejercen un efecto indirecto al inhibir la liberación de mediadores broncoconstrictores desde células inflamatorias como los mastocitos.

**PROVA :
CITE
/OBJETIVO/
COMPLETE**



La activación de los receptores beta-adrenérgicos produce cuatro efectos clave:

- **Broncodilatación:** Relajación directa del músculo liso de las vías aéreas. (Su efecto principal y más potente)
- **Inhibición de Mediadores:** Inhiben la liberación de mediadores broncoconstrictores desde células inflamatorias como los mastocitos pulmonares B2 (**efecto antiinflamatorio agudo**).
- **Prevención de Edema en la mucosa:** Evitan la fuga microvascular y el edema en la mucosa. (**histamina . LTD4 y PG**)
- **Aumento del aclaramiento mucociliar:** Mejora el transporte y la eliminación de moco.

Característica	Agonistas de Acción Corta (SABA)	Agonistas de Acción Larga (LABA)
Tipo	Broncodilatadores de rescate	Broncodilatadores de mantenimiento
Siglas	SABA (<i>Short-Acting Beta Agonists</i>)	LABA (<i>Long-Acting Beta Agonists</i>)
Uso Clínico Principal	Tratamiento de crisis agudas y exacerbaciones	Profilaxis y control a largo plazo
Duración del Efecto	3 a 6 horas	12 a 24 horas
 Fármacos Clave	Salbutamol, Fenoterol, Terbutalina	Salmeterol, Formoterol, Indacaterol 



APLICACIONES TERAPEUTICA



Agonistas β_2 de Acción Corta (SABA):

Administrados por **vía inhalatoria (menor efecto sistémico)**, son el tratamiento de elección para las crisis y exacerbaciones agudas del asma. Su **rápido inicio de acción (minutos)**, muy **rápido, fácil de usar y efectos secundarios escasos**, y su perfil de **seguridad los hacen ideales para el alivio inmediato**. En el **asma intermitente**, pueden ser el único tratamiento necesario. También protegen contra factores desencadenantes conocidos como el **ejercicio, el aire frío o la exposición a alérgenos**. Son **resistentes a MAO y COMT**, vía oral duran entre 3-4 hrs.



Agonistas β_2 de Acción Prolongada (LABA):

Representan un avance significativo para el **control a largo plazo del asma y la EPOC**. Su efecto se mantiene por más de **12 horas** (o más de 24 horas en los de acción ultra-larga), **seu utiliza como terapia adyuvante de los corticoides inhalados**, lo que los hace ideales para **prevenir síntomas a largo plazo, asma nocturnos y mantener el control diario**. En la **EPOC**, los **LABA** mejoran los síntomas y la **tolerancia al esfuerzo**, pudiendo usarse solos o en combinación, una vez al día son mas efectivos. (SABA y LABA 2x día)
+ 24 HRS: **INDACATEROL**, **VILANTEROL** y **OLODATEROL**

SE ASOCIA A **CROMOGLICATO SODICO** Y SE UTILIZA COMO PROFILAXIS EN ASMA INDUCIDA POR EL EJERCICIO Y EXPOSICION A ALERGENO.

Ocupan receptores B2 adrenérgicos, relajando la musculatura lisa bronquial. (activa la Gs- adenililciclase cAMP-PKA) Indirectamente, se ejerce también broncodilatación por inhibir mediadores de Broncoconstricción en células inflamatorias. Ej mastocitos pulmonares (B2)

Dyennemouras

CLASIFICACION

**PROVA :
PODE PEDIR PRA
CITA SO O DE
ACCION ULTRA
LARGA**



• B2 Agonistas de Acción Ultra-Larga (>24h):

- **Fármacos:** Indacaterol, Vilanterol, Olodaterol.
- **Uso Clínico:** Especialmente efectivos en EPOC, administrados una vez al día.

• B2 Agonistas de Acción Corta (SABA):



- **Fármacos:** Salbutamol (albuterol), Fenoterol, Terbutalina.
- **Duración:** 4-8 horas.
- **Uso Clínico:** Tratamiento de elección para crisis y exacerbaciones agudas del asma. Es el único tratamiento necesario en el asma intermitente. Protegen contra desencadenantes como el ejercicio, el frío y los alérgenos. Se prefiere la vía inhalatoria por menores efectos sistémicos.

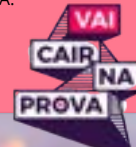
• B2 Agonistas de Acción Larga (LABA):



- **Fármacos:** Salmeterol (mas rapido, agonista completo) , Formoterol (acción de >12h, lento, agonista parcial).
- **Uso Clínico:** Terapia adyuvante a los corticoides inhalados para prevenir síntomas a largo plazo, asma nocturna y asma por ejercicio. Mejoran el control del asma con administración dos veces al día.

B2 DE ACCIÓN PROLONGADA:

CUANDO LOS SÍNTOMAS NO SON CONTROLADOS CON DOSIS BAJAS O MODERADAS DE CORTICOIDES, DEBE ASOCIARSE AL TRATAMIENTO UN AGONISTA B2 DE ACCIÓN LARGA.



