

# CONSIDERACIONES FARMACOTERAPÉUTICAS EN EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN PEQUEÑOS ANIMALES

Luis A. Olivos-Oré y M<sup>a</sup> Victoria Barahona <sup>1</sup>

*El término enfermedad respiratoria incluye cualquier desorden del árbol pulmonar, incluyendo enfermedades infecciosas o no infecciosas de la cavidad nasal y senos, orofaringe posterior, laringe, tráquea, bronquios, parénquima pulmonar y cavidad pleural. Las enfermedades respiratorias son comunes en perros y gatos, tanto jóvenes como los de edades avanzadas. En todos ellos, los signos clínicos clásicos como tos o disnea, también pueden producirse debido a desordenes secundarios de patologías en otros sistemas, como una insuficiencia cardíaca. En los animales jóvenes, la inmadurez del sistema inmune, mientras que en animales mayores, cambios degenerativos crónicos que aumentan la viscosidad de las secreciones bronquiales, alteran el aclaramiento mucociliar y la anergia inmunológica facilitando la infección y expansión de patógenos en las vías respiratorias.*

*Este artículo está centrado en los fármacos utilizados para tratar enfermedades respiratorias, en las cuales la causa primaria no es debida a agentes infecciosos o parásitos. En las patologías del aparato respiratorio es preciso establecer en primer término dos aspectos esenciales, como son la causa y las características temporales del cuadro observado.*

- **Olivos-Oré LA, Barahona MV.** Consideraciones farmacoterapéuticas en el manejo de las enfermedades respiratorias en pequeños animales. *Panorama Actual Med* 2019; 43(421): XXX-XXX

## LA ETIOLOGÍA

En el tratamiento de las enfermedades respiratorias es fundamental, como ante cualquier patología, alcanzar un diagnóstico etiológico adecuado, tener en cuenta los objetivos terapéuticos, las comorbilidades en cada paciente en particular y las contraindicaciones y efectos adversos que puede conllevar la elección de la medicación.

Los factores que desencadenan la enfermedad y sus manifestaciones se pueden clasificar en:

- a. Extrínsecos o atópicos (alérgica).** Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo 1 por exposición a alérgenos. Se desencadena por antígenos ambientales como polen, polvo, etc., que estimulan la inducción de linfocitos Th2 que liberan citoquinas como la IL-4 e IL-5. Éstas facilitan la producción de inmunoglobulina E por los linfocitos B, la proliferación de mastocitos, el crecimiento y activación de eosinófilos y la proliferación de sus progenitores en la médula ósea.
- b. Intrínsecos (idiosincráticos).** Los mecanismos que originan la enfermedad son no inmunitarios, tales como irritantes o agentes infecciosos.

## LA RAPIDEZ DE LA PRESENTACIÓN Y LA DURACIÓN

El curso temporal de los signos y síntomas de la enfermedad respiratoria pueden reflejar la enfermedad subyacente:

- a. Agudo:** Se manifiestan rápidamente pero son de corta duración. Por ejemplo, la traqueobronquitis infecciosa.
- b. Crónico:** Se desarrollan con lentitud pero duran mucho tiempo. Algunas de las más comunes son la bronquitis crónica canina y la enfermedad de las vías aéreas bajas felina (asma). Es

<sup>1</sup> Dpto. de Farmacología y Toxicología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

importante considerar que la terapia continua es la clave para lograr resultados exitosos en el que se puede cumplir el paradigma de enfermedad controlada pero no curada.

Independientemente de la causa, la inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio produce un número relativamente pequeño de signos clínicos. Estos incluyen estornudo, tos, descarga nasal, ruidos respiratorios, patrón respiratorio no efectivo – cuando el patrón de un individuo no responde, la velocidad, profundidad y ritmo no se adaptan a los cambios fisiológicos, y en el caso de las enfermedades respiratorias aparece incremento ritmo respiratorio, incremento o reducción de la profundidad de respiración –, letargo e intolerancia al ejercicio.

La mayoría de las alteraciones respiratorias cursan con la combinación de estos signos que se producen simultáneamente, si bien la mayoría de las patologías respiratorias coinciden con la aparición de un mismo síntoma, la **disnea** (dificultad para respirar), por lo cual la administración de fármacos debe tener como objetivo principal contrarrestar esa dificultad, ya sea dilatando los bronquios o previniendo la aparición de nuevos episodios.

En el manejo del paciente respiratorio es muy importante, además del tratamiento específico de la patología de base, el tratamiento inespecífico de apoyo y de sostén, que consiste en una serie de medidas adicionales coadyuvantes al tratamiento farmacológico, como evitar los irritantes ambientales, control de peso o su reducción, y promover la humidificación de las secreciones en aquellos pacientes que lo requieran, a través de nebulizaciones que pueden realizarse sólo con solución fisiológica o incorporando la medicación. Para ello, también se deben conocer las particularidades de cada fármaco, el tipo de nebulizador necesario y tener en cuenta las particularidades de la especie o raza a tratar, con consideraciones como la predisposición al desarrollo de broncoespasmo.

## LA FISIOLÓGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

Los aspectos básicos de la fisiología de la respiración (regulación del músculo liso de las vías respiratorias y de los vasos y las glándulas pulmonares) son considerados fundamentales para el estudio de las enfermedades respiratorias y su tratamiento. Resulta importante el conocimiento de los diferentes neurotransmisores que participan en la función respiratoria periférica, para intentar su modulación farmacológica en determinadas patologías. En este sentido, es preciso el conocimiento de la inervación de las vías respiratorias debido a que es, a través del fortalecimiento o inhibición del efecto de determinados neurotransmisores o mediadores de la inflamación, la forma de controlar una reacción exacerbada, por ejemplo una broncoconstricción, presente en muchas de las patologías respiratorias.

## INERVACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

### LAS VÍAS AFERENTES

La presencia de nervios aferentes se restringe a tres tipos de receptores: los receptores de adaptación rápida, los de adaptación lenta (irritación) y las fibras C (bronquiales y pulmonares).

Los estímulos físicos (el aire frío) o químicos (amoníaco, el dióxido de azufre, el humo de tabaco y la capsaicina, así como diversos mediadores inflamatorios endógenos) provocan tos, broncoconstricción y secreción de mucosidad, al actuar sobre receptores de irritación de fibras mielinizadas en las vías respiratorias superiores y/o sobre receptores de fibras C en las vías respiratorias inferiores. Las fibras C pulmonares corresponden a los denominados receptores J y presentan estrecha proximidad a los capilares pulmonares y alvéolos. La estimulación de las

fibras C bronquiales produce broncoconstricción refleja, incremento en la secreción de moco en las vías aéreas, hipotensión, bradicardia, respiración rápida y superficial o apnea.

Además, las fibras sensitivas no mielinizadas – asociadas a los receptores de irritación en los pulmones – liberan taquicininas (SP, NKA y NKB) que actúan sobre el músculo liso y sobre las células secretoras e inflamatorias, produciendo inflamación neurogénica. Las fibras C sensitivas no mielinizadas y los receptores de irritación de adaptación rápida, asociados a fibras mielinizadas vagales, desempeñan igualmente una función relevante en este proceso. Los receptores de estiramiento de adaptación lenta controlan la respiración a través del centro respiratorio.

---

#### LAS VÍAS EFERENTES

Dentro de la estructura de inervación del sistema bronquial, se puede destacar en primer lugar un predominio de la **inervación parasimpática** en la musculatura lisa. El nervio vago proporciona la inervación del tracto respiratorio y sensorial de las fibras pulmonares que se originan en la raíz dorsal de los ganglios, las mismas que recorren alrededor de los nervios simpáticos. El nervio vago se divide en laríngeo superior y recurrente laríngeo, que llevan ambas fibras sensoriales y preganglionares parasimpáticas a la tráquea y los bronquios principales; además, pequeñas ramas vagales proporcionan inervación al resto de las vías respiratorias.

