

**Adendo - Los corticosteroides y la tuberculosis.** Después de consultar con un especialista en enfermedades respiratorias, el autor desea agregar los siguientes comentarios:

La reactivación de la tuberculosis por un tratamiento con dosis elevadas de corticosteroides es ahora un hecho reconocido, especialmente en las etnias que presentan una prevalencia elevada de la enfermedad.

Si una anomalía radiológica indica la presencia de tuberculosis activa, se deben realizar estudios apropiados (entre ellos un lavado broncoalveolar si el frotis de esputo da resultado negativo) antes de iniciar el tratamiento con esteroides.

Si se está administrando tratamiento para tuberculosis activa (a un paciente que necesita iniciar o continuar un tratamiento con altas dosis de esteroides), hay que recordar que la rifampicina induce la actividad de las enzimas hepáticas y que, por consiguiente, tal vez haya que aumentar o incluso duplicar la dosis de corticosteroides.

Si existen dudas sobre la necesidad de un tratamiento profiláctico o curativo para la tuberculosis, se debe consultar a un especialista en enfermedades respiratorias o infecciosas. El tratamiento antituberculoso no se debe iniciar a la ligera y debe estar supervisado por un experto; ya que presenta un riesgo considerable de reacciones adversas a los medicamentos. Hay un debate en torno al mejor tipo de tratamiento profiláctico contra la tuberculosis; comúnmente se ha usado isoniacida sola durante un período de hasta un año, pero como se puede curar la enfermedad administrando rifampicina e isoniacida juntas durante seis meses (más piracinamida durante los dos primeros meses), es preferible administrar este tratamiento en vez de un tratamiento profiláctico de eficacia menos cierta.

La presentación de tuberculosis activa en pacientes asmáticos después del tratamiento con inhalaciones de beclometasona(5) podría haber sido una coincidencia, y no puede afirmarse que se haya demostrado la existencia de una relación causal.

El autor agradece al Dr. N.P. Keaney, MB, BSc, PhD, FRCP, por su asesoramiento.

**THE MEDICAL LETTER - Vol. 37 No. 939 - Enero 6 de 1995**

## MEDICAMENTOS PARA EL ASMA

*El asma se considera en la actualidad un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas en el que la inflamación provocada por alérgenos u otros estímulos da lugar a una hiperrespuesta bronquial y a una obstrucción al flujo de aire. En consecuencia, las recientes tendencias terapéuticas se basan en la utilización de fármacos antiinflamatorios (RA Goldstein y cols., Ann Intern Med 1994; 121: 698). No incluimos aquí el tratamiento hospitalario o de urgencia del asma.*

### CORTICOSTEROIDES INHALADOS

La utilización regular de un corticosteroide inhalado puede suprimir la inflamación, reducir la hiperrespuesta bronquial y aliviar los síntomas en los pacientes con asma crónica. La adición de un corticosteroide inhalado puede mejorar el asma no controlada con broncodilatadores solos (E Dompteling y cols., Ann Intern Med 1993; 118: 770). Actualmente muchos clínicos utilizan corticosteroides inhalados en los pacientes con asma leve o moderada y también en aquellos con asma grave. Con el tiempo, en ocasiones puede reducirse la dosis sin perder el control de la enfermedad, pero la interrupción del tratamiento con corticosteroides inhalados puede comportar una recidiva (T Haahtela y cols., N Engl J Med 1994; 331: 700).

**Toxicidad.** A las dosis recomendadas, los corticosteroides inhalados no suelen causar una toxicidad importante. Puede detectarse una supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal con pruebas suficientemente sensibles, pero en general no presenta

importancia clínica (PJ Barnes y S Pedersen, Am Rev Respir Dis 1993; 148: S1). Puede retrasarse el crecimiento en algunos niños (DG Tinkelman y cols., Pediatrics 1993; 92: 64), pero en un metanálisis no se observó ningún efecto sobre la talla final en la edad adulta (DB Allen y cols., J Allergy Clin Immunol 1994;93: 967). Se ha descrito una disminución de la densidad mineral ósea en las mujeres premenopáusicas (MIP y cols., Chest 1994;105:1722). Pueden presentarse disfonía y candidiasis oral o esofágica debido a la deposición local del fármaco; la utilización de un dispositivo separador y el lavado de la boca después de la inhalación pueden disminuir estos efectos.