Dyennemouras

USO ASMA vs. EPOC:



• ASMA

Los **LABA nunca deben utilizarse solos**, ya que no tratan la inflamación crónica subyacente (alivian el broncoespasmo), lo que **aumenta el riesgo de exacerbaciones**. Usarlos solos puede **enmascarar el empeoramiento de la inflamación y aumentar el riesgo de exacerbaciones graves**. Deben **combinarse con glucocorticoides**. Los inhaladores combinados (Fluticasona/Salmeterol, Budesonida/Formoterol) **simplifican la terapia y mejoran la adherencia**.

• EPOC:

Los **LABA** son efectivos y pueden utilizarse **solos o en combinación** con anticolinérgicos y glucocorticoides. **Mejoran los síntomas y la tolerancia al esfuerzo al disminuir el atrapamiento aéreo**.

Dyennemouras





Foco para el Examen

Los **SABA** son el tratamiento de elección para las crisis y exacerbaciones agudas del asma.

Los **LABA** NUNCA deben usarse como monoterapia en el asma, ya que no tratan la inflamación subyacente y su uso aislado puede enmascarar un empeoramiento del control de la enfermedad. Deben ir siempre asociados a un corticoide inhalado.

Dyennemouras



INDICACIONES y CONTRAINDICACIONES



• Indicaciones:

- Asma
- EPOC
- Bronquitis



• Contraindicaciones:

- Hipertensión arterial
- Enfermedades cardiovasculares
- Hipersensibilidad al fármaco
- Embarazo



REACCIONES ADVERSAS DE LOS AGONISTA B2 NO TIENE AFINIDAD POR ALFA



Los efectos adversos son dosis-dependientes y varían con la vía de administración, siendo más pronunciados por vía sistémica (oral, subcutánea, endovenosa) que por vía inhalatoria.

- **Vía Oral:** Temblor fino en extremidades, taquicardia, palpitaciones, hipopotasemia y efectos metabólicos (aumento de ácidos grasos y glucosa).
- **Vía Subcutánea/Endovenosa:** Pueden presentarse efectos cardiovasculares más marcados, como arritmias, especialmente en pacientes con cardiopatías preexistentes.
- **Reacciones alérgicas:** dosis dependientes/ vías de administración

Ineficacia progresiva por hipo sensibilidad real de los receptores B2 o empeoramiento del curso natural de la enfermedad.

El uso crónico puede llevar a una ineficacia progresiva debido a la hiposensibilidad o "down-regulation" de los receptores β_2 .



PROVA:
CITE
OBJETIVA

TEMBLOR MUSCULAR	efecto directo sobre los receptores B2 del musculo esqueletico
TAQUICARDICA	efecto directo sobre los receptores B2 auriculares, efecto reflejo del aumento de la vasodilatacion periferica a traver de los receptores B2.
HIPOPOTASEMIA	efecto directo B2 en la capitacion de K ⁺ por parte del musculo esqueletico
HIPOXEMIA	aumento de perdida de la relacion V/Q debido a la reversion de la vasoconstriccion pulmonar hipoxica
EFFECTOS METABOLICOS	aumento FFA, glucosa, lactato, piruvato,insulina
INQUIETUD	-----



XANTINAS (metilxantina)



- **TEOFILINA**
- **AMINOFILINA**



- Las metilxantinas, como la **Teofilina** y la **Aminofilina**, son relajantes directos de la fibra muscular lisa bronquial a través de mecanismos complejos.
- La **Teofilina**, la Cafeína y la **Teobromina**, son **alcaloides** presentes en productos de consumo común como el **café, el té (menor grado, teofilina) y el cacao, chocolate (teobromina)**.
- En farmacología, la **Teofilina** ha sido utilizada como **broncodilatador**, aunque su uso ha disminuido debido a su estrecho margen terapéutico y su perfil de efectos secundarios.
- Sin embargo, **no se consideran fármacos de primera elección** debido a su estrecho margen terapéutico y su perfil de efectos adversos.
- Su uso actual se reserva principalmente para situaciones donde el **costo** del tratamiento es un factor limitante, ya que son significativamente más económicos que otras alternativas.
- Tras haber analizado cómo aliviar la broncoconstricción, es crucial abordar el segundo pilar del tratamiento: el **control de la inflamación crónica**.



PREPARADOS RETARD (DE ABSORCIÓN O LIBERACIÓN LENTA) DE TEOFILINA O DE AMINOFILINA. **DIRIGIDAS A REDUCIR LA VELOCIDAD DE ABSORCIÓN Y PROLONGAR ASÍ LA DURACIÓN DEL EFECTO FARMACOLÓGICO**; ESTO PERMITE ADMINISTRAR MENOS DOSIS AL DÍA. **LAS XANTINAS PRODUCEN UN ESPECTRO DE ACCIONES SIMILAR, PERO DIFIEREN EN SU ACTIVIDAD.** LA **TEOFILINA** ES MUY ACTIVA PARA **RELAJAR LA FIBRA MUSCULAR LISA**, EN PARTICULAR DE LOS BRONQUIOS Y VASOS, **ESTIMULAR LA ACTIVIDAD CARDÍACA**, ACTIVAR EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) Y **AUMENTAR LA DIURESIS**.