Los ganglios parasimpáticos se localizan en las paredes de los bronquios y los bronquiolos mientras que las fibras posganglionares inervan la musculatura lisa de las vías respiratorias y de los vasos y las glándulas sobre las que se libera acetilcolina (ACh), que interactúa con los receptores muscarínicos, desencadenando, a grandes rasgos, las repercusiones funcionales siguientes:

- Los receptores M1, en ganglios parasimpáticos, facilitan la neurotransmisión mientras que en las glándulas incrementan la secreción.
- Los receptores M2 se localizan en las estructuras presinápticas, en la que inhiben la liberación de ACh, y también están expresados en la musculatura lisa bronquial.
- Los receptores M3, una vez activados, promueven el incremento de la liberación de mucosidad en las glándulas, mientras que en el músculo liso participan en la contracción.
- Los receptores M4, localizados en la pared alveolar, controlarían la liberación de surfactante.

El diámetro de las vías aéreas está determinado por el tono bronquial fisiológico, que es complejo y no está completamente estudiado en las diferentes especies. Por ejemplo, en perros y gatos el sistema eferente primario es el sistema nervioso parasimpático y el principal neurotransmisor la ACh, que media un tono basal, que es mínimo en perros y medio en gatos. A pesar de ello, las vías periféricas son más sensibles a la ACh en perros que en los gatos. En general, las vías aéreas en gatos son más sensibles a la ACh, que a la histamina.

Sin embargo, a diferencia de los perros, en el pulmón del gato, se han identificado al menos 5 tipos de receptores sensoriales, clasificados como irritantes (mecanorreceptores) de tensión que responden a ACh. Los irritantes se encuentran bajo el epitelio respiratorio en las vías aéreas superiores y en gatos en zonas tan distales como los alveolos. El mayor número de tipos y mayor distribución de receptores que responden a ACh podría explicar, parcialmente, la severidad de los signos clínicos asociados con la bronquitis felina, en comparación a la bronquitis canina. Asimismo, las vías aéreas del perro (en relación a su superficie corporal) son enormes, comparadas con las de los gatos, y los cambios en el tono bronco-motor en perros provocan cambios clínicos relativamente triviales en comparación con el gato.

La velocidad del flujo aéreo es el factor más crítico determinante de la estimulación de los receptores irritantes en las vías aéreas superiores. Una constricción de las vías aéreas suficiente

para producir una velocidad de flujo de aire que exceda el umbral específico produce tos refleja y broncoconstricción mediadas vagalmente. Las vías aéreas también se ocluyen por moco y edema o por mediadores químicos liberados en infecciones de vías aéreas superiores.

En cuanto a la **inervación simpática**, se puede indicar que resulta irrelevante funcionalmente en términos del mantenimiento fisiológico del tono bronquial. Las fibras nerviosas preganglionares, que se originan en los seis segmentos torácicos superiores de la médula espinal, hacen sinapsis en los ganglios cervicales medio e inferior y en los cuatro ganglios torácicos prevertebrales superiores. Las fibras nerviosas postganglionares se dirigen al pulmón, donde entran por el hilio y se mezclan entre los nervios colinérgicos formando un denso plexo alrededor de las vías aéreas y los vasos sanguíneos. Las fibras simpáticas inervan los vasos sanguíneos bronquiales, las glándulas submucosas y los ganglios parasimpáticos. Adicionalmente, se debe indicar que a pesar de que el aparato respiratorio presente una pobre inervación del sistema nervioso simpático, existen abundantes receptores  $\beta_2$  adrenérgicos distribuidos por el músculo liso de las vías respiratorias de grueso y pequeño calibre (desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales), así como en el epitelio traqueobronquial, las glándulas submucosas, el músculo liso vascular, las paredes alveolares y los mastocitos. Estos receptores pueden ser activados por las catecolaminas circulantes liberadas desde la médula adrenal, que a su vez permiten una regulación farmacológica de la función respiratoria.

La activación de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos origina broncodilatación, vasodilatación, inhibición de la liberación de mediadores, aumento del aclaramiento mucociliar (favorecen la eliminación de mucosidad mediante su acción sobre los cilios), etc. En la musculatura lisa del árbol traqueobronquial también existen receptores  $\alpha$  adrenérgicos, aunque en una proporción no relevante funcionalmente. Por su parte, el bloqueo de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos no modifica el tono bronquial en el individuo sano pero provoca broncoconstricción en el asmático, lo que indica que en estos pacientes existiría una activación tónica de los receptores  $\beta$ , necesaria para mantener un bajo nivel de resistencia al flujo de aire.

Las vías respiratorias también se encuentran reguladas por neurotransmisores/neuromoduladores no adrenérgicos-no colinérgicos, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) o el óxido nítrico (NO), que producen broncodilatación, existiendo variaciones considerables entre especies.

## CONCEPTOS BÁSICOS DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA Y SUS ALTERACIONES

Algunos conceptos clave para comprender el funcionamiento del aparato respiratorio se resumen a continuación:

- **Ventilación:** este término es utilizado para designar la entrada y salida de aire de los pulmones, es únicamente la conducción.
- **Respiración:** es el intercambio gaseoso a través de las membranas pulmonares. La conducción hasta los bronquiolos terminales es el espacio muerto gaseoso, sólo entra y sale aire. Más adelante existe una pequeña densidad de sacos alveolares donde ya empieza a existir intercambio gaseoso (difusión) para finalmente encontrar al conducto alveolar propiamente dicho.
- **El volumen tidal** es el volumen donde no existe intercambio gaseoso. Representa aproximadamente el 30% de la ventilación del espacio muerto. En las patologías que se incrementa el espacio muerto anatómico, se reduce el alveolar. Según la proporción en que uno aumenta y el otro disminuye, se establece una relación directa con la gravedad del proceso.

---

## PRINCIPALES ALTERACIONES EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

La aproximación inicial al paciente con distrés respiratorio implica la localización de la zona afectada y la realización de un diagnóstico diferencial basado en el historial del paciente, signos y hallazgos en el examen físico.

La localización de la zona afectada es la clave para determinar la mejor opción en el manejo terapéutico. La disfunción respiratoria se produce por:

- 1.- Dificultad en conseguir oxígeno en los pulmones (obstrucción de las vías aéreas superiores, efusión pleural o enfermedad de las vías inferiores).
- 2.- Dificultad en el intercambio gaseoso (por ejemplo, alteración en la membrana alveolo-capilar provocado por un edema, neoplasia o hemorragia).

---

## PROCESOS QUE AFECTAN A LA VENTILACIÓN

Dentro de los procesos que afectan la ventilación podemos diferenciar (**Figura 1**):

a) **Procesos restrictivos**, son aquellos en los que hay dificultad en el flujo inspiratorio o de entrada, por ejemplo, en:

- Atelectasia o colapso pulmonar: defecto en la formación de sustancias tensoactivas/surfactantes sintetizadas por las células denominadas neumocitos tipo II.
- Condensación: infiltración por aumento de la permeabilidad de los capilares alveolares que determina que pase infiltrado alveolar al parénquima.
- Fibrosis pulmonar.

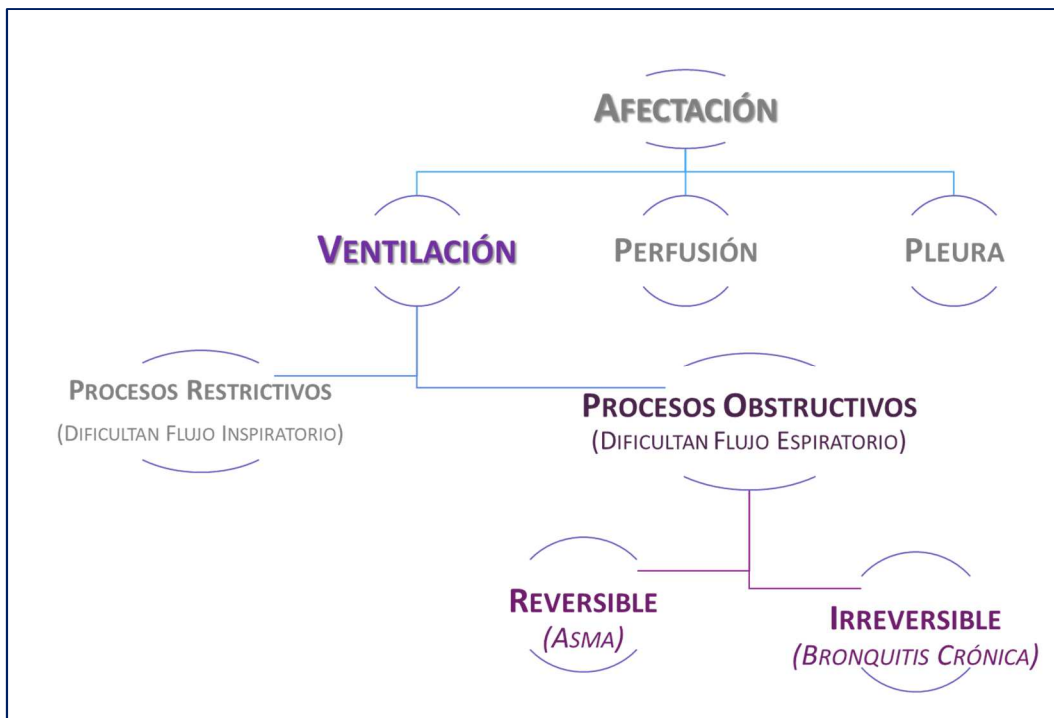
b) **Procesos obstructivos**. La capacidad pulmonar total (el volumen gaseoso por inspiración máxima) y el volumen residual (lo que queda tras coger aire y espirar con todas las fuerzas) están aumentados, lo que significa que hay CO<sub>2</sub> retenido. Los procesos obstructivos respiratorios, fundamentalmente el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), son trastornos muy frecuentes que se asocian con una considerable morbimortalidad.