### CORTICOSTEROIDES ORALES

Los corticosteroides orales o parenterales son los fármacos más eficaces disponibles para las exacerbaciones agudas del asma que no responden a los broncodilatadores. Aunque una exacerbación aguda responde a los broncodilatadores, muchos médicos tratan a los pacientes en recuperación con corticosteroides

orales durante un máximo de 10 días, con lo que se alivian los síntomas y puede prevenirse una recidiva (KR Chapman y cols., *N Engl J Med* 1991;324:788). El uso diario prolongado de corticosteroides orales puede provocar intolerancia a la glucosa, aumento de peso, aumento de la tensión arterial, desmineralización ósea, cataratas, inmunosupresión y retardo del crecimiento en los niños. El uso en días alternos puede reducir la incidencia de estos efectos adversos.

### CROMOLINA SÓDICA Y NEDOCROMILO

La cromolina sódica (*Intal*), tiene propiedades antiinflamatorias y puede reducir la hiperrespuesta de las vías aéreas en algunos pacientes con asma. No tiene actividad broncodilatadora y solamente es útil como profilaxis, pero no tiene prácticamente toxicidad sistémica. Puede ser necesario un período de prueba de hasta seis semanas para determinar si es eficaz. El pretratamiento con cromolina puede prevenir o disminuir los broncospasmos provocados por el ejercicio o el aire frío seco, pero es menos eficaz que la inhalación de un agonista  $\beta_2$ . El nedocromilo es un fármaco no relacionado químicamente que tiene una eficacia parecida. La cromolina y el nedocromilo son menos eficaces que los corticosteroides inhalados en los pacientes con asma moderada o grave.

### AGONISTAS $\beta_2$

Los agonistas  $\beta_2$  selectivos de acción corta inhalados, son los fármacos más eficaces para el tratamiento de los broncoespasmos agudos y para la prevención del asma de esfuerzo (ER McFadden, Jr. y IA Gilbert, *N Engl J Med* 1994; 330: 1362). La inhalación dos veces al día de salmeterol, un agonista adrenérgico  $\beta_2$  de acción prolongada, ha sido eficaz en el tratamiento de mantenimiento y puede ser especialmente útil en los pacientes con síntomas nocturnos. La adición regular de salmeterol a un corticosteroide inhalado parece ser más eficaz para controlar el asma moderada que el aumento de la dosis del corticosteroide (AP Greening, *Lancet* 1994;344:219). Los pacientes que toman regularmente salmeterol deben utilizar un agonista  $\beta_2$  de acción corta cuando sea necesario para controlar los síntomas agudos. Los agonistas  $\beta_2$  orales son menos eficaces y tienen un inicio de acción más lento que el mismo fármaco administrado en inhalación, pero las formulaciones en jarabe pueden ser útiles en algunos niños pequeños con síntomas leves que no pueden utilizar correctamente el inhalador.

**Toxicidad.** El albuterol, el bitolterol, el pirbuterol, la terbutalina y el salmeterol son agonistas  $\beta_2$  relativamente selectivos y producen más broncodilatación con menos efectos cardiovasculares que otros fármacos adrenérgicos como la epinefrina, el isoproteremol y el metaproteremol. No obstante, pueden causar taquicar-