MECANISMO DE ACCION

**PROVA :
COMO CITE O
OBJETIVA/
COMPLETE**



1. **Inhibición de la Fosfodiesterasa (PDE):** Inhibición **no** selectiva de las PDE (PDE3, PDE4 y PDE5), pero el grado de inhibición es relativamente mínimo. Lo que aumenta los niveles de cAMP celular y GMP produce relajación del músculo liso. (**causando broncodilatación/teofilina**.)
 2. **Antagonismo de receptores de adenosina (A1) :** Bloquea la adenosina, una sustancia que puede causar **broncoconstricción en asmáticos (liberando histamina y leucotrienos)**. Este mecanismo también puede ser **responsable de efectos adversos graves como arritmias y convulsiones**.
 3. **Liberación de Interleucina-10 (IL-10):** La **IL-10** tiene un amplio espectro de efectos **antiinflamatorios**, y hay **evidencia de que su secreción se reduce en el asma**. la liberación de IL-10 aumenta con la teofilina, y este efecto puede estar mediado a través de la inhibición de las actividades de PDE. (Aumenta la secreción de esta citoquina con efectos antiinflamatorios)
 4. **Efectos en la apoptosis:** Induce la apoptosis (muerte celular programada) la supervivencia prolongada de los granulocitos debida a una reducción en la apoptosis puede ser importante para perpetuar la inflamación crónica en el **ASMA (EOSINÓFILOS) y la COPD (NEUTRÓFILOS)**.
- La **teofilina** también induce la apoptosis en los **LINFOCITOS T** través de la inhibición de PDE

PROFESSORA GOSTA MUITO DE MECANISMO DE ACCION

EFFECTOS FARMACOLOGICOS

EFFECTOS BRONQUIALES

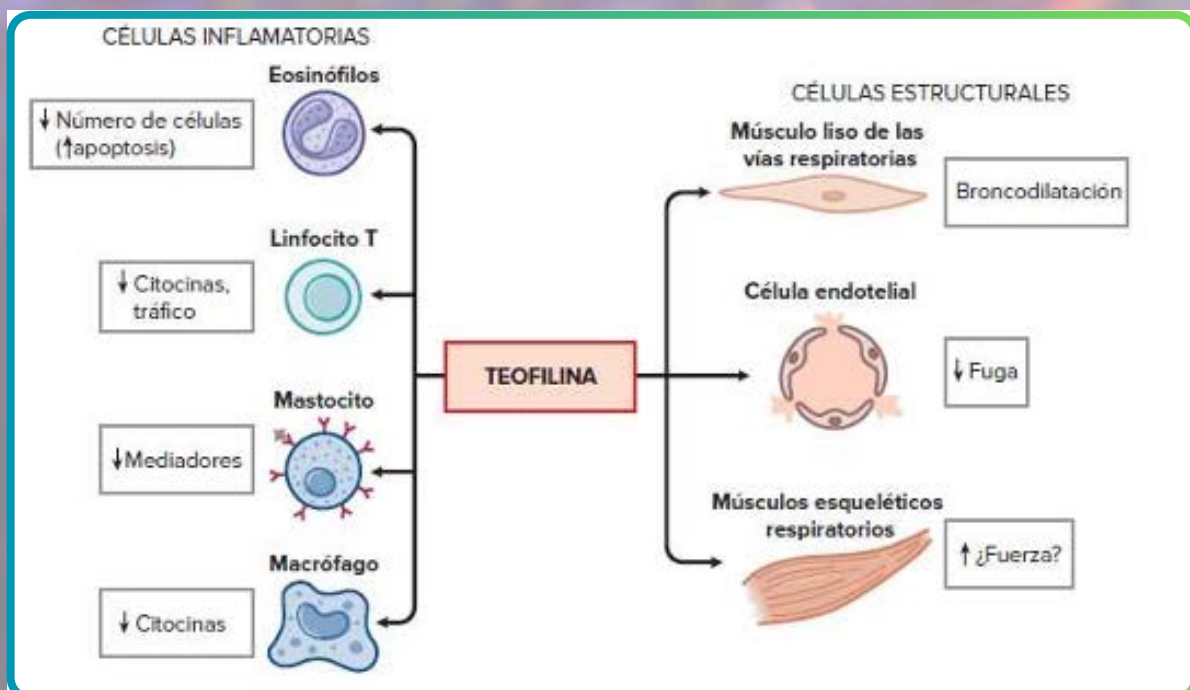
1. Protege contra el asma inducida por ejercicio,
2. Inhibe la liberación de mediadores broncoconstrictores
3. Relajación del músculo liso bronquial.
4. Aumento del aclaramiento mucociliar.
5. Estimulación del centro respiratorio.
6. Aumento de la contractilidad del diafragma.
7. tiene acción diurética que puede contribuir a reducir el edema pulmonar

PROVA:
CITE

EFFECTOS SNC

Producen activación generalizada, reduciendo el cansancio a dosis bajas y causando nerviosismo, temblor y convulsiones a dosis altas.