**1.- Obstrucción fija al flujo espiratorio/de salida.** EPOC cursa con bronquitis crónica o enfisema pulmonar. En la *bronquitis crónica* hay tos persistente en periodos superiores a 3 meses acompañado de hipersecreción mucosa, taponamiento de las vías e inflamación. Si afecta a las vías respiratorias altas, donde no existe intercambio gaseoso, también se presenta *broncoespasmo*. El *enfisema* cursa con afectación de zonas de intercambio gaseoso, presenta destrucción de las paredes interlobulillares (los alveolos son como un panel) y no suele existir secreción mucosa.

**2.- Obstrucción Reversible al flujo espiratorio/de salida.** En el *asma* en su fase temprana, en la fase de hiperreactividad bronquial (por alteración del equilibrio sistema nervioso simpático/parasimpático, o por lesión del epitelio) o broncoespasmo, no existe inflamación. En su fase tardía, el asma presenta inflamación asociada con el estrechamiento de las vías, que incrementa la resistencia al paso del aire, empeora la tos y perpetúa la inflamación.

Asimismo, se puede considerar la existencia de diferencias fenotípicas, como el fenotipo eosinofílico o neutrofílico según la célula predominante en el esputo, con marcada diferencia en la respuesta a la terapia tradicional entre ambos (muy buena en el primer caso y variable en el segundo). Estas diferencias fenotípicas probablemente sean más útiles en la búsqueda del tratamiento personalizado adecuado para pacientes con asma severo o de difícil control.

El asma en gato puede presentarse como urgencia cuando presenta broncoconstricción en un grado de moderado a grave y los perros pueden presentar un incremento de tos y sibilancias.



**Figura 1.** Procesos que afectan a la ventilación en la enfermedad respiratoria.

## LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

La falta de selectividad tisular o receptorial de los fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades del aparato respiratorio hace que su uso por vía oral o parenteral implique el riesgo de reacciones adversas. Estas condiciones han llevado al desarrollo de medicamentos para ser administrados localmente, **vía inhalatoria**, lo cual, en adición a las características fisicoquímicas de cada fármaco, reduce drásticamente su absorción y sus efectos sistémicos, reduciendo también la aparición de reacciones adversas (**Figura 2**).

El inconveniente de la técnica inhalatoria reside en la dificultad para utilizarla con el máximo rendimiento, con lo que se puede perder buena parte de la dosis administrada y no alcanzar el objetivo deseable; en estos casos, será preciso completar mediante vías alternativas.

La administración por vía inhalatoria (aerosolterapia) permite el suministro del medicamento a pacientes en tratamientos de mantenimiento, si bien en casos de falta de eficacia en el manejo, en las agudizaciones estacionales, ante cambios ambientales o situaciones de estrés, o en urgencias se podría requerir incorporar fármacos por vía sistémica (intramuscular, subcutánea, oral, etc.).

En términos generales, existen tres métodos principales de administración de los medicamentos inhalados:

**1.- Inhaladores dispensadores de dosis fija** – también llamados inhaladores dosificadores (MDI, “metered-dose inhaler”). Crean partículas por medio de un gas comprimido que propulsa una dosis fija de fármaco que sale del dispositivo al activar el dispensador. Los dispensadores suelen ser fáciles de usar, pero se necesita cierta coordinación entre la inhalación y la activación del dispensador. La distribución de las partículas en las vías aéreas depende de:

- El tamaño de la partícula: si son mayores de 10 micras se depositarán en las vías superiores, de 5 a 10 micras alcanzan las vías inferiores, y de 1 a 5 micras alcanzan la periferia del pulmón.
- El volumen tidal del paciente.

- El flujo inspiratorio.
- La capacidad para mantener la respiración.

2.- **Inhaladores de polvo seco (DPI, *dry-powder inhaler*)**. La inspiración crea un flujo turbulento en el aparato, que produce un aerosol y esparce un polvo seco. No se utiliza en animales por su incapacidad para generar una fuerza de inspiración lo suficientemente potente como para activar el dispositivo.

3.- **Nebulizadores**. Deben acompañarse de ligeros golpes para movilizar las secreciones (*coupage*). Pasan un gas comprimido, como el oxígeno, a través de la formulación líquida de un fármaco para convertirlo en una neblina que es inhalada. No son portátiles pero pueden utilizarse en la clínica o en casa para tratar exacerbaciones agudas de asma y son fáciles de usar para administrar el tratamiento mediante inhalación.

La administración de fármacos por vía inhalatoria requiere el uso de una **aerocámara** o espaciador, un sencillo entrenamiento del propietario y la adaptación del paciente. Existen aerocámaras comerciales diseñadas para perros y gatos, o bien pueden fabricarse con mascarillas o botellas desechables. La ventaja del dispositivo comercial es que tienen una válvula unidireccional de baja resistencia que permite a las partículas del aerosol estar contenidas en la cámara hasta que el esfuerzo inspiratorio abra la válvula, resultando una administración más eficiente de los fármacos. Como no es posible forzar la inspiración del paciente al momento de la aplicación del producto, este se aplica en la aerocámara o espaciador y se deja colocada a modo de mascarilla para que el paciente inspire 7-10 veces dentro de ella asegurándose así la inhalación del fármaco.



**Figura 2.** La administración de fármacos por vía inhalatoria.

### BRONCODILADORES

En general se puede indicar que los fármacos con efectos broncodilatadores que analizaremos a continuación precisan de broncoconstricción previa.

### AGONISTAS $\beta$ -ADRENÉRGICOS

Las acciones farmacológicas de los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos dependen de su capacidad para estimular específicamente los receptores  $\beta_1$  o  $\beta_2$ , siendo los agonistas  $\beta_2$  los broncodilatadores más efectivos disponibles en la actualidad; sin embargo, en determinadas situaciones podría estar justificado el uso de agonistas no selectivos (**Figura 3**).

#### AGONISTAS NO SELECTIVOS $\beta$ -ADRENÉRGICOS

Estimulan tanto a los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  como  $\beta_2$ . Son el **isoproterenol**, la **adrenalina** ( $\alpha$  y  $\beta$ ) y la **efedrina**. Se han utilizado durante mucho tiempo en la terapia de enfermedades agudas y crónicas, pero ha sido preciso modificar la estructura de las catecolaminas para incrementar la selectividad para los  $\beta_2$ -adrenérgicos y evitar los efectos cardiacos adversos derivados de la activación de los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos. La rápida inactivación de las catecolaminas por los mecanismos de captación y degradación enzimática (monoamino oxidasa, MAO, y catecol O-metiltransferasa, COMT) determinan la brevedad de sus efectos y la escasa utilidad de la vía oral; por ello, también se ha buscado modificar la estructura catecol para incrementar su resistencia a la inactivación y conseguir de este modo una mayor biodisponibilidad y prolongación de los efectos.

La adrenalina y el isoproterenol pueden administrarse de forma parenteral, aunque para evitar la rapidez de sus efectos también pueden administrarse por vía oral en terapias crónicas.

Los fármacos con acción agonista  $\alpha$ , como efedrina o adrenalina, pueden ser útiles como descongestionantes por ser capaces de reducir el edema de las mucosas de las vías respiratorias, pero sus efectos fuera del aparato respiratorio (vasoconstricción e hipertensión sistémica) resultan contraproducentes.