dia, palpitaciones y temblores, y con dosis altas puede provocarse hipopotasemia. El uso excesivo de agonistas  $\beta_2$  inhalados ha sido asociado con un aumento de la mortalidad, pero no se sabe con certeza si el uso excesivo provoca un empeoramiento de la enfermedad o a la inversa (S Suissa y cols., *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 604). Con el uso regular de los agonistas  $\beta_2$ , especialmente el fenoterol (no disponible en los Estados Unidos) se ha observado un aumento de la hiperrespuesta bronquial, pero no con su uso ocasional en caso necesario (MR Sears y DR Taylor, *Drug Safety* 1994; 11: 259). Aunque en algunos estudios se ha observado una disminución de la protección frente a la hiperrespuesta de las vías aéreas con el empleo regular del agonista  $\beta_2$  de acción prolongada salmeterol (D Cheung y cols., *N Engl J Med* 1992; 327: 1198), en otros estudios se ha observado que el empleo regular durante un máximo de seis meses no es asociado a ningún deterioro en el control de la enfermedad (GE D'Alonzo y cols., *JAMA* 1994; 271: 1412; AP Greening y cols., *Lancet* 1994; 344:219). Algunos pacientes tratados regularmente con salmeterol han muerto de forma súbita (FN Finkelstein, *N Engl J Med* 1994; 331: 1314); pero no está claro si estas muertes han sido causadas por el fármaco.

### TEOFILINA

La teofilina oral es menos potente como broncodilatadora que un agonista  $\beta_2$  inhalado y tiene un inicio de acción más lento. Aunque la teofilina tiene poca utilidad en el tratamiento de los síntomas agudos, puede disminuir la frecuencia y la gravedad de los síntomas en los pacientes con asma crónica, especialmente con asma nocturna, y puede reducir las necesidades de corticosteroides en los pacientes dependientes de estos fármacos. Como la depuración de la teofilina es variable, la medición de los niveles séricos del fármaco puede ser útil para determinar la posología óptima.

**Toxicidad.** Los pacientes con asma pueden beneficiarse de concentraciones séricas de teofilina inferiores a 10  $\mu\text{g/ml}$  sin presentar efectos adversos importantes. A concentraciones de 10 a 20  $\mu\text{g/ml}$  pueden observarse náuseas, nerviosismo, cefalea e insomnio. A concentraciones séricas superiores a 20  $\mu\text{g/ml}$  pueden producirse vómitos, hipopotasemia, hiperglucemia, taquicardia, arritmias cardíacas, temblores, irritabilidad neuromuscular y convulsiones. Muchos otros fármacos utilizados simultáneamente pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de teofilina (*The Medical Letter*, Compendio de Interacciones Adversas de Medicamentos 1994).

### IPRATROPIO

El bromuro de ipratropio (*Atrovent*), un derivado atropínico utilizado en ocasiones como adyuvante en

el tratamiento inhalatorio de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, es un broncodilatador relativamente débil de acción lenta que carece en general de efectos adversos importantes. Aunque no ha sido autorizado por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos para el tratamiento del asma, el ipratropio se ha mostrado especialmente útil en los pacientes ancianos no atópicos con obstrucción crónica al flujo aéreo.

### ELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Los niños y los adultos con síntomas infrecuentes de asma pueden requerir solo ocasionalmente, cuando se hace necesario, un agonista adrenérgico  $\beta_2$  selectivo inhalado de acción corta. Los pacientes que solo presentan asma provocada por el ejercicio pueden utilizar un agonista  $\beta_2$  antes del ejercicio. Los consultores de *The Medical Letter* no se ponen de acuerdo sobre la frecuencia o la gravedad de asma que indicaría la prescripción regular de corticosteroides inhalados, pero este protocolo (junto con un agonista  $\beta_2$  de acción corta para controlar los síntomas agudos) puede suprimir la

inflamación de las vías aéreas y reducir la hiperrespuesta bronquial. La utilización excesiva de agonistas  $\beta_2$  de acción corta (más de un envase al mes según algunos clínicos) indica la necesidad de añadir un fármaco antiinflamatorio al régimen terapéutico o, si ya se utiliza uno, de aumentar la dosis. Algunos pediatras están a favor de probar la cromolina o el nedocromilo antes de prescribir corticosteroides en inhalación de forma regular en los niños.

El tratamiento de mantenimiento con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, como el salmeterol, permite controlar los síntomas del asma; muchos consultores de *The Medical Letter* recomiendan el albuterol únicamente a los pacientes que también inhalan regularmente corticosteroides. La teofilina oral puede suprimir los síntomas de asma, especialmente los síntomas nocturnos, pero debe controlarse atentamente para evitar toxicidad.