- **Activación generalizada del SNC**, es tan intensa o más que la cafeína.
- La **cafeína** atraviesa con **mayor rapidez** que la **teofilina** la **barrera hematoencefálica (BHE)**
- **A dosis bajas (dependiente): reduce la sensación de cansancio, aumenta la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual y puede causar insomnio.**
- **A dosis altas:** puede provocar **nerviosismo, temblor, hiperreflexia, alteraciones maniacas y convulsiones.**



CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

- POR VÍA ORAL, TANTO LA TEOFILINA COMO SUS SALES (AMINOFILINA O TEOFILINATO DE COLINA) SE ABSORBEN DE FORMA COMPLETA.
- LOS PREPARADOS LÍQUIDOS (SOLUCIONES Y CÁPSULAS LLENAS DE LÍQUIDO) TIENEN UN T_{MÁX} DE 30-60 MIN, Y LAS TABLETAS SIN CUBIERTA ENTÉRICA (MASTICABLES O NO) DE 1-2 H
- LA TEOFILINA SE UNE EN EL 70% A LAS PROTEÍNAS DEL PLASMA.
- *Los preparados de liberación lenta (retard) prolongar el efecto y reducir la frecuencia de dosificación.*

TABLA 40-2 Factores que afectan la eliminación de la teofilina

Aumento de la eliminación

- Inducción enzimática (principalmente de CYP1A2) por la administración simultánea de fármacos (p. ej., rifampicina, barbitúricos, etanol)
- Fumar (tabaco, marihuana) a través de la inducción de CYP1A2
- Dieta rica en proteínas y baja en carbohidratos
- Carne en barbacoa
- Infancia

Disminución de la eliminación

- Inhibición de CYP (cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina, alopurinol, fluvoxamina, zileutón, zafirlukast)
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hepatopatía
- Neumonía
- Infección viral y vacunación
- Dieta rica en carbohidratos
- Edad avanzada



REACCIONES ADVERSAS CONTRAINDICACIONES




- **Reacciones Adversas:** Irritación gastrointestinal, agitación, insomnio, náuseas, vómito, taquicardia e hipertensión, temblor. **Pueden observarse al comienzo del tratamiento**, estos efectos secundarios disminuyen notablemente cuando se inicia el tratamiento con la mitad de la dosis y se aumenta de forma gradual.

ETILENDIAMINA: compuesto de la aminofilina que puede causar hipersensibilidad

- **Contraindicaciones:** Cardiopatía, hipertensión, insuficiencia hepática y embarazo.

Dyennemouras

EFFECTO SECUNDARIO DE LA TEOFILINA 	MECANISMO PROPUESTO (TEOFILINA)
nausea y vomito	inhibicion de PDE4
dolores de cabeza	inhibicion de PDE4
malestar gastrico	inhibicion de PDE4
diuresis	antagonismo de los receptores A1 (adenosina)
transtornos del comportamiento	
arritmia cardiaca	inhibicion de PDE3, antagonismo de los receptores A1 (adenosina)
ataque de epilepsia	antagonismo de los receptores A1 (adenosina)

ANTICOLINERGICOS (antimuscarinicos)

SAMA bromuro de ipratropio
LAMA bromuro de tiotropio
LAMA bromuro de glicopirronio,
aclidonio

PROVA:
CITE

ATTENTION!
IMPORTANT

- Estos fármacos actúan antagonizando los efectos de la Acetilcolina (ACh) en los receptores muscarínicos M3 del músculo liso bronquial.
- La ACh, liberada por las terminaciones del nervio vago, produce broncoconstricción a través de la vía M3-Gq-PLC-IP3-Ca²⁺. (Impide la broncoconstricción mediada por la acetilcolina liberada desde el nervio vago)
- **Al bloquear esta vía, los fármacos antimuscarinicos antagonizan estos efectos de ACh, producen broncodilatación y, adicionalmente, reducen la secreción de moco.**

OBS : La ACh también se puede liberar de otras células de las vías respiratorias (células epiteliales) La síntesis de ACh en las células epiteliales aumenta por estímulos inflamatorios (como TNF- α), que aumentan la expresión de colina acetiltransferasa, lo que contribuye a los efectos colinérgicos en las enfermedades de las vías respiratorias

Dyennemouras

Tipo	Sigla	Fármacos Específicos
Acción Corta	SAMA	Bromuro de Ipratropio
Acción Larga	LAMA	Bromuro de Tiotropio, Bromuro de Glicopirronio, Bromuro de Aclidinio, Bromuro de Umeclidinio

MECANISMO DE ACCION

LOS FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS **SÓLO INHIBIRÁN LA BRONCOCONSTRICCIÓN REFLEJA MEDIADA POR ACH Y NO TENDRÁN EFECTO BLOQUEADOR SOBRE LOS EFECTOS DIRECTOS DE LOS MEDIADORES INFLAMATORIOS**, COMO LA HISTAMINA Y LOS LEUCOTRIENOS, EN EL MÚSCULO LISO BRONQUIAL.

Dyennemouras



- Inhiben de forma competitiva los receptores muscarínicos M3 en el músculo liso bronquial, bloqueando la vía constrictora M3-Gq-PLC-IP3-Ca²⁺.
- Esto resulta en broncodilatación y reducción de la secreción de moco.
- Solo inhiben la broncoconstricción refleja mediada por ACh, sin afectar los efectos directos de otros mediadores como la histamina.