#### AGONISTAS SELECTIVOS $\beta$ -ADRENÉRGICOS

Los **agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos** producen broncodilatación, independientemente del estímulo. Presentan acciones farmacológicas con las siguientes características:

- Son los broncodilatadores más rápidos y eficaces de los que se dispone. Los agonistas  $\beta_2$  son los broncodilatadores más eficaces en el asma porque actúan como antagonistas funcionales y contrarrestan el efecto broncoconstrictor de múltiples mediadores.
- Los principales efectos beneficiosos en el asma se derivan de la acción selectiva  $\beta_2$ ; actualmente se dispone de fármacos que muestran gran selectividad receptorial además de ser resistentes a la degradación enzimática, lo que repercute en una mejor biodisponibilidad y prolongación de los efectos.
- En virtud de la expresión de los receptores, los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos originan relajación de la musculatura lisa, desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales, independientemente del espasmógeno implicado, protegiendo frente a cualquier estímulo broncoconstrictor. Esta relajación aumenta con la dosis, pero por encima de una dosis



máxima – que varía en función del cuadro clínico y de su gravedad – no aumenta la intensidad sino la duración del efecto.

En veterinaria, no se ha constatado que los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos inhiban la función de macrófagos y eosinófilos pulmonares. Por tanto, incluso en tratamientos prolongados, no modificarían la respuesta inflamatoria tardía a los alérgenos ni suprimirían la hiperreactividad bronquial. Cuando se utilizan exclusivamente  $\beta_2$  en el tratamiento profiláctico del asma, su potente acción broncodilatadora enmascara la inflamación subyacente, provocando el efecto rebote al suspender el tratamiento. De hecho, es necesario asociarlos a medicación antiinflamatoria (glucocorticoides). Este problema es particularmente relevante si se utilizan los nuevos agentes de acción ultralarga, que en pacientes asmáticos deben asociarse a corticoides inhalados, evitándose su uso en monoterapia. Los  $\beta_2$  también han mostrado gran valor para relajar la vía aérea en el tratamiento de EPOC estable. En bronquitis crónica y enfisema se prefieren los anticolinérgicos por su eficacia.

## TIPOS DE AGONISTAS SELECTIVOS $\beta_2$

### a) *De corta duración de acción: Salbutamol, Terbutalina...*

Todos los fármacos de este grupo son relativamente seguros en animales. El salbutamol (o albuterol) es un racemato de R-albuterol, que es la forma farmacológicamente activa, y S-albuterol, que es la forma inactiva y que puede inducir inflamación y broncoconstricción paradójicas. La terbutalina es un agonista  $\beta_2$  similar al isoproterenol.

Presentan un inicio rápido de acción de 15 a 30 min (si bien su acción se inicia a los 3 min, por lo que se indican en “terapias de rescate”) y un efecto de corta duración, de 4 a 6 horas. Sufren metabolismo de primer paso, y tienen menor biodisponibilidad sistémica tras la administración oral; por ello, las dosis orales son muy superiores a las parenterales.

Son buenos candidatos para aliviar los ataques agudos de asma y los episodios disneicos agudos (inhaladores de rescate). No obstante, esta característica hace que sean malos candidatos para controlar el asma nocturno y para prevenir los ataques, aunque puedan utilizarse profilácticamente antes de que el paciente sea expuesto a un desencadenante conocido, como puede ser el ejercicio físico.

Cuando se presentan signos severos que comprometen la vida del paciente, se requiere un tratamiento inicial agresivo que se puede administrar cada 10-30 min hasta la remisión de la crisis aguda, para seguir con el tratamiento indicado en pacientes crónicos. Cuando no hay experiencia previa a los  $\beta$ -adrenérgicos inhalados, es una buena opción en animales hospitalizados o ambulatorios.

Cuando se emplean en nebulizadores, van diluidos en solución salina y, puesto que las partículas son mayores que las de los inhaladores, deben administrarse dosis superiores (no por ello son más eficaces). En tratamientos de mantenimiento se pueden administrar por vía oral.

### b) *De larga duración de acción: Formoterol, Salmeterol*

Presentan gran estabilidad metabólica, con un incremento de la lipofilia de la molécula que confiere unas características especiales de unión a los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos. Los efectos tienen una duración de 12 a 24h y comienzan a actuar aproximadamente a los 30 minutos, por lo que no son efectivos en terapias de rescate, pero sí les hace buenos candidatos para prevenir la broncoconstricción. Son particularmente útiles en tratamiento de asma nocturno y broncoespasmo en pacientes con EPOC.

Por otra parte, aunque son buenos controladores del asma, no tratan la inflamación subyacente. Si bien tienen un leve efecto antiinflamatorio, está contraindicado su uso como monoterapia, ya

que la inflamación crónica de las vías aéreas, sintomática o no, requiere el uso de antiinflamatorios más potentes como los corticoides. Dado que los glucocorticoides reducen el riesgo de exacerbación del asma, la reducción o el abandono de estos glucocorticoides aumenta el riesgo de sufrir una crisis. Se deben utilizar sólo **en combinación con glucocorticoides inhalados**: la asociación de glucocorticoides con  $\beta$ -adrenérgicos es sinérgica y permite reducir la dosis minimizando la tolerancia y evitando la necesidad de tener que aumentarla con el peligro asociado de desarrollar reacciones adversas.

c) **De duración ultralarga: indacaterol, olodaterol.**

Son agonistas altamente selectivos de duración ultralarga, cuyo efecto dura más de 24h. En monoterapia inhalatoria están contraindicados en pacientes asmáticos y deben administrarse en asociación con glucocorticoides inhalados. Por vía oral sufren un primer paso muy importante – se absorbe sólo el 10% –, necesitando la administración de 3 a 4 veces al día, además de presentar una elevada incidencia de efectos secundarios.



Figura 3. Fármacos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas guardan estrecha relación con la dosis y la vía de administración y están asociadas con la estimulación simpática; por tanto, son mayores por vía oral o parenteral y mínimas por vía inhalatoria. Por vía oral, con frecuencia se presenta: temblor fino de extremidades, taquicardia y palpitations (por acción directa  $\beta_1$  y vasodilatación), intranquilidad y nerviosismo. Por vía subcutánea, son frecuentes los efectos cardiovasculares. Por vía intravenosa, producen arritmias si hay alteraciones cardíacas previas o en asociación con teofilina.

Además, los agonistas  $\beta$  deben administrarse con precaución en diabéticos porque incrementan el riesgo de cetoacidosis. También pueden producir hipopotasemia y favorecer el desarrollo de arritmias cardíacas.

Cuanto mayor es la selectividad  $\beta_2$ -adrenérgica, menor es el efecto taquicardizante y arritmogénico  $\beta_1$ , aunque los  $\beta_2$  selectivos también producen taquicardia por diversos mecanismos:

- a) Como mecanismo reflejo a la vasodilatación e hipotensión.
- b) La selectividad  $\beta$  es relativa, a dosis suficientemente elevadas pueden producir efectos  $\beta_1$ .
- c) En el corazón existe una pequeña población de receptores  $\beta_2$ .

La selectividad de los efectos sobre receptores  $\beta_2$  respecto a los  $\beta_1$  se aumenta considerablemente al utilizar la vía inhalatoria, pues se consiguen concentraciones en las vías respiratorias tan elevadas como las que se obtienen por vía oral o intravenosa pero con concentraciones plasmáticas mucho más bajas, reduciendo la aparición e intensidad de reacciones adversas.

## **TOLERANCIA**

Es posible que aparezca tolerancia a los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos con disminución de la eficacia, aunque existe disparidad de opiniones sobre su incidencia real y su valor clínico. La ineficacia progresiva que a veces se observa puede deberse a una hiposensibilidad real de los receptores  $\beta$  o al agravamiento del curso natural de la enfermedad. Estas reacciones son menores y prácticamente indetectables si se administran adecuadamente por vía inhalatoria a las dosis prescritas.