Un ciclo corto de corticosteroides orales puede controlar los síntomas del asma aguda grave que no responden a otros fármacos.

### Algunos medicamentos para el asma ambulatoria en los Estados Unidos

Fármaco	Formulación	Posología inicial	
		Adultos	Niños ( $\leq 40$ kg)
<b>ANTIINFLAMATORIOS</b>			
<b>Corticosteroides</b>			
Beclometasona, dipropionato ( <i>Beclovent</i> , <i>Vanceril</i> )	Inhalador dosificador <sup>1</sup> (42 $\mu\text{g}/\text{inhal.}$ )	2-4 inhal. 2-4 $\times$ /día	2 inhal. 4 $\times$ /día ó 4 inhal. 2 $\times$ /día
Budesonida ( <i>Pulmicort</i> ) <sup>2</sup>	Inhalador dosificador <sup>1</sup> (50, 200 $\mu\text{g}/\text{inhal.}$ ) o <i>Turbuhaler</i> (100, 200, 400 $\mu\text{g}/\text{inhal.}$ )	400-2400 $\mu\text{g}$ fraccionados 2-4 $\times$ /día	200-400 $\mu\text{g}$ 2 $\times$ /día
Flunisolida ( <i>Aerobid</i> )	Inhalador dosificador <sup>1</sup> (250 $\mu\text{g}/\text{inhal.}$ )	2-4 inhal. 2 $\times$ /día	2 inhal. 2 $\times$ /día
Triamcinolona, acetónido ( <i>Azmacort</i> )	Inhalador dosificador <sup>1</sup> (100 $\mu\text{g}/\text{inhal.}$ )	2 inhal. 3-4 $\times$ /día ó 4 inhal. 2 $\times$ /día	1-2 inhal. 3-4 $\times$ /día ó 4 inhal. 2 $\times$ /día
Prednisona o prednisolona	Comp. orales (5, 10, 20 mg) Líquido oral ( <i>Liquid Pred</i> , <i>Pediapred</i> , <i>Prelone</i> )	Aguda: máx. 50 mg/ día $\times$ 5-14 días Crónica: máx. 40 mg cada dos días <sup>3</sup>	Aguda: 10-40 mg 2 $\times$ / día $\times$ 5-14 días Crónica: 20-40 mg cada dos días <sup>3</sup>
<b>Cromolina</b> ( <i>Intal</i> )	<i>Spinhaler</i> , polvo (20 mg/cap.) Inhalador dosificador <sup>1,4</sup> (800 $\mu\text{g}/\text{inhal.}$ ) Solución nebulizada <sup>5</sup>	1 cap. 4 $\times$ /día 2-4 inhal. 4 $\times$ /día 20 mg 4 $\times$ /día	1 cap. 4 $\times$ /día 2-4 inhal. 4 $\times$ /día 20 mg 4 $\times$ /día
<b>Nedocromilo</b> ( <i>Tilade</i> )	Inhalador dosificador <sup>1</sup> (1,75 mg/inhal.)	2 inhal. 4 $\times$ /día	2 inhal. 4 $\times$ /día