PROFESSORA GOSTA MUITO DE MECANISMO DE ACCION

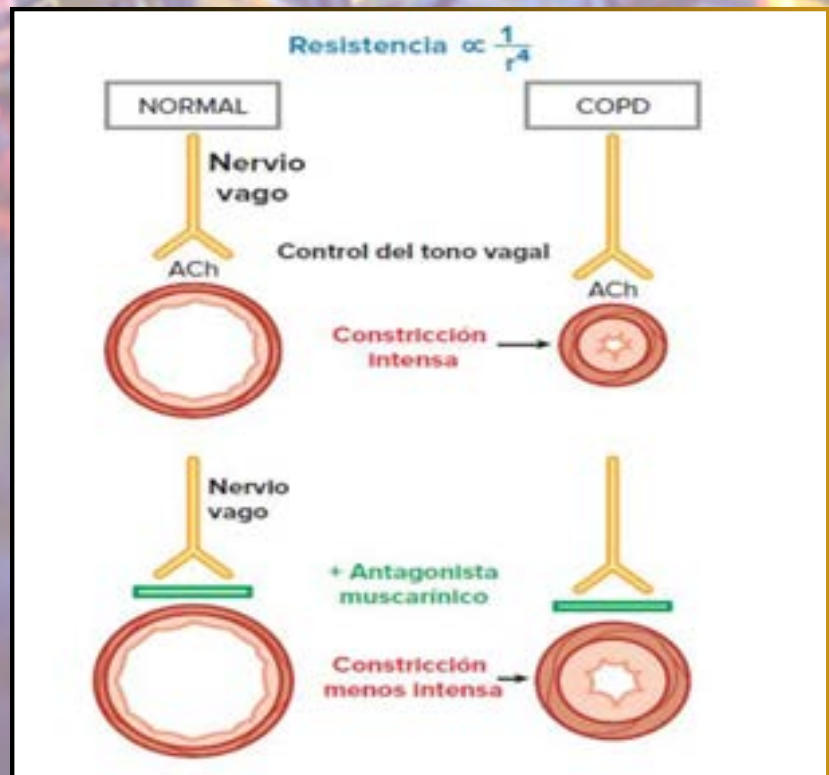
USO CLINICO: ASMA vs EPOC

La **eficacia de los anticolinérgicos** difiere notablemente entre el asma y la EPOC.

- **ASMA:** Los fármacos anticolinérgicos son **menos efectivos que los agonistas β_2** . Se utilizan como **broncodilatadores adicionales** en pacientes no controlados adecuadamente con otras terapias (LABA) y ofrece **una protección menos eficiente contra los factores desencadenantes bronquiales**. Se emplea **antagonistas muscarínicos** cuando hay **problemas con la teofilina** o cuando los **agonistas β_2 inhalados** causan un temblor problemático en **personas con edad avanzada**. 🔥
- **EPOC:** Pueden ser **tan eficaces o incluso superiores a los agonistas β_2** . Esto se debe a que el tono vagal (colinérgico) es un **componente REVERSIBLE** significativo de la **obstrucción en la EPOC**. Los **LAMA**, en particular, son **considerados broncodilatadores de elección en esta patología**.
- El **Bromuro de Ipratropio (SAMA)** tiene un inicio de acción más lento que los **SABA** y requiere administración **varias veces al día**. En contraste, **los LAMA (Tiotropio, Glicopirronio, etc.)** ofrecen la ventaja de una dosificación **de una o dos veces al día**, lo que **mejora la adherencia y el control sostenido**.
- En la **EPOC**, los **inhaladores combinados que asocian un agonista β_2 con un anticolinérgico** (ej., **Indacaterol/Glicopirronio [LABA/LAMA]** o **Albuterol/Ipratropio [SABA/SAMA]**) **son muy eficaces**, ya que producen efectos broncodilatadores aditivos al actuar sobre dos vías distintas.

Los fármacos anticolinérgicos reducen el atrapamiento de aire y mejoran la tolerancia al esfuerzo en pacientes con COPD (EPOC).

Dyennemouras





CLASIFICACION

ACTUALMENTE, LOS
BRONCODILATADORES MÁS EFECTIVOS
SON LOS LABA PARA EL ASMA Y LAMA
PARA LA COPD (EPOC)

Dyennemouras

VAI CAIR NA PROVA



Anticolinérgicos de Acción Corta (SAMA):

- Fármaco: **Bromuro de Ipratropio**.

Anticolinérgicos de Acción Larga (LAMA):

- Fármacos: **Bromuro de Tiotropio**, Glicopirronio, Umeclidinio (dosis única diaria); Bromuro de Aclidinio (dos veces al día).



Características:

- Inicio de **acción lento (30-60 min)**, duración de 6-8 horas.
- Se administra tres o cuatro veces al día de forma regular, para aliviar los síntomas, en vista de su lento inicio de acción.
- **Ha sido reemplazado en gran medida por los LAMA.**

Uso Clínico: Se han desarrollado a partir del tratamiento de la EPOC y, más recientemente, del asma grave.

- **EPOC:** Son los **broncodilatadores de elección**. Pueden ser tan eficaces o incluso superiores a los agonistas B2. **Reducen el atrapamiento aéreo y mejoran la tolerancia al esfuerzo.**
- **ASMA:** Son menos efectivos que los agonistas B2. Los **LAMA** se usan como **broncodilatadores adicional** en pacientes **no controlados adecuadamente con la terapia LABA/ICS MAXIMA**. **VAI CAIR NA PROVA**



EL **BROMURO DE TIOTROPIO** es un fármaco anticolinérgico de **acción prolongada** que es adecuado para una dosis diaria como DPI o a través de un dispositivo mininebulizador de partícula pequeña.