En el asma, a medida que aumenta la gravedad del mismo, disminuye la capacidad broncodilatadora de los agentes  $\beta_2$ -adrenérgicos, sin que se produzca una disminución en el número de receptores presentes en el músculo liso bronquial. También existe disfunción de los receptores  $\beta$  de membrana en los linfocitos pulmonares de individuos asmáticos. Se ha propuesto que la fosfolipasa A2 – activada por alérgenos a través de la movilización de ácido araquidónico y del factor activador de plaquetas – no sólo está vinculada a la reacción inflamatoria, sino que también es capaz de reducir la función de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Se sugiere que la lisofosfatidilcolina y los metabolitos del ácido araquidónico pueden producir desacoplamiento entre el receptor y la adenilato ciclasa. La consecuencia final será una pérdida de la capacidad relajante muscular.

---

## **ANTICOLINÉRGICOS**

La actividad parasimpática aumenta a través de reflejos neuronales vagales broncoconstrictores desencadenados por la estimulación de terminaciones sensoriales próximas a las células epiteliales (receptores de “irritantes”). Los estímulos desencadenantes pueden ser muy variados. Tanto en el asma como en la bronquitis crónica existe una hiperreactividad de los bronquios a estos estímulos, que puede deberse a un estado de hiperexcitabilidad a cualquier nivel del arco reflejo vagal: receptores, centros integradores o células efectoras.

Los fármacos anticolinérgicos bloquean competitivamente la acción de la ACh liberada en las terminaciones nerviosas parasimpáticas que llegan al músculo liso bronquial. Su eficacia terapéutica, por lo tanto, dependerá de hasta qué punto el reflejo colinérgico broncoconstrictor contribuya al broncoespasmo total presente en el cuadro clínico concreto.

En virtud de sus acciones farmacológicas, el antagonista colinérgico ideal para el tratamiento de asma y EPOC sería aquel que bloqueara los receptores M1 y M3 pero no a los M2. En condiciones normales, existe un bajo nivel de actividad tónica basal en la musculatura lisa bronquial, que depende del tono colinérgico. El tono colinérgico es mayor en la EPOC que en el asma; además, en el asma, un componente broncoconstrictor fundamental es la liberación de mediadores como histamina o leucotrienos, frente a los cuales los fármacos anticolinérgicos son ineficaces. Todo ello determina que estos agentes sean más útiles en EPOC que en asma. Estos fármacos producen una inhibición menor de la sensibilidad provocada con histamina, bradicinina, PGF $2\alpha$ , y protegen muy poco frente a la broncoconstricción inducida por serotonina o leucotrienos.

Los antagonistas muscarínicos derivados de amonio cuaternario se utilizan en patología respiratoria en mayor medida que los derivados de amonio terciario, como la atropina, ya que ofrecen como ventaja la ausencia de efectos sistémicos cuando se administran por vía inhalatoria, debido a su baja capacidad para atravesar barreras biológicas. Su administración por vía inhalatoria ha hecho posible el incremento de la concentración local, produciendo broncodilatación y minimizando los efectos secundarios propios del bloqueo muscarínico en otros órganos. Los anticolinérgicos inhalados constituyen la primera línea de tratamiento para la EPOC, junto con los agonistas  $\beta_2$ , con los que muestran una acción sinérgica cuando se administran en asociación. Los pacientes con EPOC no presentan broncoconstricción con estímulos indirectos como el ejercicio o la bradicinina (**Figura 4**).

El tratamiento a largo plazo con antagonistas muscarínicos por vía inhalatoria tan bien tolerado como el de los  $\beta_2$  agonistas inhalados, pero a diferencia de éstos, su eficacia se mantiene a largo plazo ya que no se ha observado el desarrollo de tolerancia o taquifilaxia.

Dentro de los principales anticolinérgicos podemos hacer mención a:

#### - **ATROPINA**

Es un fármaco que tiene una aplicación limitada por sus efectos secundarios, siendo además su eficacia dependiente del grado del tono colinérgico presente en el broncoespasmo. Por vía intravenosa, sus efectos se evidencian tanto en las vías superiores como inferiores, mientras que su aplicación vía nebulización restringe sus efectos a las vías superiores.

Entre sus efectos colaterales derivados de su facilidad de paso de barreras biológicas y de su falta de selectividad frente a los receptores muscarínicos, se puede destacar la disminución del aclaramiento mucociliar, la reducción de la secreción mucosa y la secreción de agua y electrolitos hacia la tráquea. La reducción de la secreción bronquial es un efecto no deseado, producto del bloqueo colinérgico que tiene consecuencias variables, ya que, en situaciones de broncorrea, convendría limitar la secreción pero al mismo tiempo acarrearía un incremento en la densidad del esputo que hace más difícil su expulsión.

En situaciones de bronquitis crónica y enfisema, que cursan con un tono vagal aumentado, la atropina se emplea con frecuencia. Así también, el tono colinérgico es mayor en EPOC que en asma. La atropina puede ser combinada con agonistas  $\beta_2$  y glucocorticoides.

#### - **BROMURO DE IPRATROPIO**

Es un fármaco que por su naturaleza polar presenta una absorción restringida, lo que minimiza sus efectos secundarios. Administrado por vía inhalatoria, sólo el 10% puede alcanzar los bronquios (el resto es deglutido), y se absorbería menos de un 1 % alcanzando niveles plasmáticos inapreciables.

Es un bloqueante no selectivo de los receptores muscarínicos, que no modifica ni el volumen ni las propiedades viscoelásticas de la secreción; además, presenta un efecto inhibitor del aclaramiento muy reducido que evita la acumulación de secreciones (como sí ocurre con la atropina). Puede ser administrado con los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos.

#### - **BROMURO DE TIOTROPIO**

Es más potente y presenta mayor afinidad por los receptores muscarínicos (M1 y M3) que el ipratropio. La selectividad que presenta sobre los receptores M1 y M3 se debería a que la velocidad de disociación de éstos es muy lenta, disociándose más rápidamente de los receptores M2.

La latencia de sus efectos se produce más lentamente, pero el efecto dura más ( $\geq 24$  horas), lo que facilitará el cumplimiento terapéutico y el mejor control de la sintomatología durante todo el día, incluido durante el reposo nocturno (pues permite pautas de una administración al día).

El tiotropio se posiciona en la primera línea de tratamiento sintomático de EPOC en cualquier nivel de gravedad. Su utilidad en EPOC radica en que al presentarse una lesión mayor en las vías periféricas, existe destrucción de parénquima, hay más fibrosis y secreción de moco, y en la lesión inflamatoria predominan neutrófilos y macrófagos (se liberan pocos mediadores inflamatorios). En el asma están afectadas todas las vías aéreas (sin implicar al parénquima) y las células más implicadas son eosinófilos y células cebadas; no obstante, están involucrados más de 50 mediadores inflamatorios.

No disminuye el aclaramiento ciliar y presenta pocos efectos secundarios (sequedad de boca...). Puede administrarse junto a  $\beta_2$  o glucocorticoides presentando mejores resultados que en monoterapia.

---

## METILXANTINAS

Las metilxantinas (**teofilina**, **aminofilina**) inducen relajación de la musculatura lisa mediante mecanismos complementarios – son inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa – a los producidos por los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Asimismo, produce un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, por lo que la teofilina puede ayudar a controlar el asma crónica de forma más efectiva de lo que se esperaría únicamente por su efecto broncodilatador.

Adicionalmente, las metilxantinas son antagonistas de los receptores de adenosina que se expresan en el músculo liso de las vías respiratorias y en mastocitos. El antagonismo de estos receptores podría desempeñar un papel importante a la hora de prevenir tanto la broncoconstricción como la inflamación. Se ha descrito que sustancias que son antagonistas de adenosina, pero que no inhiben la fosfodiesterasa, provocan poca broncodilatación, lo que sugeriría que el mecanismo principal de las metilxantinas es la inhibición de la fosfodiesterasa. Sin embargo, el antagonismo de los receptores de adenosina es también el responsable de muchos de los efectos secundarios de la teofilina, tales como el aumento de la ventilación durante la hipoxia, la mayor resistencia de los músculos diafragmáticos y la disminución de la liberación de los mediadores (normalmente estimulada por la adenosina en los mastocitos). Además, algunos efectos secundarios de la teofilina, como la taquicardia, la agitación psicomotora, la secreción de ácido gástrico y la diuresis (beneficioso en caso de edema) son producidos por el antagonismo sobre los receptores de adenosina.