Fármaco	Formulación	Posología inicial	
		Adultos	Niños ( ≤ 40 kg)
<b>BRONCODILATADORES</b>			
<b>Fármacos adrenérgicos β<sub>2</sub> selectivos</b>			
Albuterol ( <i>Proventil</i> , <i>Ventolin</i> y otros)	inhalador dosificador <sup>1</sup> (90 μg/inhal.)	2 inhal. c/4-6 h PRN <sup>6</sup>	2 inhal. c/4-6 h PRN <sup>6</sup>
	<i>Rotacaps</i> , inhalador de polvo (200 μg/cáp.) solución nebulizada <sup>5</sup> (5 mg/ml) jarabe o comp.	1-2 cáp. c/4-6 h PRN <sup>6</sup>	1-2 cáp. c/4-6 h PRN <sup>6</sup>
	comp. liberación prolongada ( <i>Repetabs</i> , <i>Volmax</i> )	2,5 mg 3-4x/día PRN 2-4 mg 3-4x/día PRN 4-8 mg c/12 h	0,1-0,15 mg/kg c/4-6 h PRN 0,1 mg/kg (máx. 2 mg) c/6-8 h PRN 0,1-0,2 mg/kg c/12 h
Bitolterol, mesilato ( <i>Tornalate</i> )	inhalador dosificador <sup>1</sup> (370 μg/inhal.) solución nebulizada <sup>5</sup> (2 mg/ml)	2-3 inhal. c/4-6 h PRN <sup>6</sup> 1,5-3,5 mg 2-4x/día PRN	2 inhal. c/4-6 h PRN <sup>6</sup> 1,5 mg 2-4x/día PRN
Pirbuterol ( <i>Maxair</i> , <i>Maxair Autohaler</i> )	inhalador dosificador <sup>1</sup> (200 μg/inhal.)	2 inhal. c/4-6 h PRN <sup>6</sup>	2 inhal. c/4-6 h PRN <sup>6</sup>
Salmeterol ( <i>Serevent</i> )	inhalador dosificador <sup>1</sup> (21 μg/inhal.)	2 inhal. 2x/día <sup>7</sup>	1-2 inhal. 2x/día <sup>7</sup>
Terbutalina ( <i>Brethaire</i> ) ( <i>Brethine</i> , <i>Bricanyl</i> )	inhalador dosificador <sup>1</sup> (200 μg/inhal.)	2 inhal. c/4-6 h PRN <sup>6</sup>	2 inhal. c/4-6 h PRN <sup>6</sup>
	Comp.	2,5-5 mg 3x/día	1,25-2,5 mg 3x/día
<b>Teofilina</b>	Cáp. liberación prolongada o comp. <sup>8</sup> ( <i>Theo-Dur</i> , y otros)	300-600 mg/día <sup>9</sup>	<1 año: mg/kg/día = 0,2 x edad (sem.) + 5 <sup>9</sup> 1-9 años: 12-20 mg/kg/día <sup>9</sup> 9-12 años: 12-18 mg/kg/día <sup>9</sup> 12-16 años: 12-16 mg/kg/día <sup>9</sup>

1. Se suele utilizar junto con el inhalador dosificador un depósito para el aerosol (dispositivo separador). Este dispositivo actúa como depósito del fármaco nebulizado y reduce la necesidad de coordinar la inspiración con la activación del inhalador. *Azmacort* tiene un separador incorporado.
2. Disponible en Canadá y Europa; entre los corticosteroides de esta lista probablemente la budesonida es la que tiene el cociente más favorable entre actividad glucocorticosteroidea tópica y sistémica.
3. Dosis únicas en días alternos; una vez controlado durante un mes, reducir 5 a 10 mg cada dos semanas hasta alcanzar la dosis mínima que mantenga al paciente sin síntomas.
4. Según algunos consultores de *The Medical Letter*, el inhalador dosificador puede administrar menos fármaco a los pulmones que la solución nebulizada o la formulación en cápsulas.
5. Las soluciones nebulizadas pueden ser más adecuadas para los niños muy pequeños, los ancianos de edad muy avanzada y otros pacientes incapaces de utilizar nebulizadores presurizados; además, pueden utilizarse dosis más elevadas. Sin embargo, se necesita más tiempo para administrar el fármaco y el equipo no suele ser portátil.
6. Cada inhalación debe separarse uno a tres minutos en los pacientes con molestias agudas para mejorar la deposición del aerosol.
7. Acción prolongada. No debe utilizarse de forma ocasional para controlar los síntomas agudos.
8. Las formulaciones de liberación prolongada pueden no ser intercambiables.
9. Empezar con dosis bajas y aumentar a intervalos de 3 ó 4 días, según la respuesta clínica y las concentraciones séricas, para determinar si pueden administrarse inocuamente dosis más elevadas (L. Hendeles y cols., *J Pediatr* 1992; 120: 177). La dosis pediátrica inicial no debe ser mayor de 600 mg/día.