- Fue más eficaz que el **veces al día ipratropio** administrado cuatro
- **Reduce** significativamente las **exacerbaciones**

Dyennemouras



TODOS PRODUCEN MEJORES BENEFICIOS SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR EN COMPARACIÓN CON EL USO NO COMBINADO DE LABA O LAMA.



Inhaladores Combinados:

- La combinación de anticolinérgicos y agonistas B2 (**LABA/LAMA de combinación fija**) produce efectos **broncodilatadores aditivos** en paciente con EPOC, son **broncodilatadores de elección EPOC**.
- Combinaciones de **SABA/SAMA**, como Albuterol/Ipratropio.
- Combinaciones **LABA/LAMA**, como Indacaterol/Glicopirronio, Vilanterol/Bromuro de Umeclidinio, Olodaterol/Bromuro de Tiotropio; **se perfilan como los broncodilatadores de elección en la EPOC (todos de dosis diaria)**.
- FORMOTEROL/BROMURO DE GLICOPIRRONIO
- FORMOTEROL/BROMURO DE ACLIDINIO (DOS VECES AL DÍA)
- En el **ASMA GRAVE**, los **LAMA** se agregan a las **combinaciones de ICS/LABA**.



BENEFICIO ES MAYOR CUANDO SE UTILIZA EN COMBINACION!!!!





REACCIONES ADVERSAS CONTRAINDICACIONES



- Sabor amargo (particularmente con ipratropio).
- Moco más viscoso.
- **Posibilidad de un pequeño efecto de rebote en la hiperreactividad bronquial al suspender el tratamiento.**
- **Contraindicaciones:** Deben usarse con precaución en pacientes con hipertrofia prostática o glaucoma de ángulo estrecho. La hipertensión arterial también es una contraindicación.



Dyennemouras

SABER

SULFATO DE MAGNESIO (MgSO₄)



- Es un **broncodilatador** adicional útil en el **tratamiento del asma aguda grave** en niños y adultos.
- La concentración de magnesio es **menor en suero** y eritrocitos en **pacientes asmáticos** que en **testigos sanos** y se **correlaciona** con **hiperreactividad de las vías respiratorias**
- **Mecanismo de acción:** Se cree que actúa **reduciendo las concentraciones citosólicas de calcio (Ca²⁺)** en las células del **músculo liso de las vías respiratorias**, lo que interfiere con el mecanismo de contracción y promueve la relajación.
- **Efectos secundarios:** Generalmente leves, pueden incluir enrojecimiento facial y náuseas.



PROFESSORA GOSTA MUITO DE MECANISMO DE ACCION

ANTIINFLAMATORIOS:

- **GLUCOCORTICOIDES**
- **INHIBIDORES DE LA LIBERACION DE MEDIADORES**
- **INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA**
- **ANTILEUCOTRIENOS**

Otros grupos de antiinflamatorios incluyen:

- **Antileucotrienos** (ej. Montelukast): Bloquean la acción de los leucotrienos, mediadores potentes que causan broncoconstricción, hipersecreción de moco y edema.
- **Inhibidores de la liberación de mediadores** (ej. Cromoglicato sódico): Estabilizan la membrana de los mastocitos, impidiendo la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios.



Dyennemouras

- Mientras que los broncodilatadores ofrecen un alivio rápido de los síntomas, los **fármacos antiinflamatorios** son **esenciales para tratar la causa subyacente** del asma: **la inflamación crónica de las vías respiratorias**.
- *Su uso regular es la estrategia más efectiva para reducir la hiperreactividad bronquial, prevenir las exacerbaciones y controlar la enfermedad a largo plazo.*

GLUCOCORTICOIDES

Los Corticoides Inhalados (ICS, por sus siglas en inglés) son la **terapia antiinflamatoria de primera línea** y la piedra angular en el tratamiento de control del **asma persistente**. Su acción local potente minimiza los efectos secundarios sistémicos.

Tratamiento de elección en el **asma crónico** Dosis única:

- Bloquea la **respuesta inflamatoria tardía** y por ende la **hiperreactividad bronquial**.
- Inhibe la infiltración pulmonar tardía por células inflamatorias (macrófagos, eosinófilo, linfocitos T)
- **-4-6 hs** : reabsorción de exudados desaparición de secreción reducción de la contracción muscular.
- La administración continuada reduce también la respuesta inmediata a alérgenos y previene el asma por ejercicio.

- Los **Glucocorticoides inhalados** (ej. Fluticasona, Budesonida) son los antiinflamatorios **más efectivos** para el **tratamiento** del **asma persistente**.
- Actúan a nivel genómico para suprimir la producción de múltiples citoquinas y mediadores proinflamatorios.
- **Además, tienen un efecto sinérgico crucial con los LABA**: los glucocorticoides aumentan la expresión de receptores Beta-2 en el músculo liso bronquial, lo que potencia el efecto broncodilatador de los LABA y previene el desarrollo de tolerancia (desensibilización de los receptores).