La teofilina no es soluble en agua, por lo que sólo se puede administrar por vía oral. Están disponibles sales de teofilina para administración oral y parenteral (por ejemplo, la aminofilina tiene un 80% de teofilina). Asimismo, las características farmacocinéticas – con gran variabilidad interindividual en el metabolismo (fundamentalmente hepático) – sugieren que las dosis se deben establecer por la masa corporal magra. La teofilina tiene un amplio volumen de distribución, aunque no accede a todos los órganos.

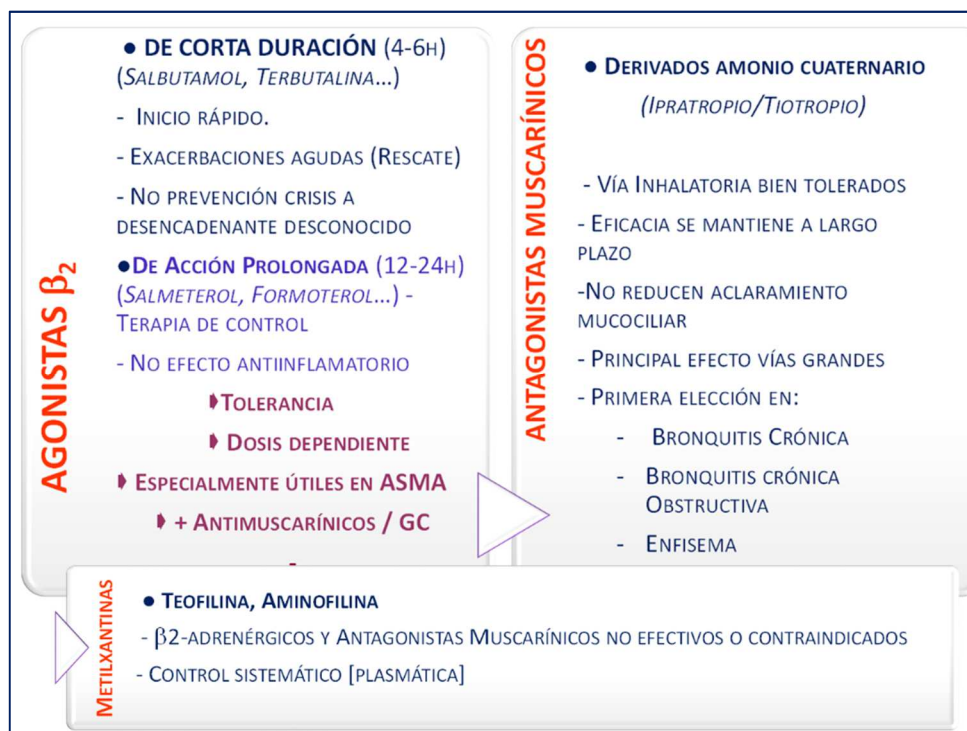
Al contrario que en el hombre, en perro no se ve limitada por la unión a proteínas plasmáticas. En gatos se elimina más lentamente, necesitándose dosis menores que en perros, aunque muchas veces, las dosis de teofilina resultan empíricas.

Por todas estas consideraciones, su uso en el tratamiento del asma crónico ha disminuido, aunque aún se emplea con una monitorización cuando los agonistas  $\beta_2$  y los corticoides no son efectivos o están contraindicados. A veces se pueden aprovechar sus efectos sinérgicos, por ejemplo, con los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos (**Figura 4**).

La falta de selectividad de las metilxantinas induce múltiples mecanismos de acción y, por tanto, múltiples efectos adversos, presentando en general un estrecho margen de seguridad. Esta es

la causa principal de que administración requiera de monitorización para el control de posibles reacciones adversas, como arritmias, convulsiones o alteraciones gastrointestinales (vómitos, diarrea, náuseas, polifagia).

Dentro de las interacciones importantes con otros fármacos, se puede hacer mención a algunos antibióticos, los cuales aumentan la semivida de la teofilina, y a los antiepilépticos, que la reducen.



**Figura 4.** Principales grupos de fármacos utilizados como broncodilatadores.

#### EXPECTORANTES Y MUCOLÍTICOS

Las células caliciformes de la mucosa y las células mucosas de las glándulas de la submucosa segregan moco, cuya función es proteger la mucosa traqueobronquial frente a agresiones físicas, químicas o biológicas. Las glándulas submucosas producen mucho más volumen de moco en comparación con las caliciformes. Ambas responden al contacto directo de gran cantidad de estímulos y tienen inervación directa predominantemente colinérgica. Tanto las células caliciformes como las glándulas submucosas están localizadas principalmente en las vías respiratorias centrales y se hacen cada vez menos frecuentes al disminuir el diámetro de estas vías.

La actividad ciliar (vías periféricas) y la tos (vías centrales) garantizan el drenaje mucoso. Diversas enfermedades pueden producir una alteración de este proceso: exceso de secreción, alteración de las características físicas (viscoelasticidad) del moco, depresión del tránsito ciliar o del reflejo tusígeno. El objetivo terapéutico será, por lo tanto, facilitar la expulsión de la secreción.

El moco es una capa protectora normal del tracto respiratorio, desde la cavidad nasal hasta los grandes bronquios. Actúa como barrera de infecciones y partículas irritantes. También aporta humificación a la vía aérea y participa en mantenimiento de un ambiente ideal para el movimiento ciliar. Para que la mucosidad puede atrapar las partículas (y puedan ser expulsadas) debe tener las propiedades físicas de viscosidad (resistencia al deslizamiento) y elasticidad

(deformación con acumulación de energía liberable). La viscoelasticidad resultante condiciona la eficacia del transporte por tracción ciliar. La viscoelasticidad de la secreción normal depende principalmente del contenido de agua y de la glucoproteína o mucinas de alto peso molecular.

La viscosidad de la secreción mucosa pulmonar depende de la concentración de mucoproteínas y de ADN. Las cadenas de moco se enlazan por puentes disulfuro, que es el enlace que van a modificar algunos agentes mucolíticos. Los gatos se caracterizan por presentar residuos de ácido siálico que confiere una naturaleza particularmente viscosa al moco. Mientras las glucoproteínas maduras o mucinas de alto peso molecular confieren al moco sus características propiedades tipo gel y son los principales responsables de la viscosidad en el mucus normal, en la inflamación purulenta la concentración de ADN en el mucus incrementa (por el aumento de restos celulares), contribuyendo a una mayor viscosidad. La presencia de infecciones o de factores inflamatorios en las vías respiratorias que den lugar a la entrada de células inflamatorias y a fenómenos de lesión y destrucción celulares también puede ocasionar un aumento de la viscosidad del moco por la presencia de cantidades elevadas de ADN.

En base a lo anterior, se entiende que las estrategias terapéuticas que reduzcan la infiltración y activación de células inflamatorias se traducirán también en una disminución de la secreción de moco y eventualmente de su viscosidad. Es importante resaltar que, aunque durante la formación del moco se incorpora agua en la matriz de gel del moco, la aplicación tópica de agua no se absorbe en el tapón mucoso.

Las enfermedades de las vías aéreas inferiores en perros y gatos producen grandes cantidades de exudado inflamatorio relativamente viscoso y moco que se adhiere a bronquiolos y bronquios, pudiendo exacerbar el estrechamiento de la luz bronquial y potenciando una tos persistente. En esta situación, la terapia mucolítica tiene valor clínico teóricamente para facilitar la resolución de la enfermedad respiratoria.

Los expectorantes y mucolíticos son fármacos que se utilizan para incrementar la expulsión de las secreciones bronquiales, mejorar el aclaramiento del exudado bronquial y promover una tos productiva. Desde el punto de vista fisiológico, un mucolítico disminuye la viscosidad de la mucosa bronquial, con lo que facilita la liberación del esputo, mientras que un expectorante estimula los mecanismos de eliminación, como el movimiento ciliar – que impulsa la secreción hacia la faringe para ser eliminado por expectoración o deglución.

En la práctica, esta distinción no suele ser tan evidente ya que, por ejemplo, no existe un expectorante puro, puesto que la acción irritante bronquial necesaria para estimular la expulsión del esputo induce la actividad de las glándulas secretoras, con el consiguiente aumento de la cantidad y fluidez del moco bronquial. A la inversa, la fluidificación del moco producida por los mucolíticos resulta de ayuda para la expectoración.