Glucocorticoides Mencionados

Fluticasona

Beclometasona

Budesonida

Triamcinolona





BLOQUEANTES DE LA LIBERACIÓN Y ANTAGONISTAS DE MEDIADORES

- CROMOGLICATO DISODICO
- NEDOCROMILO

- Esta clase de fármacos, que incluye el **Cromoglicato** disódico y el **Nedocromilo**, actúa estabilizando los mastocitos y otras células inflamatorias, impidiendo que liberen mediadores como la histamina y los leucotrienos tras la exposición a un desencadenante.
- Su acción es **eminente y preventiva**.
- **No tienen efecto broncodilatador**, por lo que **no son útiles para tratar síntomas agudos**.
- Se administran por vía **inhalatoria** para la **profilaxis del asma inducida por ejercicio** o la **exposición inevitable a alérgenos**.



- **Fármacos:** Cromoglicato disódico y Nedocromilo.
- **Mecanismo:** Su acción es puramente preventiva; no son broncodilatadores. Inhiben la liberación de mediadores (histamina, leucotrienos) por parte de los mastocitos y otras células inflamatorias.
- **Administración y Uso:** Vía inhalatoria, ya que no se absorben por vía digestiva. Protegen contra estímulos como alérgenos y ejercicio.
- **Reacciones Secundarias:** Mareo, cefalea, candidiasis, irritación y tos.

PROFESSORA GOSTA MUITO DE MECANISMO DE ACCION



NO SE ABSORBEN EN EL TUBO DIGESTIVO, POR LO QUE SU ADMINISTRACIÓN HA DE HACERSE POR VÍA INHALATORIA



Dyennemouras

CROMOGLICATO DISODICO y NEDOCROMILO



1. **INHIBEN LA RESPUESTA BRONCOCONSTRICTORA INMEDIATA DESENCADENADA POR ALERGENOS Y FRÍO**, SE PROPUSO SU CAPACIDAD PARA INHIBIR LA LIBERACIÓN DE MEDIADORES POR PARTE DE LOS MASTOCITOS.
2. **INHIBEN LA RESPUESTA INFLAMATORIA TARDÍA Y LA CONSIGUIENTE HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL**, LO QUE IMPLICA UNA ACCIÓN ADICIONAL SOBRE OTRAS CÉLULAS INFLAMATORIAS, COMO EOSINÓFILOS, NEUTRÓFILOS, MACRÓFAGOS, MONOCITOS Y PLAQUETAS.
3. **INHIBEN LA LIBERACIÓN DE HISTAMINA, LEUCOTRIENO C4 Y PROSTAGLANDINA D2, FACTORES QUIMIOTÁCTICOS.**

• ADEMÁS, AMBOS FÁRMACOS SON CAPACES DE INHIBIR LA BRONCOCONSTRICCIÓN PROVOCADA POR BRADICININA, LA CUAL ESTÁ MEDIADA POR REFLEJOS NEURALES DESENCADENADOS TRAS LA ACTIVACIÓN DE FIBRAS SENSITIVAS C BRONQUIALES



**CROMOGLICATO VIA
INHALATORIA**

CROMONAS



**NEDOCROMILO VIA
INHALATORIA**

REACCIONES SECUNDARIAS:
MAREO, CEFALEA, CANDIDIASIS
IRRITACIÓN, DISFONÍA, TOS
CONGESTION NASAL



REACCIONES ADVERSAS:
EXANTEMA URTICARIA
INFLAMACIÓN DE
ARTICULACIONES ANGIOEDEMA



INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

• ROFLUMILAST

Relajan el músculo liso e inhiben las células inflamatorias a través de un aumento en el cAMP La celular.



- El **mecanismo de acción** de estos fármacos **se basa en la inhibición selectiva de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4)**, que es **predominante en las células inflamatorias**.
- La inhibición de la PDE4 aumenta los niveles intracelulares de cAMP, lo que conduce a una **relajación del músculo liso** y, **más importante aún**, a una **supresión de la actividad de las células inflamatorias**.

PROFESSORA GOSTA MUITO DE MECANISMO DE ACCION

La **PDE4** es la isoforma de PDE predominante en células inflamatorias, incluidos los mastocitos, los eosinófilos, los neutrófilos, los linfocitos T, los macrófagos y las células estructurales, tales como nervios sensoriales y células epiteliales, lo que **sugiere que los inhibidores de PDE4 podrían ser útiles como un tratamiento antiinflamatorio, tanto en el asma como en la COPD (EPOC)**.



- **Roflumilast** es el inhibidor de PDE4 oral aprobado para pacientes con EPOC grave y exacerbaciones frecuentes (FEV1 <50%,).
- Se administra una vez al día por vía oral.
- Su principal efecto clínico es la **reducción de las exacerbaciones**, aunque tiene un impacto modesto sobre los síntomas diarios y la función pulmonar.
- **ES EFICAZ POR ENCIMA DE LOS BRONCODILADORES DE ACCION PROLONGADA Y LOS ICS**



ANTILEUCOTRIENOS



Los leucotrienos son mediadores inflamatorios potentes que desempeñan un papel clave en la fisiopatología del asma, causando **broncoconstricción, hiperreactividad bronquial, edema e inflamación eosinofílica**. Los fármacos antileucotrienos interfieren con esta vía.