Los mucolíticos y expectorantes son útiles mientras no haya afectación de la mucosa y se produzca la posibilidad de regeneración de la misma. Así, se pueden aplicar en las fases iniciales de la bronquitis crónica, en que la mucosa se mantiene conservada. En etapas más avanzadas en las que la mucosa ha perdido su posibilidad de regeneración y la hipersecreción es principalmente serosa y muy fluida, los mucolíticos son inútiles e incluso contraproducentes, como también lo son en las afecciones broncopulmonares infecciosas agudas, bacterianas o víricas.

---

## EXPECTORANTES

Los expectorantes deben estimular los mecanismos de expulsión del moco mediante:

- El incremento del movimiento ciliar que traslada la secreción hacia la laringe, donde es eliminado por la expectoración o es deglutido.

- El incremento de la secreción (sobre todo su volumen hídrico), que favorece su expulsión, ya que el contenido en agua es determinante de la viscoelasticidad del moco. Este efecto se puede conseguir por una acción directa sobre la mucosa bronquial y/o a través de un mecanismo reflejo vagal resultante de la irritación de la mucosa gastroduodenal.

Se atribuye actividad expectorante, entre muchos otros compuestos a las siguientes sustancias:

**a. Expectorantes salinos.** Estimulan la secreción bronquial vía vagal por reflejo sobre la mucosa gástrica aunque estos mecanismos aún no están avalados por estudios bien fundamentados.

En este grupo se incluyen:

a) Compuestos de amonio: cloruro amónico o carbonato de amonio.

b) Yoduros: aumentan la secreción acuosa de las glándulas submucosas, de las glándulas salivales y de la mucosa nasal, por acción directa o por activación del reflejo vagal gastropulmonar. Se eliminan en parte por la mucosa respiratoria. El yoduro potásico produce molestias gastrointestinales, ptialismo, rinorrea, yodismo y alteraciones tiroideas. No se deben utilizar en animales gestantes o hipertiroideos.

c) Sueros hipertónicos al  $\geq 7\%$ . Hidrata las secreciones y produce, en conjunto, un incremento de la depuración o aclaramiento mucociliar.

**b. Aceites (volátiles) esenciales de terpenos** (mentol, eucaliptol). Incrementan directamente la secreción respiratoria aunque su eficacia en animales es desconocida.

**c. Guaifenesina.** Es un relajante muscular central que tiene efecto expectorante. Estimula la secreción bronquial vía vagal. No se modifica el volumen ni la viscosidad de la secreción pero se acelera el aclaramiento.

---

## MUCOLÍTICOS

Estos fármacos modifican las características fisicoquímicas de las secreciones traqueobronquiales (por ejemplo, disminuyen su viscosidad) de modo que la expectoración resulta más cómoda y eficaz. Este objetivo está justificado cuando los procesos de secreción y transporte están alterados de manera que resulta difícil arrancar el esputo (bronquitis, EPOC, asma y bronquiectasias).

Mecánicamente, los fármacos mucolíticos actúan modificando la estructura por cambios de pH, proteólisis directa y/o rotura de enlaces de disulfuro. Sin embargo, un fármaco puede disminuir la viscosidad del moco *in vitro* y resultar de escasa utilidad *in vivo* porque no aumenta el aclaramiento ni mejora la función pulmonar.

Dentro de los principales mucolíticos se puede hacer mención de:

### - ACETILCISTEÍNA

A través de sus grupos sulfhidrilo libres provoca la ruptura de los puentes disulfuro de las mucoproteínas, de esta forma, las moléculas -más pequeñas y menos viscosas- pierden capacidad de unión con los restos inflamatorios.

Su actividad mucolítica no se modifica por la presencia de ADN (moco purulento), esto es, reduce la viscosidad de secreción purulenta y no purulenta, y se incrementa con el aumento del pH (su efecto mucolítico es mayor en medio alcalino, ya que las mucinas de mayor viscosidad son las sulfomucinas y las sialomucinas de naturaleza ácida). Por ello, cuando se administra por nebulización se prepara en suero bicarbonatado. Puede producir irritación local con broncoespasmo cuando se administra a pacientes sensibles en asma. Este efecto se evita administrándolo con agonistas  $\beta_2$  broncodilatadores.

Se considera también un precursor de glutatión (cuando ha sufrido un descenso por estrés oxidativo), que es el secuestrador más importante de los radicales libres asociados con el proceso inflamatorio. La acetilcisteína se debe usar con precaución en animales con



enfermedades hepáticas (como encefalopatía hepática) debido a que en su metabolismo se hallan productos que contienen azufre.

#### - **BROMHEXINA**

La bromhexina, así como su metabolito activo – ambroxol (de mayor potencia) –, reduce la viscosidad de las secreciones al incrementar la actividad lisosomal, lo cual hace que aumente la hidrólisis de los mucopolisacáridos ácidos que tienen un papel relevante en la viscosidad del moco normal. Sus efectos son inconstantes y no afecta al contenido de ADN, por lo que su acción en estas situaciones es limitada. A dosis altas tiene cierta acción estimulante de las glándulas mucosas bronquiales. También se ha observado cierta acción regeneradora de las células epiteliales ciliadas.

### ANTITUSIVOS

La tos es un síntoma muy frecuente en la clínica de pequeños animales, especialmente en el perro. Es frecuente que en pacientes de cierta edad, algunas patologías cardiovasculares y pulmonares o respiratorias pueden cursar con tos crónica; sin embargo, en pacientes jóvenes se suele presentar de forma aguda. Antes de instaurar un tratamiento sintomático de las tos, que puede enmascarar una patología grave, es necesario realizar una anamnesis, exploración clínica, y, en su caso, pruebas complementarias con la finalidad de establecer un buen diagnóstico.

La tos se caracteriza por la contracción sinérgica y convulsiva de los músculos espiratorios torácicos y abdominales. La tos es un acto reflejo con una función protectora tendente a evitar el bloqueo mecánico de las vías respiratorias. Solo tiene sentido cuando la tos se debe a estímulos dentro de las vías respiratorias destinadas a expulsar secreciones o cuerpos extraños. Cuando los estímulos se producen fuera de las vías respiratorias es tos no productiva y, por tanto, inútil.

La broncoconstricción es la causa más frecuente e importante del estímulo de la tos. La broncodilatación se induce por bloqueo de los receptores o por alivio del estímulo irritante (inducido por la deformación mecánica que se produce en la pared bronquial por la broncoconstricción).

El reflejo de la tos también se desencadena por estímulos irritantes de fibras nerviosas sensoriales, con terminaciones sobre todo en la mucosa de la laringe, tráquea y los bronquios extrapulmonares, siendo estos estímulos aferentes transportados principalmente por el nervio neumogástrico o vago. Se ha descrito la contribución de otros nervios como el trigémino, glossofaríngeo y laríngeo superior.

Al menos dos tipos distintos de fibras sensoriales vagales pueden iniciar el reflejo tusígeno:

- Un tipo de fibras se caracteriza por su bajo umbral mecanosensor, que se adapta rápidamente a un estímulo mecánico supraumbral y constituye los receptores de adaptación rápida; probablemente se trata de receptores de la tos primarios.
- El otro tipo de fibras son capsaicina-sensibles, difíciles de estimular mecánicamente pero sensibles a algunos mediadores inflamatorios y a los agonistas de los receptores vaniloideos tipo 1 (TRPV1), como la capsaicina. Estas fibras son análogas a las fibras somatosensoriales caracterizadas como nociceptivas.

Las aferencias implicadas en este proceso son integradas en un centro nervioso – el centro de la tos – situado en el bulbo raquídeo, que parece ser independiente del centro respiratorio.

Una diversidad de vías eferentes (nervio laríngeo recurrente, nervios espinales) articula una compleja respuesta muscular (músculos respiratorios torácicos y abdominales, glotis, broncoconstricción) que constituye el acto de la tos, así como la posibilidad de su reiteración inmediata, el “acceso de la tos” o tos paroxística.

En general, la tos productiva se suele conservar, mientras que la no productiva se aborda con medidas que la hagan productiva (broncodilatador y expectorantes); si la secreción es muy viscosa se suprime. Un reflejo tusígeno insuficiente favorece la infección pulmonar. Por consiguiente, la tos desempeña un papel integral en la defensa inmunitaria, ayuda a mantener la vía respiratoria permeable y preserva el intercambio gaseoso. Cuando la tos excede la mera necesidad de expulsar partículas o secreciones, convirtiéndose – por su frecuencia, gravedad o duración – en una fuente de patología (trastorno del estado general, insomnio, dolor e incluso neumotórax y problemas cardiovasculares) exige tratamiento.

Entre los principales fármacos antitusivos se puede hacer mención de:

- **MORFINA**

Es un antitusivo efectivo a dosis inferiores a las necesarias para producir analgesia y sedación. No se utiliza habitualmente debido a sus efectos adversos y su potencial adictivo. Por vía oral tienen una pobre biodisponibilidad como consecuencia de un marcado efecto de primer paso.

- **CODEÍNA**

Es el producto de la metilación de la morfina. Tal modificación estructural le confiere un considerable aumento de la biodisponibilidad oral al reducir el efecto del primer paso hepático. Presenta igual potencia antitusiva que la morfina con efectos adversos significativamente inferiores; asimismo, su efecto analgésico es un 10% del de la morfina. Los efectos adversos principalmente observados en gatos son: excitación, espasmo muscular, convulsiones, depresión respiratoria, sedación y estreñimiento. Su potencial adictivo es considerablemente inferior al de la morfina.

- **HIDROCODONA**

Su estructura química y propiedades farmacológicas son similares a codeína pero presenta una mayor potencia. Puede reducir la secreción mucosa por mecanismos desconocidos. En perros, su efecto dura generalmente entre 6 y 12 horas, por lo que se debe consultar al propietario por la duración observada para poder establecer el intervalo de dosis más apropiado. En gatos debe ser utilizada con precaución. Las reacciones adversas principales son: sedación, estreñimiento y efectos gastrointestinales, como borborigmos y diarrea.

- **BUTORFANOL**

Es un opioide agonista-antagonista con propiedades antitusígenas y analgésicas. En perros su potencia antitusiva es unas cuatro veces más potente que la morfina y cien veces la de la codeína, aunque a la par produce una sedación considerable. Debido a su reducida biodisponibilidad oral es administrado en una dosis diez veces superior a la subcutánea. En gatos, es más utilizado como un analgésico inyectable pudiendo presentar estos pacientes eventos adversos como dolor en la zona de la inyección, midriasis, desorientación y sedación.

- **DEXTROMETORFANO**

Es un fármaco que no se une a los receptores opioides, por lo que técnicamente no es un opiáceo, y por tanto, no presenta efectos analgésicos o adictivos. Como antitusivo, su utilización es cuestionable en perros, debido a unas pobres propiedades farmacocinéticas, como un aclaramiento rápido, una corta semivida de eliminación y reducida biodisponibilidad oral.

## GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides (**prednisona, fluticasona, budesonida**, etc.) actúan especialmente frente a la hiperreactividad bronquial e inhiben la infiltración pulmonar tardía por células inflamatorias. De igual modo, inhiben la liberación de mediadores inflamatorios de los macrófagos y eosinófilos, pero no inhiben la liberación de gránulos de mastocitos. Además, son capaces de disminuir la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y del factor activador de plaquetas, que desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la inflamación de las vías respiratorias.

Los glucocorticoides reducen la producción de moco, hipersecreción, edema e hiperreactividad bronquial, disminuyen número de mastocitos e inducen apoptosis eosinofílica. Debido a efectos inmunosupresores, los glucocorticoides se evitan generalmente en enfermedades respiratorias infecciosas.

Para ataques severos de bronquitis canina, asma felina y obstrucción recurrente de las vías aéreas, la inyección parenteral de glucocorticoides generalmente proporciona alivio rápido. Para la terapia crónica en perros, la prednisona oral es generalmente el fármaco de elección. La prednisona es un profármaco que se metaboliza por el hígado a prednisolona. Estudios farmacocinéticos han mostrado una pobre biodisponibilidad oral de la prednisona en gatos, por lo que es preferible administrar prednisolona en esta especie. Los gatos son, en general, parcialmente resistentes a los efectos de los glucocorticoides y suelen requerirse dosis de prednisona mayores que en perros, por ejemplo, para el abordaje del tratamiento crónico el asma felino. Alternativamente, el acetato de metilprednisolona puede ser administrado por vía intramuscular a los gatos asmáticos cada 3 semanas. Para el tratamiento de gatos disneicos, se recomienda una dosis intravenosa de choque de un glucocorticoide: succinato sódico de prednisona o dexametasona fosfato sódico.

En la bronquitis felina el tratamiento suele ser prednisona o prednisolona. Algunos expertos sugieren el uso concurrente con broncodilatadores orales como teofilina o terbutalina. El tratamiento inicial de gatos asmáticos irá dirigido a controlar la crisis con glucocorticoides por vía oral o parenteral antes de considerar la transición a glucocorticoides inhalados. La bronquitis canina responde bien a prednisona oral; si se complica con infección, estaría contraindicado utilizar glucocorticoides orales y habría que pasar a glucocorticoides inhalados.

La asociación entre glucocorticoides y agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos tiene un efecto sinérgico adicional: incrementan el número de receptores  $\beta$ 2 y mejoran las respuestas a los broncodilatadores. Generalmente, los glucocorticoides inhalados presentan un elevado metabolismo de primer paso hepático y una escasa absorción cuando son deglutidos.

#### CIPROHEPTADINA

Debido al papel de la serotonina en la broncoconstricción inducida por alérgenos en gatos, la ciproheptadina – un antihistamínico antagonista de la serotonina – puede utilizarse como complemento de glucocorticoides y broncodilatadores con el objetivo de bloquear la broncoconstricción en tratamientos crónicos.

En modelos experimentales de asma felina, la ciproheptadina disminuye la hiperreactividad de las vías respiratorias pero no disminuye la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Debido a su semivida de eliminación larga (12 horas), la ciproheptadina requiere varios días para alcanzar concentraciones de estado estacionario y pueden ser necesarios de 4 a 7 días para evidenciar efectos clínicos. El antagonismo de los receptores de serotonina en el centro del apetito estimula el apetito, por lo que el aumento de peso puede ser un problema.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Boothe DM.** Small animal clinical pharmacology and therapeutics. Elsevier Health Sciences. 2011.
- **Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Matera MG.** Olodaterol+ tiotropium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Expert review of clinical pharmacology. 2015; 8(5): 529-39.
- **Galler A, Shibly S, Bilek A, Hirt RA.** Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *Journal of Small Animal Practice.* 2013; 54(10): 531-36.
- **Gómez N, Pisano P, Castillo V, Fontanals A.** Asma felino: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *InVet.* 2012; 14(2).
- **Gómez-Ortiz E, Zuccolotto-Crivellenti L, Borin-Crivellenti S, Lamarca L, Laudares M, Cintra CA, et al.** Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica en Pequeños Animales. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú.* 2015; 26(4): 549-57.
- **Hoffman AM.** Airway physiology and clinical function testing. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice,* 2007; 37(5): 829-43.
- **Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A.** Farmacología Básica y Clínica (18ª edición). Madrid España, Editorial Médica Panamericana. 2018.
- **Martin M, Pereira YM.** Approach to the coughing dog. *In Practice.* 2013; 35(9): 503-17.
- **McKiernan BC.** Diagnosis and treatment of canine chronic bronchitis: twenty years of experience. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice.* 2000; 30(6): 1267-78.
- **Nafe LA.** Update, Diagnosis, & Treatment of Feline Asthma. 2017.
- **Packer RM, Tivers MS.** Strategies for the management and prevention of conformation-related respiratory disorders in brachycephalic dogs. *Veterinary Medicine: Research and Reports.* 2015; 6: 219.
- **Reinero CR.** Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *The Veterinary Journal.* 2011; 190(1): 28-33.
- **Rozanski EA, Rondeau MP.** Respiratory pharmacotherapy in emergency and critical care medicine. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice,* 2002; 32(5): 1073-86.
- **Rozanski EA, Bach JF, Shaw SP.** Advances in respiratory therapy. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice.* 2007; 37(5): 963-74.
- **Sasaki K, Shimoda M.** Possible drug–drug interaction in dogs and cats resulted from alteration in drug metabolism: A mini review. *Journal of advanced research.* 2015; 6(3): 383-92.
- **Sumner C, Rozanski E.** Management of respiratory emergencies in small animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice.* 2013; 43(4): 799-815.
- **Taylor S.** Feline lower airway disease: asthma and beyond. *The veterinary nurse.* 2017; 8(1): 17-23.