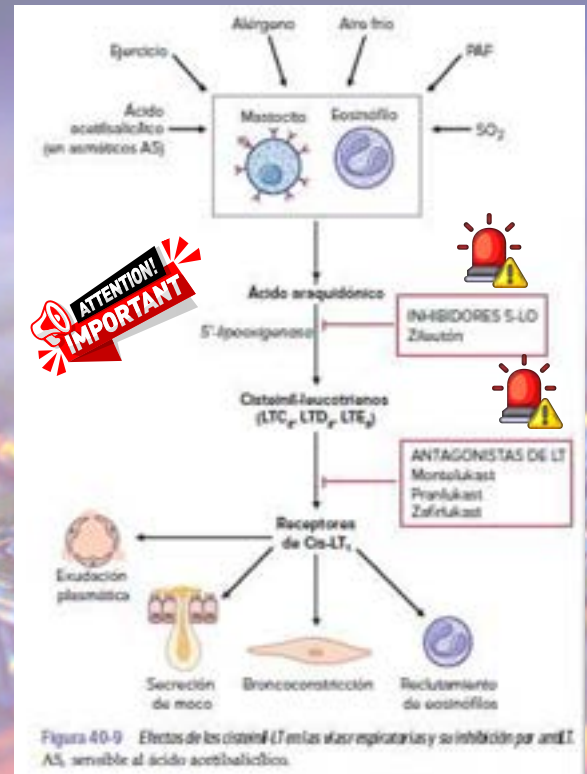
Existen dos mecanismos de acción principales:

PROFESSORA GOSTA MUITO DE MECANISMO DE ACCION



- **Antagonistas del receptor CysLT₁ (Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast):** Bloquean directamente el receptor donde actúan los leucotrienos.
- **Inhibidor de la 5-lipooxigenasa (Zileuton):** Impide la síntesis de todos los leucotrienos al inhibir la enzima clave en su producción.

- ZAFIRLUKAST
- MONTELUKAST
- PRANLUKAST
- ZILEUTÓN



Fármaco	Mecanismo	Dosis (Vía Oral)
Zafirlukast	Antagonista CysLT ₁	20 mg dos veces al día
Montelukast	Antagonista CysLT ₁	10 mg a la hora de acostarse
Zileuton	Inhibidor 5-lipooxigenasa	600 mg cada 6 horas toxicidad es escasa



USO CLINICO:

- **NO** se consideran tratamiento de **primera línea** para el asma.
- Indicados como **terapia complementaria** en pacientes **no controlados con corticoides inhalados (ICS)**.
- **El beneficio adicional es pequeño, equivalente a duplicar la dosis de ICS, y menos efectivo que agregar un LABA.**
- Eficaces en la **prevención del asma inducida por el ejercicio**, con una eficacia similar a la de los LABA.
- *En pacientes con asma grave que no están controlados con altas dosis de ICS y LABA, los Anti-LT no parecen proporcionar ningún beneficio adicional.*
- **FÁRMACOS ANTIBRONCOCONSTRICTORES**



LOS ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES DE CIS-LT1 **NO TIENEN**
NINGÚN PAPEL EN LA TERAPIA DE
LA COPD (EPOC)

**ESTOS FÁRMACOS REDUCEN
LA HIPERREACTIVIDAD
BRONQUIAL Y MEJORAN LAS
MANIFESTACIONES CLÍNICAS
DEL ASMA.**

Dyennemouras



REACCIONES ADVERSAS



- **ZILEUTÓN, ZAFIRLUKAST Y MONTELUKAST** ESTÁN TODOS ASOCIADOS CON CASOS RAROS DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA; POR TANTO, LAS **ENZIMAS** ASOCIADAS AL HÍGADO DEBEN SER **MONITORIZADAS**.
- **VARIOS CASOS DE SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS SE HAN ASOCIADO CON EL USO DE ZAFIRLUKAST Y MONTELUKAST.**
- EL **SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS** ES UNA VASCULITIS RARA QUE PUEDE AFECTAR EL CORAZÓN, LOS NERVIOS PERIFÉRICOS Y LOS RIÑONES, Y SE ASOCIA CON UN AUMENTO DE LOS EOSINÓFILOS CIRCULANTES Y EL ASMA



AGENTES BIOLÓGICOS MODIFICADORES DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA



- **OMALIZUMAB (ACMO CONTRA IGE),**

- Los **agentes biológicos** representan un **avance terapéutico significativo** para el **manejo del asma grave no controlada**.
- ANTICUERPOS MONOCLONALES Y RECEPTORES SOLUBLES
- Estos fármacos son **anticuerpos monoclonales (AcMo)** diseñados con alta especificidad para **reconocer y bloquear moléculas clave** (mediadores de la respuesta inmunológica) de la **cascada inmunológica e inflamatoria**.



- **Omalizumab (ACMO contra IgE)** fue el **primer agente biológico aprobado para el asma**.
- *Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la Inmunoglobulina E (IgE) circulante, impidiendo que esta se una a los mastocitos y basófilos y, por tanto, bloqueando la respuesta alérgica desde su inicio.*



Agente Biológico	Mecanismo / Tipo
Omalizumab	Anticuerpo monoclonal anti-IgE
Mepolizumab	Anticuerpo monoclonal anti-Interleucina-5 (anti-IL-5)